

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PET/BT’NİN LENFOMA’NIN PRİMER EVRELENDİRMESİNDE**  
**KEMİK İLİĞİNİ DEĞERLENDİRMEDEKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. TANSEL ÇAKIR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. NAHİDE GÖKÇORA**

**ANKARA**

**ŞUBAT 2010**

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PET/BT’NİN LENFOMA’NIN PRİMER EVRELENDİRMESİNDE**  
**KEMİK İLİĞİNİ DEĞERLENDİRMEDEKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. TANSEL ÇAKIR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. NAHİDE GÖKÇORA**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-  
01/2009-63 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA**  
**ŞUBAT 2010**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle yetişmemde büyük katkıları bulunan ve tezim süresince beni yönlendirerek doğru adımlar atmamı sağlayan danışmanım Prof. Dr. Nahide Gökçora'ya; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimde emeği geçen değerli hocalarım başta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Ünlü olmak üzere, Prof. Dr. Neşe İlgın Karabacak, Prof. Dr. Özlem Kapucu, Prof. Dr. Mehmet T. Kitapçı, Prof. Dr. Tamer Atasever'e; tezimin değerlendirilmesinde çok büyük emekleri olan, asistanlık eğitimim boyunca her zaman bana yön gösteren Dr. Ümit Özgür Akdemir'e; tezimin patoloji kesiminde bana destek olan Doç Dr. Nalan Akyürek'e ve beni kendi asistanları kadar benimseyen Patoloji Anabilim dalına; konuya ilgi göstererek destekleyen Hematoloji anabilim dalına; manevi desteklerini ve dostluklarını esirgemeyen, omuz omuza çalıştığım tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve onların eşlerine; birlikte çalışmaktan zevk duyduğum tüm teknisyen, hemşire ve sekreter arkadaşlarımıza en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren, üzerimde çok büyük emekleri bulunan aileme ve en önemlisi daima bana destek olan sevgili eşim Aslı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine
BCL2	B hücreli lenfoma lösemi 2 (B cell Leukemia & Lymphoma 2)
BCL6	B hücreli lenfoma lösemi 6 (B cell Leukemia & Lymphoma 6)
CSF	Koloni uyarıcı factor (colony stimulating factor)
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Epo	Eritropoetin
FDG (F18-FDG)	Flor 18-2-Floro-2-deoksi-D-glikoz
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
FL	Foliküler lenfoma
FLIPI	Follicular lymphoma international prognostic index
G CSF	Granülosit koloni uyarıcı factor
GM CSF	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı factor
GN	Gerçek negative
GP	Gerçek pozitif
HE	Hematoksilen Eosin
HL	Hodgkin lenfoma
HRS	Hodgkin ve Reed-Sternberg
IHC	İmmünohistokimyasal boyama (Immunohistochemical staining)
IPI	International prognostic index
IPS	international prognostic score
KAN SUV	Kan havuzundaki ortalama SUV <sub>mean</sub> değeri
KC SUV	Karaciğerdeki ortalama SUV <sub>mean</sub> değeri

Kİ	Kemik iliği
Kİ SUV	Kemik iliğindeki ortalama SUVmean değeri
Kİ/KAN SUV	Kemik iliğinin SUVmean değerinin kan havuzu SUVmean değerine oranı
Kİ/KC SUV	Kemik iliğinin SUVmean değerinin karaciğerin SUVmean değerine oranı
Kİ/SER SUV	Kemik iliğinin SUVmean değerinin serebellum SUVmean değerine oranı
KLL	Küçük lenfositik lenfoma
KrLL	Kronik lenfositik lösemi
MHL	Mantle hücreli lenfoma
MZL	Marjinal zon lenfoması
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
NPD	Negatif prediktif değer
PAX-5	Paired Homeobox 5
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi
PI	Pozitron ışınması
PPD	Pozitif prediktif değer
SEER	Survival, Epidemiology and End Result
SER SUV	Serebellumdaki ortalama SUVmean değeri
SUV	Standart uptake value
WHO	World Health Organization
YN	Yalancı negative
YP	Yalancı pozitif

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>I</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>II</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>IV</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1. LENFOMA.....	4
2.1.1 Lenfomanın Sınıflandırılması.....	5
2.1.2. Lenfomanın Epidemiyolojisi .....	9
2.1.3. Lenfomanın Etiyolojisi .....	12
2.1.4. Lenfomanın Klinik Özellikleri Ve Tutulum Bölgeleri .....	14
2.1.5. Lenfomanın Tanı Ve Evrelemesinde Kullanılan Yöntemler.....	18
2.1.6. Lenfomanın Evrelendirmesi Ve Prognostik Faktörler.....	20
2.1.7. Kemik İliği Biyopsisi Ve Kemik İliği Tutulumunun Hastalığın Evrelendirmesine, Kliniğine Ve Tedavisine Etkisi.....	24
2.1.8. Lenfoma Hastalığında Gözlenen Genetik Mutasyonlar Ve FISH Yöntemi	28
2.2. PET/BT .....	32
2.2.1. PET/BT Fiziyi .....	32
2.2.2. PET Radyofarmasötikleri ve FDG.....	37
2.2.3. Lenfomada FDG-PET/BT'nin Rolü .....	42
2.2.4. Kemik İliği Tutulumunu Göstermede PET/BT'nin Rolü Ve Kemik İliğinde Artmış Tutulum Nedenleri.....	44
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>47</b>
3.1. HASTA POPULASYONUNUN SEÇİMİ .....	47
3.2. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI.....	48
3.3. PET/BT PROSEDÜRÜ .....	49
3.4. FİSH YÖNTEMİ VE DEĞERLENDİRMESİ .....	50
3.4.1. Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) Yöntemi.....	51
3.4.2. FISH Problemleri .....	52

3.4.3. <i>FISH</i> Değerlendirmesi .....	53
3.5. ÇALIŞMANIN İSTATİSTİKSEL DEęERLENDİRMEŐİ .....	54
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>55</b>
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ .....	55
4.2. PET/BT BULGULARI.....	57
4.3. PATOLOJİ VE FISH BULGULARI.....	58
4.4. LABORATUVAR BULGULARI .....	59
4.5. SAYISAL KARŞILAŞTIRMALAR .....	60
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>67</b>
5.1. FISH BULGULARI .....	68
5.2. PET/BT VE KLİNİK BULGULAR .....	70
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>77</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>78</b>
<b>8. ÖZET .....</b>	<b>91</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>93</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>95</b>

## 1. GİRİŞ

Lenfoma, immün sistem hücrelerinden köken alan bir tümördür. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar (HL ve NHL) olmak üzere iki temel kategoride incelenmektedir. Bu hastalıkta doğru tanı, evreleme ve uygun tedavi uygulamaları ile yüksek oranda remisyon veya tedavi olasılığı sağlanabilmektedir (1-2).

Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) PET ve BT görüntülerinin aynı seansta elde edilmesine olanak sağlayan ve fonksiyonel görüntüleme de çığır açan bir buluştur. 1970’li yıllarda ilk olarak beyin ve kalp görüntülemesinde kullanılmaya başlanan PET, Flor 18-2-Floro-2-deoksi-D-glukozun (F-18-FDG) keşfi ile birlikte onkolojik tümörlerde de takip protokollerine girmiştir.

PET/BT, lenfoma hastalarının değerlendirmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri ile kendisini ispatlamış ve iyi bilinen bir görüntüleme yöntemi olup, şu anda en sık istenilen PET/BT endikasyonu lenfomadır (3-4).

Kemik iliği tutulumu hem HL, hem de NHL hastalarında kayda değer tanısallık ve prognostik öneme sahiptir. Hastada kemik iliği tutulumunun olması hastalığın evresini evre IV’e yükseltmektedir (5). Ayrıca kemik iliği ekstra-nodal bölge sayılması nedeniyle ilk tanı aşamasındaki ekstra-nodal hastalığı bulunan agresif lenfoma hastalarının uluslararası prognostik indeks puanında (International Prognostic Index (IPI) score) iki kez artışa neden olmaktadır (6-7).

Lenfoma hastalarının primer veya sekonder değerlendirmesi sırasında F-18 FDG PET/BT görüntülerinde sıklıkla kemik iliğinde diffüz yaygın artmış FDG tutulumu izlenmektedir. Hastalarda kemik iliğinde artmış tutulum izlenmesinin nedenleri arasında; hastalık infiltrasyonu, kemoterapötik kullanımı sonrası kemik iliğinin uyarılması veya tedavi yan etkilerine karşı koloni uyarıcı faktör (CSF) kullanımı yer almaktadır. şu ana kadar yapılan çeşitli çalışmalarda PET/BT'nin lenfoma hastalarında kemik iliğini tutulumunu saptamadaki rolü incelenmiştir. 2005 yılında yayınlanan bir meta-analizde PET/BT'nin bu konudaki duyarlılık ve özgüllük değerleri sırası ile %51 ve %91 olarak bulunmuştur (8). Dolayısıyla FDG PET/BT'nin lenfomanın kemik iliği tutulumunu göstermede yüksek özgüllüğe, ancak düşük duyarlılığa sahip olduğu gözlenmektedir.

şu ana kadar yapılan çalışmaların çok az bir kısmında sayısal değerlendirmede bulunulmuş ve çoğunlukla kemik iliği tutulumu görsel değerlendirme ile incelenmiştir (8). Ayrıca hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının PET/BT'nin tanısal doğruluğuna etkisi yeterince incelenmemiştir.

Lenfomada kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde PET/BT'nin tanısal doğruluğu incelemenin kendisi ile olduğu kadar kullanılan referans ile de ilişkilidir. şimdiye kadar yapılan değerlendirmelerde kemik iliği biyopsisi referans yöntem olarak kabul edilmiştir.

Kemik iliği biyopsisinin rutin değerlendirilmesinde tek veya çift taraflı olarak alınan ilik materyalinin Hematoksilen Eosin (HE) ve seçilmiş vakalarda immünohistokimyasal boyalar (IHC) ile incelemesi yapılmaktadır. Lenfoma hastalarında kemik iliği dokusunda görölen atipik lenfositlerin görünümlerinin olgun lenfositlerden ayırımı oldukça zordur. Yapılan alışmalar, Floresans insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanımının, hastalığın kemik iliği tutulumunu saptamada yararlı olduğunu ve rutin histopatolojik incelemede normal olarak değerlendirilen kemik iliği örneklerinin bir kısmının aslında patolojik olduğunu göstermektedir (9-10).

Bu alışmada,

Lenfoma hastalarının (HL ve NHL) primer değerlendirmesinde PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermedeki duyarlılık ve özgülüğünün farklı sayısal değerlendirme yöntemleri kullanarak ölçülmesi; en yüksek tanısal doğruluk değerini sağlayan yöntemin ve bu yöntemdeki kesim değerinin belirlenmesi,

Rutin histopatolojik incelemesi yapılmış olan kemik iliği örneklerinin FISH yöntemi ile tekrar değerlendirilmesi; bu sayede PET/BT ile pozitif olarak değerlendirilen, ancak biyopsi sonucu negatif gelen olgularda hastalık varlığının araştırılması,

Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının PET/BT'nin tanısal doğruluğuna etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamında Gazi Üniversite Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp bölümünde PET/BT incelemesi yapılmış ve Patoloji bölümünde kemik iliği preparatları bulunan hastalar incelenmiştir. Çalışmada BCL2, BCL6, MYC ve PAX5 problemleri, deparafinize edilmiş kemik iliği bloklarından elde edilen cam kesitlerde lenfoma hastalığına ait genetik bozuklukların moleküler düzeyde araştırılması amacıyla kullanılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Lenfoma**

Lenfoma, immün sistemin lenfoid hücrelerinden kaynaklanan neoplaziler için kullanılan genel bir terimdir. İlk kez 1666 yılında anatomi profesörü olan Marcello Malpighi tarafından “De viscerum structura: exercitatio anatomica” isimli kitabında tanımlanmıştır. 1832 yılında Thomas Hodgkin "On The Morbid Appearance Of The Absorbent Glands And Spleen" isimli yayınında ilk kez lenfoma terimini kullanmaktadır (11-12). 1865 yılında Sir Simon Wilks yayınladığı makalesinde Hodgkin hastalığı terimini kullanarak Thomas Hodgkin'i ölümsüzleştirmiş ve aynı yazısında bu hastalığa uymayan lenf bezi hastalıklarını NHL olarak adlandırmıştır (13). Lenfoma her ne kadar tanı konan ilk kanser olmasa da tedavi edilebilen ilk

kanserdir. Bu yolda yapılan araştırmalar birçok diğer kanserin tedavisinde yol gösterici olmuştur (12).

### 2.1.1 Lenfomanın Sınıflandırılması

Lenfoma hastalığı yaklaşık olarak %90 NHL, %10 HL alt gruplarından oluşmaktadır. NHL birkaç istisna haricinde T ve B lenfositlerden köken alırken, klasik HL, B-hücrelerinden gelişen özel bir hücre olan Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinden köken almaktadır. Hastalığın bu kadar heterojen bir klinik göstermesinin nedeni ise hastalığına neden olan hücrelerin farklı diferansiyasyon basamaklarından köken almasıdır.

Lenfomanın sınıflandırılması, hastalığın biyolojik davranışlarının, prognozunun, tedavi protokollerinin ve bu konuda yapılan yayınların standardizasyonu için önemlidir. şu ana kadar bu konuda birçok değişik sınıflandırma önerilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** HL ve NHL’de kullanılan sınıflandırmalar

Rappaport sınıflandırması (14)
Lukes-Collins (Lukes-Butter veya Rye) sınıflandırması (15)
Kiel sınıflandırması (16)
Working Formulation sınıflandırması (17-18)
“Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms” (REAL) sınıflandırması (19-20)
“World Health Organization” (WHO) sınıflandırması (21)

İlk sınıflandırma yöntemi olan Rappaport sınıflamasında hücrelerin mikroskopik görünümüne ve infiltrasyon paternlerine önem verilmiştir (22). Bundan sonra kullanılmaya başlanan Kiel sınıflandırmasında ilk kez T-B hücre serilerinden bahsedilmektedir. Nodal lenfomalar için uygun olmasına rağmen ekstranodal lenfomalar için uygun değildir. Lukes-Collins (Lukes ve Butler, Rye) sınıflandırması ise Amerika’da daha sıklıkla kullanılan bir yöntem olmuştur. Klinisyenler “Working Formulation” sınıflaması ile benzer klinik özellik gösteren ve benzer şekilde tedavi edilen hastalıkları aynı gruplarda sınıflama yoluna gitmişlerdir (23-24). 1994 yılında geliştirilen REAL sınıflamasında hücrelerin kökenleri ile birlikte klinik özelliklerini ve tutulum yerlerini de temel alınmaktadır.

Halen en güncel ve sık kullanılan sınıflandırma WHO tarafından 2008 yılında yenilenen ve hemopoetik-lenfoid dokuları tüm özelliklerini dikkate alarak sınıflandıran yöntemdir (Tablo 2).

**Tablo 2.** WHO 2008 B hücreli lenfomaların sınıflandırması

<b>Prekürsör lenfoid tümörler</b>
B hücreli lenfoblastik lösemi /lenfoma
T hücreli lenfoblastik lösemi /lenfoma
<b>Matür B hücreli tümörler</b>
Kronik lenfositik lösemi (KrLL) / küçük lenfositik lenfoma(KLL)
B-Hücreli prolenfositik lösemi
Dalak kökenli marjinal zon lenfoma (MZL)
Saçlı hücreli lösemi
Dalak lenfoma / lösemisi sınıflandırılmamış
Lenfoplasmatik lenfoma/ Waldenstrom makroglobulinemisi
Ağır zincir hastalığı
Plazma hücreli myeloma
Kemiğin soliter plazmasitomu
Kemik dışı plazmasitom
Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ekstra-nodal marjinal zon B-hücreli lenfoması (MALT-lenfoma)
Nodal marjinal zon B- hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma (FL)
Derinin primer follikül merkez hücreli lenfoması
Mantle hücreli lenfoma (MHL)
Diffüz büyük B- hücreli lenfoma(DBBHL) sınıflandırılmamış
Diffüz büyük B- hücreli lenfoma(DBBHL) ve kronik inflamasyon
Lenfomatoid granülomatosis
Primer mediastinal (timik) büyük B- hücreli lenfoma
Damar-içi büyük B-hücreli lenfoma
Derinin primer DBBHL
Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif büyük B hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
Primer effüzyon lenfoması
Çok odaklı Castleman hastalığında HHV-8 ilişkili büyük B hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma
DBBHL ile Burkitt arasında özellikler taşıyan, B- hücreli lenfoma, sınıflanmayan
DBBHL ile klasik HL arasında özellikler taşıyan, B- hücreli lenfoma, sınıflanmayan

**Tablo 2.** Tablonun devamı

<b>Matür T hücreli tümörler</b>
T-hücreli prolenfositik lösemi
T-hücreli büyük granüllü lenfositik lösemi
NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif hastalığı
Saldırgan NK hücreli lösemi
Kronik-aktif Epstein-Bar-virus (EBV) enfeksiyonu ile ilişkili çocukluk çağı T-hücreli lenfoproliferatif hastalığı
Hidro-vassiniform benzeri lenfoma
Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoması
Ekstra-nodal tip NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip
Enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma
Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
Deri altı pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma
Mikozis fungoides
Sezary sendromu
Derinin primer CD30+ T-hücreli lenfoproliferatif hastalığı
Derinin primer saldırgan epidermotropik CD8+ sitotoksik T-hücreli lenfoması
Derinin primer gama-delta T-hücreli lenfoması
Derinin primer küçük-orta hücreli CD4+ T-hücreli lenfoması
Periferik T-hücreli lenfoma, sınıflandırılmamış
Angioimmünoblastik T-hücreli lenfoma
Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK +)
Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK -)
<b>HL</b>
Nodüler lenfosit baskın HL
Klasik HL
>Nodüler sklerozan klasik HL
>Lenfositten zengin klasik HL
>Miks sellüler klasik HL
>Lenfositten fakir klasik HL
<b>Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık</b>
<b>Histiyositik ve dendritik hücre tümörleri</b>

WHO sınıflaması içerdiği birçok alt grup ile oldukça karışık ve kalabalık görülmektedir. Bu nedenle NHL hastalığı klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları göz önüne alınarak 4 ayrı grupta toplanmaktadır (Tablo 3)(25).

**Tablo 3.** Lenfomaların klinik gruplandırılmaları

<b>1. İndolant lenfomalar</b>	
Gruba dahil alt tipler	Foliküller lenfoma
	B-hücreli kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma
	Lenfoplazmatik lenfoma
	Mantle hücreli lenfoma
	Splenik marjinal zon B-hücreli lenfoma
	Nodal marjinal zon B-hücreli lenfoma
	Mikozis fungoides
	T- hücreli granüler lenfositik lösemi
Klinik	Yaşlılarda, ileri evrede tanı, yavaş büyüme, tedavi yanıtı kötü
<b>2. Agresif lenfomalar</b>	
Gruba dahil alt tipler	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
	Periferik T-hücreli ve NK hücreli lenfomalar
Klinik	Her yaşta, tanı evresi değişken, hızlı büyüme, tedavi yanıtı iyi
<b>3. Yüksek Agresif lenfomalar</b>	
Gruba dahil alt tipler	Burkitt lenfoma
	Lenfoblastik lenfoma
Klinik	Çocuk ve genç yaş grubu, ileri evrede tanı, santral sinir sistemi tutulumu, hızlı büyüme, tedavi yanıtı iyi
<b>4. Lokalize indolant lenfomalar</b>	
Gruba dahil alt tipler	Ekstra-nodal marjinal zon lenfomaları (MALT)
	Derinin primer anaplastik büyük hücreli lenfoması
Klinik	Her yaşta, erken evre tanı, lokalize tedavi

### 2.1.2. Lenfomanın Epidemiyolojisi

Lenfoma önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Erkeklerde altıncı , bayanlarda beşinci , 0-14 yaş arası çocuklarda ise dördüncü en sık kanser nedenidir. Erkeklerde yaşam boyun lenfoma gelişme riski 1/45 olarak belirtilirken, bayanlarda bu oran 1/53 olarak saptanmıştır. Kanser kaynaklı ölümlerde erkeklerde dokuzuncu sırada iken; bayanlarda altıncı sırada yer almaktadır (26).

## *HL*

Amerika'da HL insidansı 100.000 kişide bayanlarda 2,5; erkeklerde ise 3,1 olarak bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde, hastalık insidansı çocukluk yaş grubunda yüksek olup, yaş ile azalmaktadır. Sanayileşmiş toplumlarda ise hastalık bimodal dağılım göstermektedir. Hastalık, nodüler sklerozan tip hariç bütün alt tiplerinde erkeklerde daha sık izlenmektedir. Nodüler sklerozan HL genç bayanlarda daha sık izlenmektedir. Miks sellüler tip sıklığında yaş ile birlikte artış göstermektedir (27). Lenfositten zengin ve fakir alt tipler daha nadir olarak izlenmektedir.

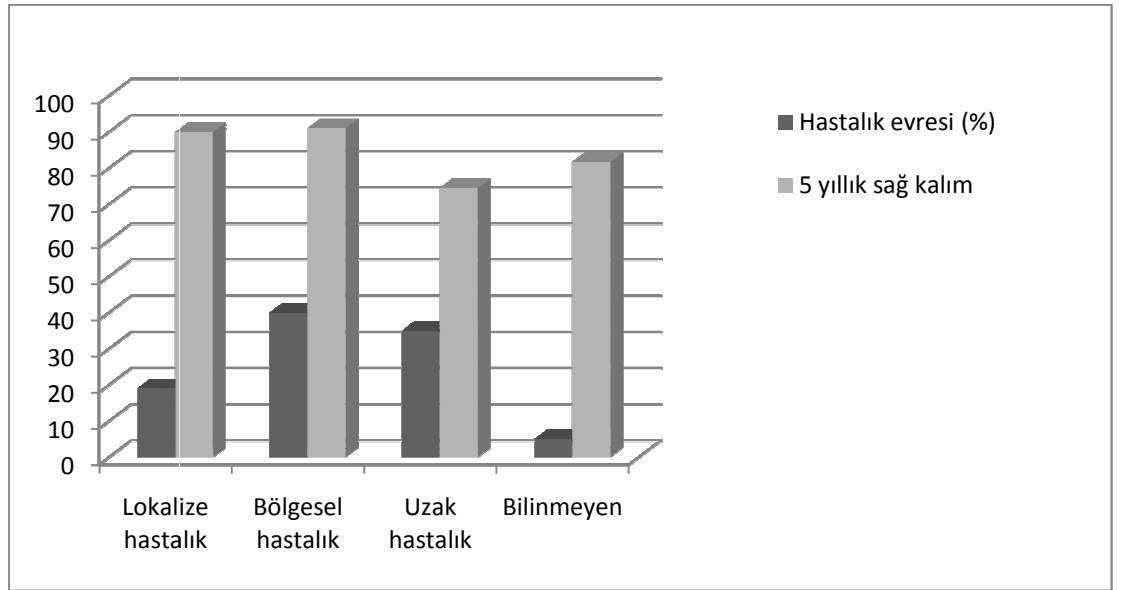
Hastalığa bağlı ölüm oranları 100.000 kişi için; erkeklerde 0,5 iken, bayanlarda 0,4 olarak bildirilmiştir. Yaşam boyu hastalık riskine bakıldığında erkek ve bayan her 437 kişiden biri yaşamı boyunca HL'ye yakalanma riski ile karşı karşıyadır. HL'de beklenen 5 yıllık rölatif sağ kalım oranları %84,7'dir.

## *NHL*

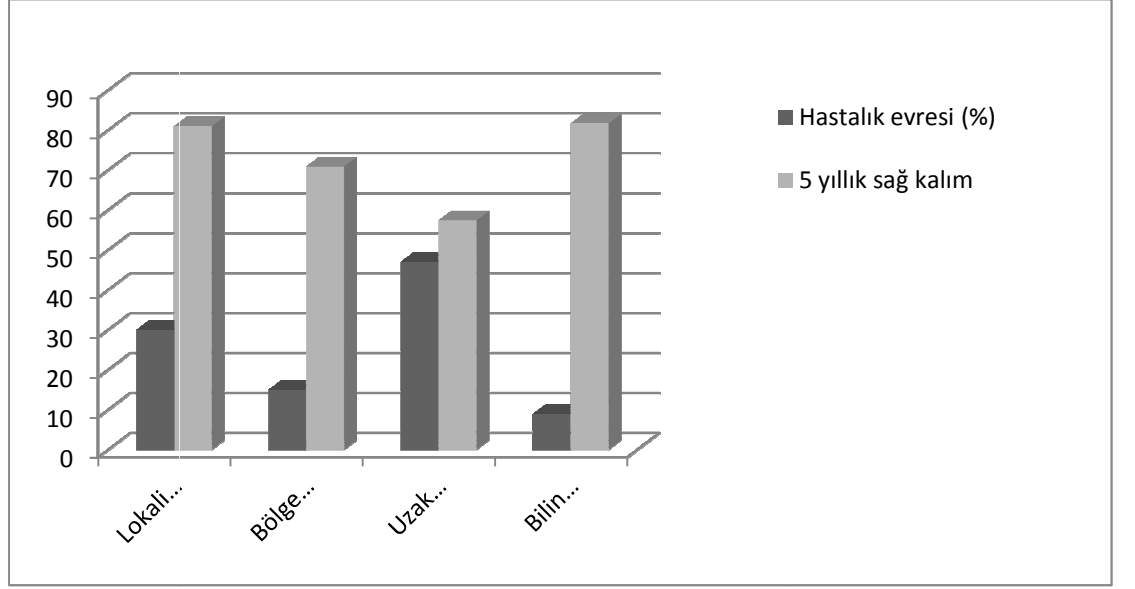
Amerika'da NHL insidansı 100.000 kişide erkeklerde 23,5; bayanlarda 16,4 olarak bildirilmiştir. Hastalık insidansı 65-84 yaşları arası erkeklerde daha yüksek olarak izlenmektedir.

Hastalığa bağlı ölüm oranları 100.000 kişide; erkeklerde 9; bayanlarda 5,7 olarak bildirilmiştir. NHL’de beklenen 5 yıllık rölatif sağ kalım oranları %67,2’dir.

HL ve NHL’de 5 yıllık sağ kalım oranları hastalığın evresi ile değişiklik göstermektedir. Uzak metastaz gösteren ilerlemiş hastalıkta sağ kalım oranları düşmektedir (Grafik 1,2) (28-29).



**Grafik 1.** HL’de hastalık evrelerinin dağılımı ve bu evreler için 5 yıllık sağ kalım oranları



**Grafik 2.** NHL’de hastalık evrelerinin dağılımı ve bu evreler için 5 yıllık sağ kalım oranları.

### 2.1.3. Lenfomanın Etiyolojisi

#### *HL*

Yapılan çalışmalar HL’nin etiyolojisinde viral patojenlerin rol oynadığını göstermektedir. Epstein–Barr virus (EBV) ilişkili enfeksiyöz mononukleozis hastalığına yakalanan hastaların HL olma riskleri normal popülasyondan iki, üç kat

fazladır (30). Klasik HL vakalarında %50, nodüler sklerozan HL'de %15-30, miksellüler HL ise %70 oranında EBV pozitifliği mevcuttur (31).

### *NHL*

NHL gelişimi çok basamaklı ve progresif genetik lezyonların birikimi sonucunda oluşur. B hücrelerinde immüoglobulin üretiminde, T-hücrelerinde ise yüzey reseptör üretiminde gereken karışık yeniden düzenlenme süreçleri genetik olarak hassas dönemler yaratmaktadır. DNA'da fizyolojik olarak çift taraflı kırıklar oluşmakta ve bu kırıklar anormal kromozomal translokasyonlara yol açmaktadır. NHL vakalarının %90'ında kromozomal translokasyonlar izlenmektedir (32-33). Bu translokasyonlar tek başlarına veya diğer genetik değişiklikler (onkojenik virüsler, çevresel karsinogenetik faktörler, vb.) ile birlikte onkolojik genlerin aktivasyonundan veya tümör supresör genlerin baskılanmasından sorumlu olabilmektedir.

Doğuştan veya kazanılmış immün supresyon hastalıkları, kalıtsal hastalıklardan ataksi-telenjektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, yaygın değişken immün yetmezlik, ciddi kombine immün yetmezlik, X kromozomuna bağlı lenfoproliferatif hastalık, Nijmegen breakage sendromu, hiper IgM sendromu ve otoimmün lenfoproliferatif sendromu, HIV/AİDS hastaları, organ transplastasyonları sonrasında yoğun immünosupresyon alan hastalar, EBV, HHV8, HTLV-1, HCV,

Helikobacter pylori, Borrelia burgdorferi maruziyeti olan hastalar, otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artmış NHL riski ile karşı karşıyadır (34-43).

#### 2.1.4. Lenfomanın Klinik Özellikleri Ve Tutulum Bölgeleri

Lenfoma hastalığı birçok farklı şekilde kendini gösterebilir. Hastalar çoğunlukla lenfadenopati, fokal-diffüz organ tutulumu veya jeneralize multi organ tutulumu ile kliniğe başvurur.

#### *HL*

HL'nin iki ana alt grubu olan klasik HL ve hastaların %5'ini oluşturan nodüler lenfositten zengin HL'nin klinik görünümleri birbirinden farklıdır. Bu farkların anlaşılması hastalıkların erken tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Klasik HL 20 ile 60 yaşları arasında genç erişkinlerde görülür. Hastaların çoğunluğu asemptomatik diyafram üzeri (özellikle de ön –orta mediastende) lenfadenopati ile doktora başvurur (44). Hastalık %10 oranında (genellikle yaşlılarda) infradiafragmatik olarak izlenebilmektedir (45). Yüzde 40 hastada genel semptomlar (B semptomları: ateş, gece terlemesi, açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk, non-

spesifik organ semptomları, açıklanamayan biyokimyasal anormallikler) olarak bilinen sıkıntılar bulunmaktadır (46). Primer alan geç fark edildiğinden hastalık daha çok B semptomları varlığında tanı alır. Kemik iliği, karaciğer veya kemik gibi ekstra-nodal organların primer tutulumları nadirdir. Hastalığın yayılımı tahmin edilebilir bir düzen izlemekte ve lenf nodu paketlerinde sıra ile yayılmaktadır. HL'lerde sadece ekstra-nodal tutulum ile prezantasyon nadir iken, NHL'de %25 oranında görülmektedir. Ekstra-nodal organlara sekonder yayılım (lokalize-uzak yayılım) ise HL'de %25 hastada görülmektedir.

Çocukluk yaş grubunda en sık nodüler sklerozan HL görülmektedir. Sıklıkla 10 yaşından sonra görülür. Lokalize olarak seyreder. B semptomlarının varlığı hastalık prognozunu kötü etkilemektedir. Ekstra-nodal tutulum çok nadirdir (47).

### *NHL*

Heterojen bir grup hastalıktır. T veya B hücrelerinin değişik farklılaşma basamaklarından köken alabildiğinden klinik özellikleri her alt grup için farklılık göstermektedir.

NHL birçok alt grupta incelense de, erişkinde en sık görülen 6 alt grubu bütün hastalıkların %76'sını oluşturmaktadır. Bunlar tablo 4'de gösterilmiştir (46). Düşük, orta ve yüksek dereceli NHL vakalarında sırası ile %39, %36 ve %18 oranlarında

kemik iliği tutulumu izlenmektedir (48). Pediatrik yaş grubunda ise sıklıkla izlenen 3 alt grup lenfoma tablo 5’de gösterilmektedir (49-50).

**Tablo 4.** Erişken hastalarda NHL alt gruplarının dağılımı

<b>NHL alt grubu</b>	<b>Görülme yüzdesi</b>
Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)	%31
Foliküler lenfoma (FL)	%22
Küçük lenfositik lenfoma (KLL)	%6
Mantle hücreli lenfoma (MHL)	%6
Periferik T hücreli lenfoma	%6
Ektranodal marjinal zon lenfoması (MZL)	%5
Diğer	%24

**Tablo 5.** Çocukluk çağında sık gözlenen lenfomalar

<b>NHL alt grubu</b>	<b>Görülme yüzdesi</b>
Burkitt lenfoma (BL)	%35-50
Lenfoblastik lenfoma	%30-40
Büyük hücreli lenfoma	%15-25

DBBHL, en sık görülen NHL alt grubu olup, agresif seyreder (51). En sık klinik şikayet semptomatik büyüyen kitle lezyonudur. Hastaların yaklaşık %30’unda primer ekstra-nodal tutulum mevcuttur. Yüzde 30 hastada B semptomları bulunmaktadır (52). DBBHL hastalarının bir kısmı ise indolant lenfomaların transformasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Yüzde 10-30 oranında kemik iliği tutulumu izlenebilmektedir (53).

Foliküler lenfoma, en sık görülen indolant B hücreli lenfomadır. Ortalama 60 yaşında ve erkeklerde sıktır. En sık klinik bulgu, kronik asemptomatik periferik lenfadenopatidir. Abdominal kitleler yıllarca asemptomatik olarak seyredebilir. Lenf nodları lokal invazyon göstermezler. Erken dönemde hematojen yayılım yaygın olarak gözlenmektedir. B semptomları nadir olarak görülür. Yüzde 3 vaka transformasyon ile DBBHL'ye dönebilmektedir (54). Bu hastaların klinik seyirleri daha kötüdür. Yüzde 40-70 vakada kemik iliği tutulumu gözlenebilmektedir (53).

Kronik lenfositik lösemi (KrLL) / Küçük lenfositik lenfoma (KLL) aynı hastalığın iki farklı klinik prezantasyonunu oluşturmaktadır. Hastalık tam olarak kemik iliğinde (KrLL) veya tama yakın ekstramedüller alanlarda (KLL) tutulum gösterebilir. Yaşlılarda sıktır. Asemptomatik periferik lenfadenopati, asemptomatik persistan lenfositoz veya kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler ile seyreder. Kemik iliği tutulumu %85 oranında izlenebilmektedir (53).

Mantle hücreli lenfomanın klinik özellikleri KLL'ye benzemekte olup, ayrımlarında genetik, immünofenotipik özelliklerine bakılır. Yüzde 50-80 oranında kemik iliği tutulumu izlenebilmektedir (53).

Periferik T hücreli lenfoma, indolant, agresif, lösemik, nodal veya ekstra-nodal birçok farklı klinik antiteyi barındıran heterojen bir grup hastalıktır. Lösemik, nodal ve ekstra-nodal alt grupları vardır. Yüzde 30-50 vakada kemik iliği tutulumu izlenebilmektedir (53).

MZL indolant lenfoma grubunda yer almaktadır. Üç farklı klinik alt gruptan oluşmaktadır (Mukoza altı lenfoid dokunun (MALT) ekstra-nodal E-MZL, dalak kökenli S-MZL ve nodal N-MZL). En sık görülen alt tipi MALT lenfomasıdır. Sıklıkla mide, akciğer ve oküler- adneksiyal bölge tutulumları görülür. Bu hastalarda B semptomlarının varlığı nadirdir ve transformasyonu akla getirmelidir. Nodal MZL klinik olarak FL'ye benzemektedir. İmmünofenotipik olarak ayrılabilir. Dalak kökenli MZL ise yaşlı hastalarda masif splenomegali ve sitopeni ile ortaya çıkmaktadır. E-MZL'de %3-20, N-MZL'de %30-40, S-MZL'de %70-100 oranında kemik iliği tutulumu izlenebilmektedir (53).

Çocuklarda NHL her yaş grubunda görülebilmektedir. Tanı anında sıklıkla hastalık yaygındır. (47). Burkitt lenfomada %15-35, lenfoblastik lenfomada %40-60, büyük hücreli lenfomada ise %15-25 oranında kemik iliği tutulumu izlenebilmektedir (53).

#### 2.1.5. Lenfomanın Tanı Ve Evrelemesinde Kullanılan Yöntemler

Lenfoma hastalarının doğru evrelendirmesi tedavi protokolünün seçiminde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle yeni tanı konmuş hastalarda Amerikan kanser komitesinin (American Joint Committee on Cancer, AJCC) tarafından önerilen tıbbi incelemeler tablo 6'da gösterilmiştir (55-56).

**Tablo 6.** Yeni tanı lenfoma hastalarının değerlendirmesinde uygulanması tavsiye edilen incelemeler

- A. Mutlak incelemeler
  - a. Tercihen eksizyonel biyopsi
  - b. Hikaye (B semptomları, alkol intoleransı, performans statüsü ..)
  - c. Fizik muayene (lenf nodları, karaciğer, dalak..)
  - d. Laboratuvar testleri
    - i. Tam kan ve trombosit sayımı
    - ii. Eritrosit sedimentasyon hızı veya CRP
    - iii. Biyokimya paneli
    - iv. Bayanlarda B-HCG
  - e. Radyografik görüntülemeler
    - i. Direkt akciğer grafisi
    - ii. Boyun, toraks, abdomen ve pelvis BT
    - iii. PET/BT
  - f. Kemik iliği incelemesi (unilateral/bilateral; aspirasyon/biyopsi)
  - g. Agresif histolojideki hastalardan HIV incelemesi
  - h. Rituximab tedavisi düşünülen hastalardan Hepatit B serolojisi
- B. Yardımcı incelemeler
  - a. Kemik ağrısı varlığında kemik sintigrafisi
  - b. Gastrointestinal sistem tutulumu düşünülüyor ise endoskopi
  - c. Santral sinir sistemi tutulumu beklenen lenfoma hastalarında (Primer beyin veya oküler lenfoma vakaları, akut lenfoblastik lösemi, lenfoblastik lenfoma, Burkitt lenfoma, transformasyon ile DBBHL'ye dönüşen NHL vakaları, evre 4 hastalarda, kemik iliği veya testis tutulumu olan hastalarda, parameningeal tutulumu olan hastalarda, tüm çocuk hastalarda) LP ile beyin omurilik sıvısının incelenmesi ve gereği halinde MRG ile hastanın tetkik edilmesi
  - d. Kemik sintigrafisinde tutulum gösteren alanların MRG ile birlikte değerlendirilmesi
  - e. Fertilitate korunması (semen, yumurta saklanması)
  - f. HIV testi
  - g. Kardiyopulmoner rezervin değerlendirilmesi

### 2.1.6. Lenfomanın Evrelendirmesi Ve Prognostik Faktörler

Yeni tanı alan lenfoma vakaları doğru tedavi planlanması amacıyla klinik olarak evrelendirilmelidir. HL ve NHL'nin sınıflandırılmasında kullanılan klasik evrelendirme olan Ann Arbor sınıflandırmasıdır (Tablo 7).

Ann Arbor sınıflamasında lenf nodları, Waldeyer halkası, timus ve dalak nodal (lenfatik) bölgeler olarak kabul edilmiştir. Kemik iliği, kemik, gastrointestinal sistem, deri, santral sinir sistemi, akciğerler, gonadlar, oküler adneks, karaciğer, böbrekler, uterus vb. ekstra-nodal (ekstra lenfatik, E) alanlar olarak kabul edilmiştir. Mediastende yer alan kitleler için bulky tümör (X) tanımı kitlenin en uzun transvers ekseninin toraks transvers boyutuna bölünmesi ile elde edilen oranın 1/3'den büyük olması veya kitle boyutunun 10 cm'den büyük olması ile konulur. Lenfomada ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı şikayetleri B semptomları olarak tanımlanmaktadır.

Ann Arbor sınıflandırmasında lenf nodu bölgesi (nodal bölgeler, 1965 RYE sempozyumu) tanımı kullanılmaktadır. Günümüzde kabul gören lenf nodu bölgeleri şunlardır: Diyafram üzerinde; Waldeyer halkası, sağ ve sol servikal bölgeler (servikal, internal jugular, oksipital, submental, submandibular, supraklaviküler ve preauriküler lenf nodları), sağ ve sol aksiler-pektoral bölgeler, sağ ve sol infraklaviküler bölgeler, mediastinal lenf nodları, sağ ve sol hiler lenf nodları, epitroklear-brakial lenf nodları ve timus yer almaktadır. Diyafram altında ise;

paraaortik lenf nodları, mezenterik lenf nodları, sağ ve sol iliak lenf nodları, sağ ve sol inguinofemoral, popliteal lenf nodları ve dalak yer almaktadır.

**Tablo 7.** HL ve NHL'de kullanılan Ann Arbor sınıflandırması

Özet evresi	Ann Arbor evresi	Açıklama
Lokalize hastalık	I	Tek nodal bölgede tutulum.
	Ie	Tek ekstra-nodal organ/bölgede tutulum
Bölgesel Hastalık	II	Diyafrazın aynı tarafında birden fazla nodal bölgede tutulum
	IIe	Bir ekstra-nodal organ/bölgenin <u>lokalize</u> tutulum ve buranın <u>bölgesel</u> lenf nodlarında tutulum olması. (diyaframin aynı tarafında birden fazla nodal bölgede de tutulum da olabilir)
Uzak hastalık	IIIs	Diyafrazın aynı tarafında birden çok nodal tutulum ve dalak tutulumu
	III	Diyafrazın her iki tarafında nodal tutulum olması
	IIIe	Diyafrazın her iki tarafında nodal tutulum olması ve bu tutulumun komşu ekstra-nodal alanlara <u>lokalize</u> yayılımı
	IIIs	Diyafrazın her iki tarafında nodal tutulum olması ve dalak tutulumu
	IIIe,s	Diyafrazın her iki tarafında nodal tutulum olması, ekstra-nodal organlara <u>lokalize</u> yayılım, dalak tutulumu
	IV	Bir veya daha fazla ekstra-nodal organ/bölgenin <u>diffüz-disemine</u> tutulumu (+/- lenf nodu tutulumu)
	IV	İzole ekstra-nodal organ/bölge tutulumu ve <u>bölgesel olmayan</u> nodal tutulumu
IV	Karaciğer, kemik iliği, akciğer veya beyin omurilik sıvısı tutulumu (direkt yayılım harici)	

Pediyatrik NHL hastalarında sınırlı ve yaygın hastalığın ayrılması amacıyla St. Jude çocuk hastanesinin Ann Arbor sistemini modifiye ederek oluşturduğu evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Lenfoma hastalarında sağ kalım ve tedavi yanıtını tahmin amacıyla birçok farklı prognostik faktör oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanları IPI (international prognostic index), FLIPI (follicular lymphoma international prognostic index) ve IPS'dir (international prognostic score).

IPI, agresif NHL'ler için kullanılan bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi rekürrens yönünden yüksek riskli hastaların ayrılmasına ve tedavi şemalarının tekrar değerlendirilmesine yol gösterir. Kemik iliği tutulumu IPI ve FLIPI skorlamasında artışa neden olmaktadır. IPI skoru hem ekstra-nodal tutulum hem de evrede artış izlenmesi nedeniyle iki puan birden artmaktadır. Skorlama sistemi ve sağ kalıma etkisi tablo 8, 9'da gösterilmiştir (57).

**Tablo 8.** NHL'de IPI skorlama sistemi

<b>Klinik özellik</b>	<b>0 puan</b>	<b>1 puan</b>
Yaş	≤ 60	>60
Evre (Ann- Arbor)	I-II	III-IV
Ekstra-nodal organ/bölge sayısı	≤ 1	>1
Performans statüsü	≤ 1	>1
Laktat Dehidrogenaz (LDH)	Normal	Artmış

**Tablo 9.** IPI skorlamasının sağ kalıma etkisi

<b>Prognoz</b>	<b>IPI skoru</b>	<b>2 yıllık sağ kalım (%)</b>	<b>5 yıllık sağ kalım (%)</b>
Düşük	≤ 1	84	73
Düşük-orta	2	66	51
Yüksek-orta	3	54	43
Yüksek	≥4	34	26

FLIPI, indolant NHL'lerde lenfomalarda kullanılan bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi ve sağ kalıma etkisi ayrıntıları ile tablo 10, 11'de verilmiştir (58).

**Tablo 10.** FLIPI skarlama sistemi

<b>Klinik özellik</b>	<b>0 puan</b>	<b>1 puan</b>
Yaş	≤ 60	> 60
Ann Arbor evresi	I-II	III-IV
LDH	Normal	Artmış
Hb (mg/dl)	≥12	<12
Nodal bölge sayısı	≤4	>4

**Tablo 11.** FLIPI skarlama sisteminin sağ kalıma katkısı

<b>Prognoz</b>	<b>FLIPI skoru</b>	<b>5 yıllık sağ kalım (%)</b>	<b>10 yıllık sağ kalım (%)</b>
İyi	≤ 1	91	71
Orta	2	78	51
Kötü	≥ 3	53	36

IPS skarlama sistemi, HL için oluşturulmuş bir skarlama sistemidir. Skarlama sistemi ve sağ kalıma etkisi ayrıntıları ile tablo 12, 13’de verilmiştir (59).

**Tablo 12.** HL’de kullanılan IPS skarlama sistemi

<b>Klinik özellik</b>	<b>0 puan</b>	<b>1 puan</b>
Serum albümin (g/dl)	<4	≥4
Hb (g/dl)	<10.5	≥10.5
Yaş	≥45	<45
Cinsiyet	Erkek	Bayan
Ann Arbor evresi	IV	I-III
Beyaz küre sayımı (10 <sup>6</sup> /L)	≥ 15	<15
Lenfositopeni (10 <sup>6</sup> /L (%))	< 0.6 (<%8)	≥0.6

**Tablo 13.** IPS skoru ve sağ kalıma etkisi

IPS skoru	Progresyon gözlenmemesi	Toplam sağ kalım
0	84±4	89±2
1	77±3	90±2
2	67±2	81±2
3	60±3	78±3
4	51±4	61±4
≥	42±5	56±5

Bu skora sistemlerinin dışında lenfoma hastalığının tedavi ve takibinde kullanılan birçok farklı skora kriteri, biyokimsyal, immünojenotipik ve genetik marker yer almaktadır.

#### 2.1.7. Kemik İliği Biyopsisi Ve Kemik İliği Tutulumunun Hastalığın Evrelendirmesine, Kliniğine Ve Tedavisine Etkisi

Kemik iliği biyopsisi HL ve NHL hastalarında çok önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlamaktadır. Kemik iliği tutulumunun varlığı Ann Arbor sınıflamasında hem HL, hem de NHL hastalarını Evre dörde yükseltmekte, hastaların prognozlarını kötü etkilerken, doktorların uygulaması gereken tedavi yaklaşımlarında değişikliklere neden olmaktadır.

Kemik iliği biyopsisi uygulanması önerilen durumlar tablo 14'de verilmektedir (53).

**Tablo 14.** HL ve NHL'de kemik iliği biyopsisi endikasyonları

HL ve NHL'de primer evrelendirmesi aşamasında
Nedeni bilinmeyen sitopenilerde ilk değerlendirme amacıyla
Hastalık örnek alınması güç bir ekstramedüller bir bölgede ise
Ekstra-medüller bölgeden alınan örnek tanı koymak için yetersiz lenfoid infiltratlar içeriyor ise
Primer değerlendirmesinde kemik iliği tutulumu bulunan hastada tedavi yanıtının takibinde
Olası lenfoma relapsı düşünülüyor ise
Hematolojik rezerv merak ediliyor ise
Protokol çalışmaları sırasında gereği halinde

Optimum kemik iliği değerlendirmesi için; tam kan sayımı, kan yayması, kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği yayması ve kemik iliği dokundurması (imprint), kemik iliği pıhtısı ve kor biyopsisi alınmalıdır. Bu örneklerde; periferik kanda atipik lenfosit varlığı, kemik iliği infiltrasyonunun varlığı, var ise paterni ve yaygınlığı, atipik lenfositlerin köken aldığı hücre kolonisi ve immünofenotipik ve genetik özellikleri araştırılabilir. Seçilmiş vakalarda belirli spesifik genetik defektlerin varlığı FISH yöntemi ile sitogenetik olarak saptanabilmektedir. Kemik iliği tutulumunun varlığını göstermede çift taraflı örnek alınmasının tek taraflı örnekten daha değerli olduğu gösterilmiştir (60-62).

## *HL*

HL hastalığının primer evrelemesi sırasında evre IB, IIB, III ve IV HL hastalarında; progresyon veya relaps düşünülen hastalarda; kemik iliği transplantasyonuna aday hastalarda kemik iliği biyopsisi önerilmektedir (63).

Kemik iliğinin tutulumu HL hastasında IPS skorunu arttırdığı gibi tedavi seçiminde de değişikliklere neden olmaktadır. Erken evre hastalarda Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağının (*National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*) önerdiği tedavi kombinasyonu ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) iken, ileri evre hastalarda Stanford V (Methotrexate (bazen cyclophosphamide), Doxorubicin, Vinblastine, Vincristine, Bleomycin, Etoposide, Prednisone) veya BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristin(Oncovin), Procarbazine Prednisone) önerilmektedir (63).

## *NHL*

NHL'de genel olarak kemik iliği biyopsisi hastaların tanı ve takiplerinde uygulanması gereken bir inceleme yöntemidir. Kemik iliği tutulumunun varlığı özellikle orta ve yüksek dereceli NHL vakalarında sağ kalım süresini azaltmaktadır (48).

NHL'de uygulanacak tedavi yaklaşımları hastalığın alt tipleri arasında büyük değişikler göstermektedir.

DBBHL vakalarında kemik iliği tutulumu varlığında hastalarda santral sinir sistemi tutulumu sık olarak gözlenebilmektedir. Özellikle evre IE meme kaynaklı DBBHL vakalarında ve AIDS ilişkili DBBHL vakalarında kemik iliği tutulumu varlığında bu risk daha yüksektir. Bu hastalara profilaktik intratekal kemoterapi uygulaması önerilmektedir(64).

Foliküler lenfomada tanı aşamasında özellikle tedavi seçeneği sadece takip olacak evre I-II hastaların dokümanite edilebilmesi için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (64).

Deri ile ilişkili olmayan periferik T hücreli lenfomalarda kemik iliğinde hastalığın varlığı prognostik indeksi yükseltmekte ve hastayı yüksek riskli gruba sokmaktadır (64).

Erişkin T hücreli lösemi ve lenfomalarda, kemik iliği tutulumu bağımsız bir kötü prognoz bulgusudur. Ayrıca tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (64).

### 2.1.8. Lenfoma Hastalığında Gözlenen Genetik Mutasyonlar Ve FISH Yöntemi

FISH tetkiki günümüzde kullanımı ve giderek artan genetik analizi moleküler seviyeye taşıyan bir tanı yöntemidir.

Bu yöntemde hedef DNA'ya karşı test problemleri kullanılmaktadır. Bu sayede doku veya hücre düzeyinde DNA'da meydana gelen spesifik değişikliklerin analiz edilmesine olanak sağlanmaktadır (65).

FISH yöntemi hem taze dokuda hem de formalin ile fikse dokuda çalışılabilir.

Hematopoetik kanserlerin değerlendirilmesinde FISH problemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla iki farklı prob kullanılabilir. Birincisi (tek veya çift) füzyon problemleri. Çift füzyon problemleri iki farklı renkte boyanan bir çift probdan oluşmaktadır. Bu problemler genetik kırılmanın beklendiği alanın zıt yönlerinde yer alan iki gene spesifik olarak seçilir. İkincisi ise ayrılma problemleri. Bu problemler ise bir genin iki zıt uçlarına spesifik olarak seçilirler.

Çalışmamızda kullanılan problemler BCL2, BCL6, MCY ve PAX5'e spesifik ayrılma problemleri.

### *B hücreli lenfoma Lösemi 2 (BCL2)*

(t(14;18) (BCL2/IGH); t(14;2) (BCL2/IGK); t(14;22) (BCL2/IGL))

BCL2, protoonkogen ailesindedir. 18q21'de lokalizedir. Mitokondriyal yolak üzerinden apoptozu önleyen bir protein üretmektedir. FL, DBBHL ve agresif HL'lerde izlenebilmektedir. DBBHL %15-30, FL %80-90, MZL %30-70, Diffüz follikül merkez hücreli lenfomada %70-80 oranında FISH'te pozitiflik saptanabilmektedir (66). B hücreli lenfomalarda %51, T hücreli lenfomalarda %17 oranında BCL2 fazla ekspresyonu izlenmektedir (67-71). DBBHL'lerde tanıda BCL2 translokasyonunun gösterilmesinin progresyona etkisi yoktur. Ancak BCL2'nin fazla eksprese edilmesi hastalıksız sağ kalımda ve total sağ kalımda azalmaya neden olmaktadır (72). Klasik HL'de %60 vakada BCL2 eksprese edilmektedir. Bunun HL'de sağ kalımı kötü yönde etkilediği gösterilmiştir (73).

### *B hücreli lenfoma Lösemi 6 (BCL6) geni*

(t(3;14)(BCL6/IGH); t(3;2)(BCL6/IGK); t(3;22) (BCL6/IGL); t(3;13); 1q21, 2q21, 4p11, 5q31, 6p21, 7p12, 8q24, 9p13, 11q13, 11q23, 12q11, 13q14-21, 14q11, 15q21 ve 16p11.)

Kromozom 3q27'de yer alan bir protoonkogendir. Hücre siklusunu kontrol eden bir transkripsiyon proteini eksprese eder. DBBHL, FL, Marjinal zon lenfoma ve diğer lenfomalarda gözlenebilir. DBBHL'de %40, FL'de %5-15, MZL'de %10

oranında DNA rearanjmanı izlenmektedir (74-76). BCL6 ekspresyonu incelendiğinde FL'de ~%100, Burkitt lenfomada ~%100, DBBHL'de ~%80 ve nodüler lenfositten zengin HL'de ~%80 oranında gözlemlendiği bulunmuştur (77-79).

### *cMYC geni*

(t(8;14) (cMYC/IGH); t(2;8)(cMYC/IGK); t(8;22)(cMYC/IGL))

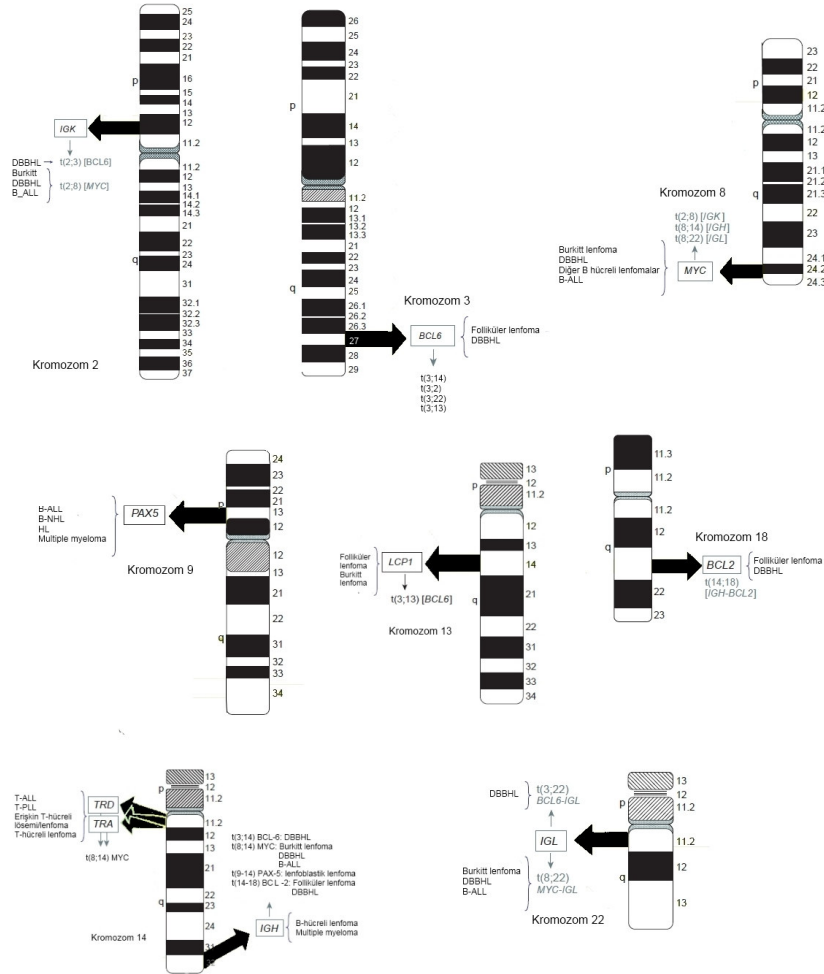
c-MYC, 8q24'de lokalize bir gen olup, lösin zipper transkripsiyon faktörünün üretiminden sorumludur. Hücre çoğalması ve farklılaşmasında görevlidir. B hücreli lenfomada, DBBHL'de, B-ALL, Folliküler lenfoma, MZL, Multiple myeloma, B-KLL, anaplastik büyük hücreli lenfomada cMYC gen mutasyonu gözlenebilmektedir. t(8;14) translokasyonu B hücreli lenfomalarda %80 oranında izlenmektedir (65). Burkitt lenfomada %70-85, DBBHL'de %10 oranında genetik rearanjman mevcuttur (66).

### *Paired Homeobox 5 (PAX5) geni*

(t(9;14) (PAX5/IGH); 1p25, 3q27, 7q11, 10p13, 12q13)

PAX5 geni, 9p13 kromozomda yer almakta ve B hücrelerine spesifik bir transkripsiyon faktörü üretmektedir. B-ALL, B hücreli lenfoma, HL, multiple myeloma, MZL'de PAX5 gen mutasyonu bulunabilmektedir.

Son yapılan yayınlarda FISH tetkikinın lenfoma hastalarının kemik iliği biyopsilerinin değerlendirmesindeki öneminden bahsedilmektedir. Rutin histopatolojik incelemelerde normal olarak değerlendirilen bazı vakaların FISH tetkiki ile değerlendirildiğinde pozitif saptanması ve sitogenetik düzeydeki incelemelerin önemi vurgulanmaktadır (9-10, 80).



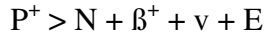
**Figür 1.** BCL2, BCL6, MYC ve PAX5 genlerinin kromozomlardaki konumu ve ilişkili hastalıklar

## 2.2. PET/BT

### 2.2.1. PET/BT Fiziği

PET, pozitron anihilasyonu sonucunda ortaya çıkan ve birbirleri ile 180 derece açı farkı ile uzayda hareket eden anihilasyon fotonlarının zıt yöndeki dedektörler ile saptanması ve bu fiziksel olayın analiz edilerek görüntü haline getirilmesi ile çalışmaktadır.

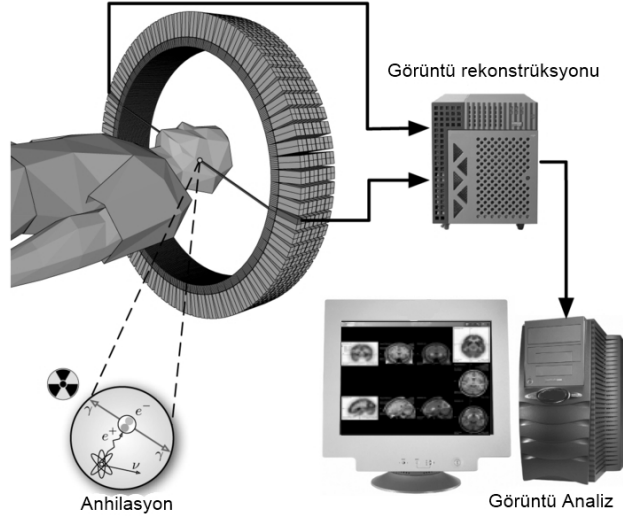
PET'in temelini oluşturan olay pozitron ışımasıdır(PI). Fazla proton barındıran atomlar elektron yakalama veya PI ile stabil hale gelmektedirler. PI oluşturabilmesi için izotopun en az 1.02 MeV enerjisinin olması gerekmektedir. PI'nın denklemi şöyledir:



(P: proton, N: nötron,  $\beta^+$ : pozitron,  $\nu$ : nötrino, E: enerji)

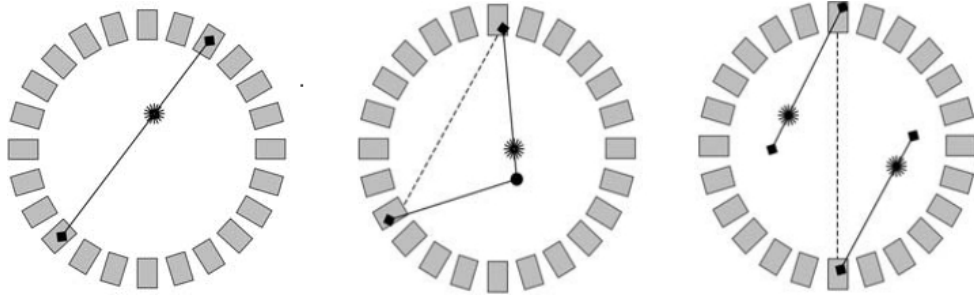
Pozitron elektron ile aynı özelliklerde ancak zıt yüklü olan bir karşı maddedir. Pozitron burada açığa çıkan enerjiyi kinetik enerji olarak kullanır ve dokuda iyonizasyona yol açarak yol almaya başlar. Dokudaki atomların elektronları ile birleşerek Pozitroniumu oluşturur. Pozitroniumun ömrü kısa olup, hızla yok olurken 511keV enerjili ve birbiri ile yaklaşık 180 derece açıda hareket eden iki adet foton meydana getirir. İki foton birbiri ile zıt yönde iki dedektörde yaklaşık aynı anda

algılanır ve bu koinsidans olarak kayıt edilir. Bu iki dedektör arasındaki hayali çizgiye “line of response” denir.

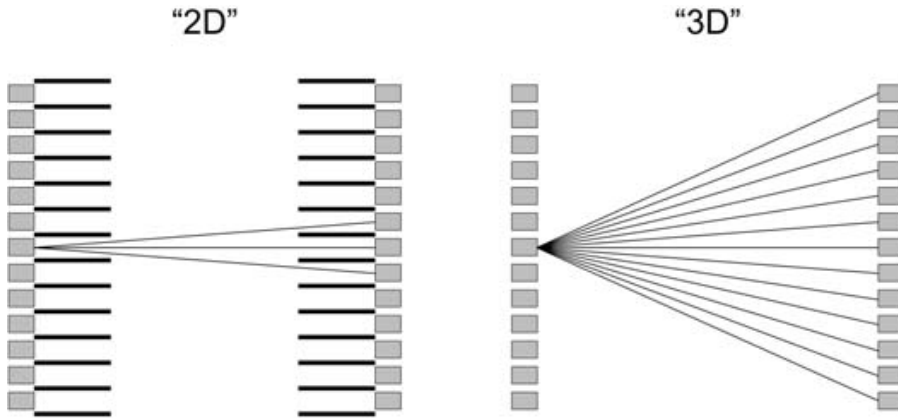


**Figür 2.** PET'in çalışma prensibi

PET/BT'de 3 çeşit koinsidans oluşabilmektedir (Figür 4) Gerçek koinsidans dışındaki istenmeyen koinsidansların önlenmesi için kullanılan yöntemlerin başında septa ile aksiyel kolimasyon uygulaması yer almaktadır (Figür 5). Septa kullanımı saçılım koinsidanslarını azaltırken gerçek koinsidansıda azaltarak duyarlılığın azalmasına neden olmaktadır.



**Figür 3.** Koinsidans tipleri. A. Gerçek koinsidans. B. Saçılım koinsidans: fotonlarda biri veya ikisi dokuda kompton saçılımı ile yolundan saparsa yanlış line of response oluşur. C. Rastgele koinsidans: Şans eseri iki olayda oluşan fotonları n aynı anda zıt dedektörlere ulaşması.



**Figür 4.** PET kameralarında septa kullanımı. Soldaki görüntüde septalar yardımı ile bir dedektör ancak kendi veya komşu sıradaki dedektörler ile koinsidans oluşturabilirken sağdaki görüntüde septasızken oluşabilecek koinsidans miktarı artmaktadır.

Fotonun dedektörde ilk etkileştiği eleman ışın kristalleridir (Scintillation Crystals). Kristaller farklı elementlerin birleştirilmesi ile oluşturulan birim elemanlardır. Burada 511keV'lik foton bir ışık parlaması oluşturur. PET'in yapısında

bu kristallerin bir kısmı birleşerek dedektör bloklarını, dedektör blokları da bir araya gelerek dedektör halkalarını oluşturur. Kristalde 3 çeşit fiziksel olay ortaya çıkmaktadır. En sık olan ve istenmeyen olay Compton saçılımıdır. Foton, atomların dış elektronları ile etkileşmekte enerjisinin bir kısmını kaybederek yeni bir yöne saçılmaktadır. Daha az sıklıkta oluşan foto elektrik olay asıl istenen olaydır. Burada gelen foton atomun iç elektronuna enerjisini aktarır ve yok olur. Dışarı çıkan bu elektron kristalde hareket ederken diğer atomların iyonize olmasına neden olur. Bu iyonize atomlar eski konumlarına dönerken çevreye ışık ve enerji salarlar. Üçüncü olası etkileşim ise Rayleigh etkileşimidir. Burada foton bir atomun dış elektronu ile etkileşerek enerjisini kaybetmeden yönünden bir miktar sapma göstermektedir.

Dedektör yapısındaki ikinci parça kristallerde oluşan bu parlamayı yüksek voltaj akımı ile arttıran ve kayıt edilebilir hale getiren fotomultiplier tüpleridir.

Puls yükseklik analizörü, 511keV enerjideki fotonları istenmeyen fotonlardan ayırmaya yardım eder.

PET'in içerisindeki elektronik devreler her bir kristalden gelen elektriksel uyarıları değerlendirmekte ve bir dizi algoritma kullanarak gerçek koinsidansları ayırmaktadır. Bu amaçla kullanılan algoritmalarından bazıları şunlardır: Koinsidans penceresi; İki zıt yönlü olayın aynı olayın parçası olduğunu kabul etmek için gereken süredir. Genel olarak 10ns'den kısa olmalıdır. Uçuş Süresi (time of flight); Merkez noktadan 30 cm uzakta gerçekleşen bir olayda iki fotonun dedekte edilmesi arasında

yaklaşık 1ns süre farkı oluşmaktadır. İki fotonun dedekte edilmeleri arasındaki süre farkının ölçülmesi bu olayın line of response'ta hangi noktada olduğu konusunda fikir verebilmektedir. Etkileşim derinliği (Depth of interaction); Gantrinin merkez hattında görüntüleme sorun yaşanmazken, gantrinin periferine yakın noktalarda meydana gelen pozitron ışınması görüntü matriksinde yanlış konumlandırılmaktadır.

PET/BT'lerde BT alınan fonksiyonel görüntüye anatomik bilgilerin eklenmesini ve atenüasyon düzeltmesinin yapılabilmesini sağlamaktadır. BT görüntülerinden elde edilen doku kalınlıkları ve yoğunlukları ham PET görüntülerinin düzeltilmesinde kullanılmaktadır. Burada ortaya çıkan en önemli sorun atenüasyon düzeltmesi için alınan BT görüntüsünün çok hızlı bir şekilde elde edilmesi, ancak PET görüntüsünün alınmasının yavaş ve zaman alan bir süreç olmasıdır. Bu nedenle bazı durumlarda hastanın hareketi veya vücudunda meydana gelen istemsiz fiziksel değişiklikler nedeniyle yanlış atenüasyon düzeltmeleri oluşabilmektedir. Bunu önlemek için gerekli vakalarda hastaya kardiyak veya diyafram ile gated PET/BT görüntülemesi yapılabilir. Son zamanlarda üzerinde çalışılan konulardan birisi de hastanın hareketinden doğan atenüasyon artefaktlarının vizüel görüntüleme ile düzeltilmesi konusudur (81-82).

PET/BT'de bütün bu uzun ve karışık işlemler sonucunda elde edilen görüntüler çeşitli filtrelerde ve rekonstrüksiyon algoritmalarından sonra hastanın analizini gerçekleştirecek olan Nükleer tıp uzmanının önüne gelmektedir.

## 2.2.2. PET Radyofarmasötikleri ve FDG

PET radyofarmasötikleri 1950'li yıllardan beri araştırma amacıyla PET cihazlarında kullanılmasına rağmen klinik kullanıma geçmeleri PET ve PET/BT'lerin yaygınlaşması ile birlikte son dekattadır. Amerika'da federal ilaç düzenleme kurumundan (FDA) ilk onay alan PET radyofarmasötikleri 1989 yılında Rb82 ve 1994 yılında FDG'dir.

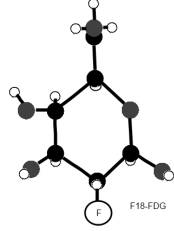
Günümüzde sıklıkla kullanılan PET radyoizotopları ve fiziksel özellikler tablo 15'da gösterilmiştir.

**Tablo 15.** Pozitron emisyonu yapan radyoizotoplar

İzotop	Yarı ömrü	$\beta^+$ enerjisi(MeV)	$\gamma$ enerjisi (MeV)
C-11	20.4 dk	0.385 (99,8%)	
N-13	9.97 dk	0.492 (99,8%)	
O-15	122 sn	0.735 (99,9%)	
F-18	110 dk	0.250 (100%)	
K-38	7.64 dk	1.216 (99,3%)	2.167 (99,8%)
Cu-62	9.74 dk	1.315 (97,6%)	
Cu-64	12.7 st	0.278 (17,9%)	
Ga-68	68.1 st	0.836 (8,79%), 0.352 (1,12%)	1.077 (3,0%)
Rb-82	75 sn	1.523 (83,3%), 1.157 (10,2%)	0.776 (13,4%)
I-124	4.18 gün	0.686 (11,3%), 0.974 (11,3%)	1.691 (10,4%), 7.228(10,0%), 1.509 (3,0%), 1.376 (1,7%), 1.325 (1,43%)

F-18 fiziksel yarı ömrünün uygun olması, siklotronda üretilebilmesi, enerjisinin nakil - hastaya verilen doz açısından uygun seviyelerde bulunması ve ilave  $\gamma$  ışını yaymaması nedeniyle FDG üretiminde tercih edilmektedir.

### 2.2.2.1. FDG'nin Tutulum Mekanizması



**Figür 5.** 18 Florin işaretli 2-floro-2deoksi-D-glukoz (FDG)

Glukoz insan için çok önemli bir enerji kaynağıdır. Tokluk halinde birçok doku glukozu enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Açlık durumunda ise beyin harici dokularda glukoz kullanımını azaltmaktadır. İlk 1924 yılında Otto Warburg, kanser hücrelerinin yüksek mitotik aktivitelerini sürdürebilmek için glukozu ihtiyaç duyduğunu ortaya koymuştur.

Glukozun vücuttaki dağılımını ve kullanımını araştırmak amacıyla ilk kez 1974 yılında Pennsylvania üniversitesi ve Brookhaven ulusal laboratuvarı tarafından bir glukoz analogu olan ve pozitron bozunması gösteren F18-FDG üretilmiştir (83). FDG, 1977 yılında beyin ve kalp görüntülemesi amacıyla, 1980 yılında da tümör görüntülemesi amacıyla kullanılmıştır (84-87).

FDG, bir glukoz analogu olduğundan glukoz transport proteinleri kullanılarak hücrelere alınır. Hücreden çıkışını önlemek için hegzokinaz ile fosforile edilir. Fosforile edilen FDG molekülü hücreden çıkamaz. Periferik hücrelerde bu molekülü

defosforile edebilen glukoz 6 fosfataz enzimi bulunmamaktadır. Glukozun ikinci konumunda hidroksil grubu bulunmaması nedeniyle glikoliz basamaklarına da ilerleyememektedir.

Enjeksiyon sonrasında hızlı bir şekilde vücutta dağılan FDG hızla kandan hücrelere geçer. FDG'nin vücuttaki biyodağılımı; glukoz transport protein, hegzokinaz ve glukoz 6 fosfataz arasındaki dengeye bağlıdır. Bu Lumped sabiti olarak adlandırılır. Enjeksiyon sonrası kan havuzunun temizlenmesi ile optimum görüntü 45-60 dakika arasında alınmaktadır.

Kanser hücrelerinde artmış glukoz transport proteini, artmış hegzokinaz aktivitesi ve azalmış fosfataz aktivitesi ve artmış kanlanma bulunmaktadır. Ancak kanser çeşitleri arasında FDG tutulumunda belirgin farklılıklar izlenebilmektedir. Ayrıca inflamatuvar hücrelerde de artmış glukoz kullanımı olması değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

FDG'nin vücuttan ana atılma yolu böbreklerdir. Glukoz ve FDG glomerüllerden serbest olarak atılmaktadır. Ancak FDG tübüllerden geri alınamamaktadır. FDG'nin büyük bir çoğunluğu ise hücrelerde bozunma ile yok olmaktadır. Fosfor ile bağlanmış FDG radyoaktif bozunmaya uğrar. İkinci konumda yer alan F-18 pozitron saçılımı ile O18'e dönüşür. Çevreden bir adet H<sup>+</sup> alır ve hücre içerisinde ağır oksijen atomu içeren glukoz 6 fosfat molekülü meydana gelir. Bu

moleköl glikolize girerek yıkılır. FDG'nin çok az bir miktarı ise diğer vücut sıvılar ile vücuttan atılmaktadır.

#### *2.2.2.2. FDG'nin Normal Vücut Biyodağılımı*

FDG vücutta bazı organ ve dokularda fizyolojik olarak tutulum göstermektedir. Kalpte düşük düzeyde FDG tutulumu normaldir. Oksitatif koşullarda enerjisini serbest yağ asitlerinden temin eden kalp dokusu, iskemik koşullarda glukoz kullanılabilir. Glukoz beyin için primer enerji kaynağı olup, yüksek FDG tutulumu göstermektedir. İdrar yolu ile atıldığından dolayı böbreklerde de FDG tutulumu izlenmektedir. Karaciğer ve dalakta fizyolojik olarak düşük düzeyde ancak homojen FDG tutulumları izlenebilir. Vücutta diğer birçok organ ve dokuda FDG'nin fizyolojik veya varyasyonel tutulumları mevcuttur (Tablo16).

**Tablo 16.** FDG'nin fizyolojik dağılım bölgeleri

Beyin
Kalp
Dalak ve karaciğer
Kas tutulumu
Kahverengi yağ dokusu
Kemik iliği
Gastrointestinal sistem
Gonadlar
Uterin kavite
Göz kasları
Tükrük bezleri
Vokal kordlar
Tiroid
Timus
Areola
Çocuklarda büyüme plakları

#### 2.2.2.3. FDG'nin Sayısallaştırılması-Suv Değeri

PET/BT datalarının sayısallaştırılması farklı merkezlerde yapılan çalışmaların veya aynı merkezde farklı zamanlarda yapılan çalışmaların karşılaştırılabilmesi ve bulguların bilimsel bir ortamda yayınlanabilmesi için kaçınılmazdır.

Bu amaçla yeni kurulan PET/BT cihazları aktivitesi bilinen kaynaklar ile kalibre edilirler. Kalibrasyon sonrasında her cm<sup>3</sup>'deki radyoaktivite miktarı hesaplanabilmektedir. Bu amaçla standart uptake değer (SUV) kullanılmaktadır.

$$SUV = \frac{\text{Bozunma düzeltmesi yapılmış aktivite miktar(kBq)/doku hacmi(ml)}}{\text{Enjekte edilen FDG miktarı (kBq) / Hastanın kilosu (g)}}$$

Formülde, SUV değeri lezyondaki en yüksek değer alınarak (SUVmaks) veya ilgi alanının ortalaması hesaplanarak (SUVmean) kullanılabilir.

### 2.2.3. Lenfomada FDG-PET/BT'nin Rolü

PET/BT son yıllarda onkolojide sıklıkla kullanılan bir inceleme yöntemi haline gelmiştir. Onkolojik kanserler arasında ise en sık kullanım alanı lenfoma hastalıkları olmuştur. Lenfomada tanı, evreleme, yeniden evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi gibi birçok konuda klinisyenlere yardımcı olmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada FDG PET/BT'nin lenfoma hastalarını değerlendirmede BT'den üstün olduğu gösterilmiştir (88-91). PET/BT lenfoma hastalarının evrelendirmesinde BT ile karşılaştırıldığında; hastanın evresinde artışa neden olmaktadır (92-96). Yayınlanan bir çalışmada NHL hastalarında PET/BT kullanımının hastanın tedavisinde %25, HL'de ise %45 değişikliğe neden olduğu vurgulanmakta ve artık lenfoma evrelemesinde BT'nin gerçekten gerekip gerekmediği sorgulanmaktadır (97).

Lenfoma hastalıklarında FDG tutulum miktarları farklılık göstermektedir. Bazı lenfoma alt tipleri yüksek miktarda FDG tutulumu gösterirken, bir kısım tümörler hiç FDG tutulumu göstermeyebilmektedir. Temel olarak indolent lenfomalarda FDG tutulumu düşük düzeyde izlenirken agresif lenfomalarda tutulum miktarı yüksektir (98). Ancak aynı grup lenfoma hastaları arasında bile değişen düzeylerde FDG tutulumu izlenebilmektedir. Başlıca lenfoma tipleri ve FDG tutulum miktarları tablo17’de gösterilmiştir (89).

**Tablo 17.** Sık görülen lenfoma tipleri ve SUV tutulum miktarları.

<b>Lenfoma tipi</b>	<b>SUV tutulumu</b>
DBBHL	Orta-yüksek
Foliküler lenfoma	Düşük-orta
Mantle hücreli lenfoma	Düşük-yüksek
T hücreli lenfoma	Düşük-yüksek
MZL	Hiç-yüksek *
KrLL/KLL	Düşük-orta
HL klasik	Yüksek
HL nodüler lenfositten zengin	Orta

\* MZL’lerin %35’inde hiç FDG tutulumu izlenmemektedir.

Primer değerlendirmelerinde düşük FDG tutulumu gösteren hastaların takiplerinde transformasyon beklenmediği sürece PET/BT’nin duyarlılığı düşmektedir (99).

Lenfoma hastalığının tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ve PERCIST (Pozitron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors) kriterlerinde PET/BT önemli bir kıstas olarak kullanılmaktadır (100-101).

#### 2.2.4. Kemik İliği Tutulumunu Göstermede PET/BT'nin Rolü Ve Kemik İliğinde Artmış Tutulum Nedenleri

FDG PET/BT görüntülerinde vertebra korpuslarında diffüz ve karaciğerden düşük düzeyde bir tutulum olması normal bir durumdur. Bazı çalışmalarda kemik iliğinin normal SUV değeri 1,3 ile 1,6 arasında verilmektedir. Ancak SUV değerleri organının biyolojik karakteri dışında da birçok faktörden etkilenmektedir (102-103). Normal kemik iliği tutulumunun anormalden ayırt edilebilmesi hastanın doğru evrelendirilmesi için önemlidir. Son yapılan yayınlarda FDG PET/BT'de kemik iliğinde artmış tutulum bulunmasının küçük hücre dışı akciğer kanserinde ve baş boyun tümörlerinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu vurgulanmaktadır (104-105).

Kemik iliğinde fokal artmış FDG tutulumu izlenmesi durumunda primer hastalığın yayılım paterni, lezyonun SUV miktarı, hastalığın evresi, travma, cerrahi girişim veya tedavi öyküsü ve klinik deneyim göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Kemik iliğinde diffüz artmış FDG tutulumu lenfoma, lösemi veya diğer neoplastik hastalıkların kemik iliğine yayılımı sonucu gözlenebilmektedir. 2005 yılında bu konuda yayınlanan meta analizde lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumunu saptamada PET/BT'nin duyarlılığı %51, özgüllüğü %91 olarak bulunmuştur(8).

Kemik iliğinde malign nedenler haricinde de artmış FDG tutulumu izlenebilmektedir (Tablo 18).

**Table 18.** FDG'nin kemik iliğinde tutulumunu etkileyen kanser dışı nedenler

PET/BT öncesinde kemoterapi uygulaması
PET/BT öncesinde G-CSF, GM-CSF, IL3 veya EPO kullanımı
Kemik iliğinde reaktif hiperplazi (enfeksiyonlar, hemolitik anemi, demir eksikliği anemisi, kronik kan kaybı...)
Direkt yayılım neden ile enfeksiyonlar (mikobakterium avium kompleks...)
Myelodisplastik sendrom
Myelofibrosis

Kemoterapi sonrası izlenen diffüz artmış FDG tutulumunun tedaviden bir ay sonrasına dek devam ettiği bilinmektedir (103). Kemik iliğinde yanlış pozitifliklere neden olması nedeniyle PET/BT çekimi öncesinde hastaların ortalama 3-4 hafta kemoterapi almamış olması önerilmektedir.

Kemik iliğindeki kök hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF), granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) ve eritropoetin'nin (Epo) kemik iliğinde glukoz kullanımını arttırdığı ve diffüz artmış FDG tutulumu oluşturduğu bilinmektedir (106-107). Yao ve ark. yaptıkları çalışmada G-CSF uygulamasının FDG tutulumunda 3 gün sonra başlangıç değerinden %97 yükselttiğini, 10 gün sonunda ise başlangıç SUV değerinden %170 yükselttiğini bulmuşlardır (106). Sugawara ve ark. ise çalışmalarında G-CSF kullanımı ardından izlenen artmış kemik iliği FDG tutulumunun yaklaşık 4 hafta devam ettiğini bulmuşlardır (107).

Reaktif hiperplazi nedeniyle kemik iliğinde artmış FDG tutulumu izlenebilmektedir. Enfeksiyon durumunda salınan sitokinler aracılığı ile kemik iliği uyarılabileceği gibi, periferde kan elemanlarının ömrünün kısalması durumunda da kemik iliğinde yapım uyarılmaktadır (Hemolitik anemi, demir eksikliği anemisi, kronik kan kaybı, hipersplenizm, vb.) (108-109).

Sato M. ve ark. yaptıkları bir vaka sunumunda mikobakterium avium kompleksinin direkt kemik iliği tutulumunun PET/BT'de artmış FDG tutulumuna neden olduğu göstermişlerdir (110).

Myeloid hücrelerin inefektif üretimi ile giden Myelodisplastik sendromda ve kemik iliğinde fibrozis ile seyreden myelofibrozis olgularında da artmış FDG tutulumu izlenebileceği gösterilmiştir (111-112).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Populasyonunun Seçimi**

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2004-2009 yılları arasında takip edilen ve PET/BT görüntülemesi Nükleer Tıp Anabilim dalında yapılan toplam 86 lenfoma hastası (22 HL, 64NHL) dahil edilmiştir. Bu hastaların PET/BT verileri geriye dönük olarak tekrar değerlendirilmiştir. Hastalarda kemik iliği, karaciğer, serebellum dokularından ve kan havuzundan ortalama SUV değerleri ölçülmüştür. Hastaların rutin histopatolojik değerlendirme sonuçları ve klinik-laboratuvar bilgileri kaydedilmiştir.

BCL2, BCL6, MYC veya PAX5 probları ile pozitiflik vermesi beklenen matür B hücre kökenli NHL hastalarının kemik iliği dokularına ileri tetkik amacıyla FISH değerlendirmesi yapılmıştır. Toplanan bu veriler PET/BT'nin lenfoma hastalarının kemik iliği tutulumunu saptamadaki rolünü değerlendirmek amacıyla istatistiksel olarak incelenmiştir.

Çalışmaya yerel etik kurul onayı alınmıştır (25 Mayıs 2009, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 261 numaralı kararı).

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2009-63 proje numarası ile desteklenmiştir.

*Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:*

- Histopatolojik olarak HL veya NHL tanısı olması
- Hastanın primer evreleme amacı ile Gazi Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim dalında PET/BT yaptırmış olması
- PET/BT öncesinde hiçbir nedenle KT veya RT almamış olması
- Tetkikten en az 1 ay öncesine kadar CSF kullanmamış olması
- Tetkik sırasında sepsis veya bilinen ciddi enfeksiyonu olmaması
- Kemik iliği biyopsisinin Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim dalında incelenmiş ve değerlendirme için yeterli bulunmuş olması

### **3.2. Klinik Ve Laboratuvar Bulguları**

Hastaların cinsiyet ve yaş bilgileri kaydedilmiştir. Hastalar klinik bilgileri ve PET/BT bulguları kullanılarak Ann Arbor sistemi ile evrelendirilmiştir. Hastaların rutin kemik iliği patoloji raporları ve mevcut ise primer tanı aldıkları doku patoloji raporları incelenmiştir. Hastaların ait oldukları lenfoma alt grupları not edilmiştir. Patoloji raporunda kemik iliği tutulumu saptanan hastalar evre 4 olarak kaydedilmiştir. Mevcut ise hastaların çekim tarihindeki sedimentasyon, CRP, Hb değerleri; Lökosit sayımları ve nötrofil yüzdeleri not edilmiştir.

### 3.3. PET/BT Prosedürü

Tüm PET taramaları Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart 18-F-FDG PET-BT görüntüleme protokolüne göre yapılmıştır. Bu protokolda hastalar en az 6 saat süreyle aç kalmakta ve işlem öncesinde kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. PET-BT görüntülemesi 18F-FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan (doz = 0.14 mCi/kg) 60 dakika sonra, GE Discovery LS PET-BT kamera sisteminde (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) yapılmaktadır. Düşük dozda (120 keV, 10-90 mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapılmaktadır. PET kamera sisteminin spatial rezolüsyon değeri 5 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapılmakta ve görüntüler işlenerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır.

Araştırmamızda tüm 18F-FDG PET-BT görüntüleri iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. 18F-FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde standart uptake value ortalama değerleri (SUVmean) kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 3, 4 ve 5. Lumbar vertebralarının korpuslarına kemik korteksi dahil etmeyecek şekilde kübik ilgi alanları çizilmiş ve bu üç SUVmean değerinin ortalaması not edilmiştir (Kİ SUV). Bu vertebralarda fokal lezyon olması durumunda lezyonun olmadığı torakal vertebralarda bu işlem

uygulanmıştır. Hastaların karaciğerlerinde lezyon olmayan bir alana 2x2x2 cm boyutlarında kübik ilgi alanı çizilmiş ve SUVmean değeri kaydedilmiştir (KC SUV). Serebellar hemisferlere bilateral kübik ilgi alanları çizilmiş ve ortalama SUVmean değerleri kaydedilmiştir (SER SUV). Son olarak kan havuzundaki FDG düzeyinin tayini amacıyla çıkan aortaya damar duvarlarını içermeyecek şekilde kübik ilgi alanı çizilmiş ve bu alandaki ortalama SUVmean değeri kaydedilmiştir (KAN SUV).

Kemik iliği ortalama SUV değerleri karaciğer, serebellum ve kan havuzunun ortalama SUV değerlerine bölünerek Kİ/KC SUV Kİ/KAN SUV ve Kİ/SER SUV değerlerine ulaşılmıştır.

PET/BT verileri kullanılarak, ekstra-nodal hastalık varlığı, fokal kemik lezyonu varlığı, bulky tümör varlığı, dalak/karaciğer SUVmean oranları ve mevcut ise lenf nodunun en yüksek SUVmaks değerleri not edilmiştir (LN SUV).

### **3.4. FİSH Yöntemi Ve Değerlendirmesi**

DBBHL, Burkitt lenfoma, FL, diffüz follikül merkez hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, MZL ve düşük grade B hücreli lenfoma tanısı olan NHL hastalarının kemik iliği dokularına ileri tetkik amacıyla FISH değerlendirme yapılmıştır.

### 3.4.1. Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) Yöntemi

Pozitif şarjlı lam üzerine alınan 2 mikron kalınlığındaki kesitler 56°C'lik etüvde 12 saat bekletilerek deparafinize edilmiştir. Sonra sırası ile aşağıdaki işlemler uygulanmıştır.

1	3 kez 10'ar dakika süre ile %100 ksilol içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
2	2 kez 5'er dakika süre ile %100 etanol içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
3	45-50 derecelik hotplate üzerinde 2-5 dk kurutulmuştur.
4	20 dk. süre ile 2 N HCL içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
5	3 dk. süre ile distile su içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
6	3 dk. süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
7	30 dk. süre ile 80 derecelik su banyosunda önceden bu ısıya getirilmiş pretreatment solüsyonu (Paraffin Pretreatment Kit, Vysis) içeren şalede inkübe edilmiştir.
8	Lamlar 1 dakika süre ile distile su içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
9	2 kez 5'er dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
10	10 dk. süre ile 37 derecelik etüvde önceden bu ısıya getirilmiş protease solüsyonu içeren şalede bekletilmiştir.
11	2 kez 5'er dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
12	45-50 derecelik hotplate üzerinde 2-5 dk. kurutulmuştur.
13	10 dk. süre ile %10 tamponlanmış formalin içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
14	2 kez 5'er dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
15	45-50 derecelik hotplate üzerinde 2-5 dk. kurutulmuştur.
16	Her birinde 3'er dakika bekletilerek sırasıyla %70, %85 ve %100'lük etanolden geçirilmiştir.
17	45-50 derecelik hotplate üzerinde 2-5 dk. kurutulmuştur.
18	Bundan sonraki aşamalar karanlıkta gerçekleştirilmiştir.
19	Önceden oda ısısına getirilmiş prob tüpü vortekslenmiş, mikrosantrifüjde spin atıldı ve tekrar vortekslenmiştir.
20	Her bir lamın hedef alanına 10 µl prob damlatıldı ve hemen uygun boyutta bir lamelle hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatılmıştır.
21	Lamellerin etrafı rubber cement ile çevrelenmiştir.
22	Lamlar Hybrite cihazına yerleştirilip kapağı kapatıldı ve önceden programlanan prosedür başlatılmıştır. (denatürasyon 73°C → 5 dk., Hibridizasyon 37°C → 16 saat)
23	Bir gece hibridizasyondan sonra lamların üzerinden rubber cement ayrıldı ve oda ısısındaki yıkama solüsyonu içerisinde çalkalanarak lamellerin ayrılması sağlanmıştır.
24	2 dk. süre ile su banyosunda önceden 73°C a getirilmiş olan yıkama solüsyonu içerisinde bekletilmiştir.
25	Lamlar oda ısısında distile su içeren şaleye batırılıp çıkarıldıktan sonra karanlıkta kurumaya bırakılmıştır.
26	Her bir hibridizasyon alanına 10 µl. 4'6-diamidino-2-phenylinodole (DAPI II Counterstain, Dako) damlatılarak uygun boyutta lamelle kapatılmıştır.
27	Lamlar analiz öncesi en az 15 dakika buzdolabında bekletilmiştir.

### 3.4.2. FISH Problemleri

#### *PAX5 FISH DNA, Split Sinyal Probu*

Çalışmada DAKO firmasına ait Y5413 kodlu PAX5 FISH DNA probu kullanılmıştır. Bu prob 9p13 kromozomundaki PAX5 lokusunu içeren translokasyonlar için kullanılmaktadır. PAX5 geni B hücre serilerine spesifik aktivatör proteininin üretiminden sorumludur. Genin sentromerik kesimi taksas kırmızısı(kırmızı), telomerik kesimi floresan (yeşil) ile işaretlidir. %99.6 özgüllük göstermektedir.

#### *MYC FISH DNA, Split Sinyal Probu*

Çalışmada DAKO firmasına ait Y5410 kodlu MYC FISH DNA probu kullanılmıştır. Bu prob 8q24 kromozomundaki MYC lokusunu içeren translokasyonlar için kullanılmaktadır. MYC geni (avian myelocytomatosis viral onkogen homologu) N terminal transkripsiyon aktivatör domaini, heliks loop heliks domaini ve lösin zipper domaini içermektedir. Genin telomerik kesimi taksas kırmızısı(kırmızı), sentromerik kesimi floresan (yeşil) ile işaretlidir. %99.1 özgüllük göstermektedir.

### *BCL2 FISH DNA Split Sinyal Probu*

Çalışmada DAKO firmasına ait Y5407 kodlu BCL2 FISH DNA probu kullanılmıştır. Bu prob 18q21 kromozomundaki BCL2 lokusunu içeren translokasyonlar için kullanılmaktadır. BCL2 geni (B hücre lösemi/lenfoma 2 geni) apoptotik hücre ölümünü engelleyen bir mitokondrial hücre proteini üretmektedir. Genin telomerik kesimi teksas kırmızısı(kırmızı), sentromerik kesimi floresan (yeşil) ile işaretlidir. %99.6 özgüllük göstermektedir.

### *BCL6 FISH DNA Split Sinyal Probu*

Çalışmada DAKO firmasına ait Y5408 kodlu BCL6 FISH DNA probu kullanılmıştır. Bu prob 3q27 kromozomundaki BCL6 lokusunu içeren translokasyonlar için kullanılmaktadır. BCL6 geni (B hücre lenfoma 6 geni(ZNF51 veya LAZ3)) sekans spesifik transkripsiyon reseptörü üretmektedir. Genin telomerik kesimi teksas kırmızısı(kırmızı), sentromerik kesimi floresan (yeşil) ile işaretlidir. %99.2 özgüllük göstermektedir.

### 3.4.3. FISH Değerlendirmesi

DNA Probları için %10 ve üzerindeki hücrede ayrılma probu (Break apart) rearanjmanının bulunması pozitif kabul edilmiştir.

### 3.5. Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirmesi

Kemik iliğinin rutin patolojik inceleme sonuçları altın standart alınarak Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Kİ/KAN SUV VE Kİ/SER SUV değerleri için ROC (Receiver operating characteristic) eğrileri elde edilmiştir. Youden indeksi en yüksek olan değer, kesim değeri olarak belirlenmiştir. Bu kesim değeri kullanılarak her bir yöntem için duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer (NPV), pozitif prediktif değer (PPD) hesaplanmıştır. Elde edilen ROC eğrileri Hanley ve McNeil'in geliştirdiği metod ile MedCalc adlı program yardımı ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  alınmıştır. Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastalarda nominal ve devamlı değişkenler sırası ile Ki-Kare ve unpaired t-test kullanılarak karşılaştırılmıştır. İndolant ve agresif lenfoma hastaları ortalama Kİ/KC SUV değerleri yönünden birbirinden bağımsız olarak unpaired t-test ise karşılaştırılmıştır. FISH çalışması ile elde edilen bulgular kemik iliği infiltrasyonu yönünden mevcut patoloji bulgularına katkı sağlamadığı için bu konuda ileri istatistiksel çalışmalar yapılmamıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik Bilgileri

Çalışmaya toplam 86 lenfoma hastası alınmıştır. Hastaların 22'si (%25,6) HL, 64'ü (%74,4) NHL'dir. Hastaların 36'sı kadın (%41,8), 50'si erkektir (%58,2). Ortalama yaş 49 (6-83 yaş) olarak bulunmuştur. Çalışmada 6 tane pediatrik hasta (6-14 yaş) yer almaktadır. Hastaların lenfoma alt gruplarının dağılımı tablo 19'da gösterilmiştir.

**Tablo 19.** HL ve NHL hastalarının alt gruplarının dağılımı

	Hasta sayısı
<b>NHL</b>	
DBBHL	36
Mantle hücreli lenfoma	6
MZL	6
Akut lenfoblastik lenfoma	3
Burkitt lenfoma	2
Küçük lenfositik lenfoma	2
NK/T hücreli lenfoma	2
T Hücreli lenfoma (NOS)	2
Low grade B hücreli lenfoma	1
Foliküler lenfoma (Grade 1/3)	1
Diffüz follikül merkez hücreli lenfoma	1
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	1
Sınıflanmamış NHL	1
<b>HL</b>	
Nodüler sklerozan HL	11
Miks sellüler HL	5
Lenfositten zengin HL	1
Nodüler lenfositten zengin HL	1
Sınıflanmamış HL	4

NHL hastalarından 17'i indolant NHL (%27), 45'si ise agresif NHL (%70) grubundadır. 2 NHL hastası bu gruplandırmaya alınamamıştır. HL ve NHL hastalarının evrelerine göre dağılımları tablo 20'de verilmektedir.

**Tablo 20.** HL ve NHL hastalarının evrelere göre dağılımları

	<b>HL (%)</b>	<b>NHL (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>Evre I</b>	3 (%14)	7 (%11)	10 (%12)
<b>Evre II</b>	8 (%36)	5 (%8)	13 (%15)
<b>Evre III</b>	5 (%23)	13 (%20)	18 (%21)
<b>Evre IV</b>	6 (%27)	39 (%61)	45 (%52)
<b>Toplam</b>	22 (%26)	64 (%74)	86 (%100)

Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik dağılımları tablo 21'de özetlenmektedir. Kemik iliği tutulumu olması ektranodal tutulum olduğu ve hastalığı evre dörde yükselttiğinden bu tabloda evre ve ektranodal tutulum verilmemiştir. Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastalarda cinsiyet, yaş ve patolojik tanı yönünden anlamlı farklılık izlenmemektedir.

**Tablo 21.** Kİ tutulumu olan ve olmayan hastalarda demografik verilerin dağılımı

	<b>Kİ tutulumu var (12)</b>	<b>Kİ tutulumu yok (71)</b>	<b>Anlamlılık (p)</b>
<b>Cinsiyet (E/B)</b>	11/4	39/32	NS
<b>Yaş (ortalama)</b>	52 ( $\pm$ 21)	49 ( $\pm$ 19)	NS
<b>HL-NHL</b>	2-13	20-51	NS
<b>İndolant -agresif</b>	6-6	11-39	NS (0.051)

#### 4.2. PET/BT Bulguları

Hastaların PET/BT görüntüleri incelendiğinde; 50 hastada (%58) ektranodal tutulum saptanmıştır. Ektranodal tutulum gösteren hastaların 15'inde histolojik tanılı Kİ tutulumu mevcuttur. 35 hastada ise kemik iliği tutulumu dışında ektranodal tutulum alanları izlenmektedir. Dört hastada splenektomiye sekonder dalak izlenmemektedir.

Dokuz hastada PET/BT görüntülerinde patolojik tutulum gösteren lenf nodu izlenmemiştir. Bu hastaların 8'inde ektranodal tutulum izlenmektedir. 1 hastada ise BT'de lenf nodu izlenmesine rağmen lenf nodları PET' de tutulum göstermemektedir.

Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastalardaki PET/BT bulguları tablo22'de karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında kemik tutulumu, bulky tümör varlığı, ortalama lenf nodu SUVmaks değerleri ve dalak/kc oranları yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Kİ/KAN SUV, Kİ/SER SUV değerleri kemik iliği tutulumu olanlarda anlamlı olarak yüksektir( $p<0,0001$ ).

**Tablo 22.** Kİ tutulumu olan ve olmayanlar arasında PET/BT bulgularının karşılaştırılması

PET/BT bulguları (dağılımları, %)	Kİ tutulumu var (15)	Kİ tutulumu yok (71)	Anlamlılık (p)
Fokal kemik lezyonu (21 hastada, %24)	6 (%40)	15 (%21)	NS
Bulky tümör (28 hastada, %33)	5 (%33)	23 (%32)	NS
Dalak /KC oranı	1.69±1,3	1.35±1,9	NS
LN SUVmaks	10.3±6,8	17.1±13	NS (0.055)
Kİ SUVmean	3.99±2.99	2.22±1	<0.0001*
Kİ/KC SUV	2.48±2,1	1.21±0,4	<0.0001*
Kİ/KAN SUV	3.49±3	1.6±0,7	<0.0001*
Kİ/SER SUV	1.06±1	0.42±0,2	<0.0001*

### 4.3. Patoloji Ve FISH Bulguları

Çalışmaya katılan 86 hastanın 15 tanesinde kemik iliği tutulumu rutin kemik iliği incelemeleri ile saptanmıştır. İndolant - agresif ve NH - NHL alt gruplarında kemik iliği tutulumu varlığı yönünden anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Çalışmaya katılan hastalardan HL, prekürsör lenfoid NHL, matür T hücreli NHL hastaları çıkartılarak oluşturulan 53 NHL hastasına BCL2, BCL6, MYC VE PAX5 problemleri ile FISH tetkiki uygulanmıştır. FISH çalışmasında sadece 2 hastanın kemik iliği dokusu pozitiflik olarak değerlendirilmiştir.

Bu hastalarda birincisinde diffüz follikül merkez hücreli lenfoma tanısı mevcuttur. BCL2 ve BCL6 pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastanın kemik iliği infiltrasyonu rutin incelemede de saptanmıştır.

FISH ile pozitif olarak değerlendirilen ikinci hasta Burkitt lenfoma tanısı almıştır. MYC probu pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastanın da rutin kemik iliği incelemesi de pozitif olarak raporlandırılmıştır.

FISH tetkiki kemik iliği tutulumu yönünden pozitif olarak değerlendirilen 15 hastaya ilave hasta katmamıştır. Rutin incelemede pozitif olarak değerlendirilen 13 hastada ise FISH negatif olarak değerlendirilmiştir.

#### **4.4. Laboratuvar Bulguları**

İki hastanın laboratuvar değerlerine ulaşılamamıştır. İncelenen diğer hastalardan 44'ünde (%52) sedimentasyon veya CRP yüksekliği, 23'ünde (%27) lökosit sayısında yükseklik, 25'inde (%30) nötrofil yüzdesinde artış ve 38'inde (%45) anemi saptanmıştır. Kemik iliği tutulumu olan hastalarda Hb düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer kan parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 23).

**Tablo 23.** Kİ tutulumu olan ve olmayan grupların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

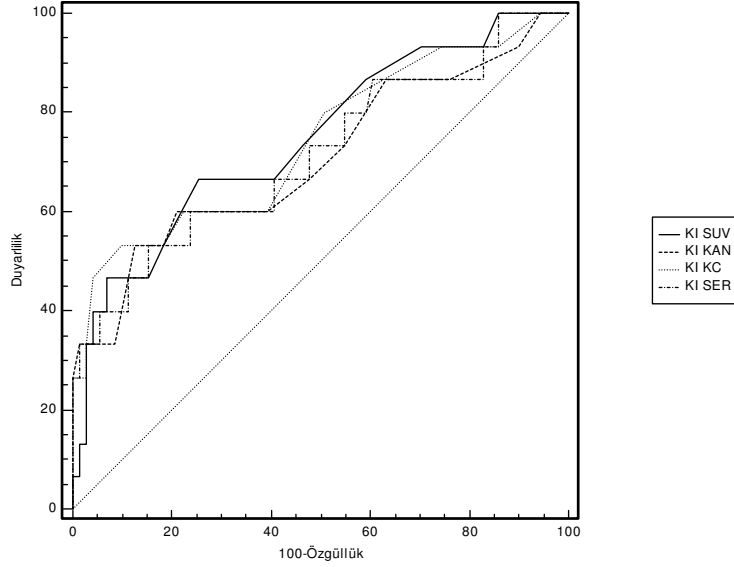
<b>Laboratuvar bulguları</b>	<b>Kİ tutulumu var (15)</b>	<b>Kİ tutulumu yok (71)</b>	<b>Anlamlılık (p)</b>
<b>Sed veya CRP yüksekliği</b>	6 (%7)	38 (%45)	NS
<b>Lökosit sayısı (x10<sup>6</sup>)</b>	7.2±5	9±4,8	NS
<b>Nötrofil yüzdesi</b>	55.2±18,2	64.7±17,8	NS (0.07)
<b>Hb (g/dl)</b>	10.5±2,1	12±2	0.0095*

#### **4.5. Sayısal Karşılaştırmalar**

Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Kİ/KAN SUV ve Kİ/SER SUV değerlerinin kemik iliği tutulumunu tahmin etme başarılarının karşılaştırılması ve en ideal kesim değerinin bulunması amacıyla ROC eğrileri kullanılmıştır. Karşılaştırma sonuçları grafik 3 ve tablo 24-25’de verilmektedir.

Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Kİ/KAN SUV VE Kİ/SER SUV değerleri kemik iliği tutulumunu saptama yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu yöntemlerde PET/BT’nin duyarlılığı %53-67, özgüllüğü %75-90, PPD %36-53, NPV ise %90-91 olarak bulunmuştur. En yüksek EAA değeri Kİ SUV ve Kİ/KC SUV yöntemleri ile sağlanmaktadır.

SUV değerleri hastaya bağlı nedenlerle ve cihaz kalibrasyona bağlı olarak değişebildiğinden çalışmanın bundan sonraki istatistiksel basamaklarında Kİ/KC SUV değerinin kullanılmasına karar verilmiştir.



**Grafik 3.** Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Kİ/KAN SUV VE Kİ/SER SUV değerlerinin ROC eğrileri ile karşılaştırılması

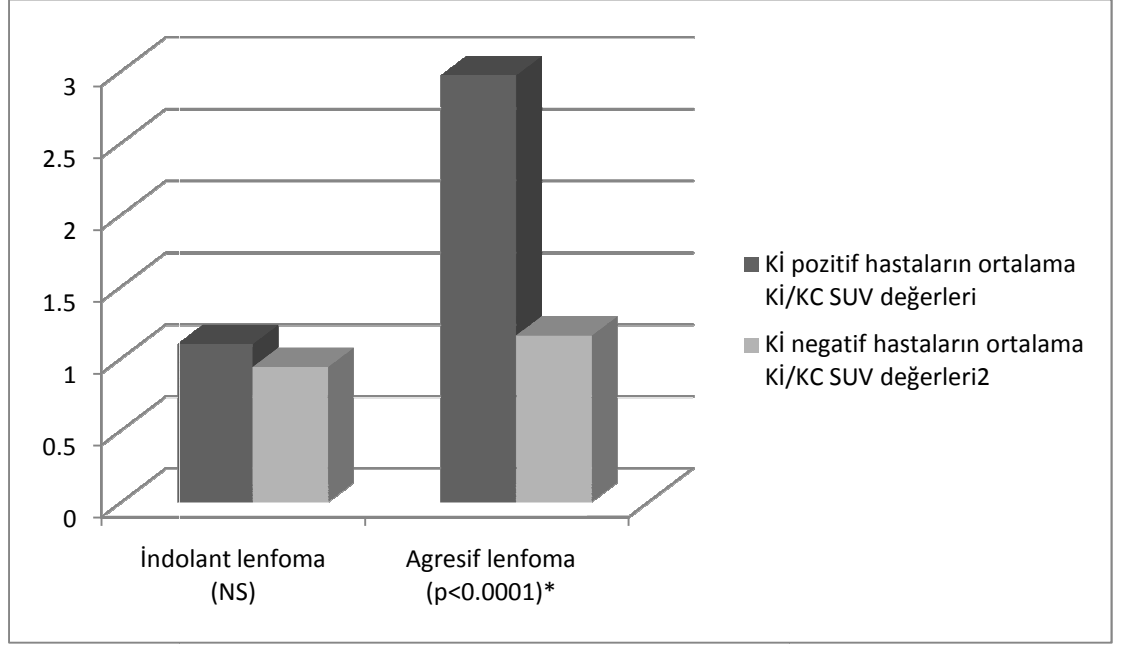
**Tablo 24.** SUV, Kİ/KC SUV, Kİ/KAN SUV VE Kİ/SER SUV değerlerinin ROC eğrilerinin istatistiksel değerleri (EAA: Eğri altında kalan alan; +LR: pozitif olasılık oranı; -LR: negatif olasılık oranı; PPD: pozitif prediktif değer; NPD: negatif prediktif değer)

	EAA (st hata)	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	+LR	-LR	PPD (%)	NPD (%)
<b>Kİ SUV</b>	0.746 (0.077)	>2.4	67	75	2.63	0.45	36	91
<b>Kİ/KAN SUV</b>	0.706 (0.080)	>2.3	53	87	4.21	0.53	47	90
<b>Kİ/KC SUV</b>	0.741 (0.078)	>1.8	53	90	5.41	0.52	53	90
<b>Kİ/SER SUV</b>	0.713 (0.080)	>0.536	53	85	3.44	0.55	42	90

**Tablo 25.** Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Kİ/KAN SUV VE Kİ/SER SUV değerlerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması

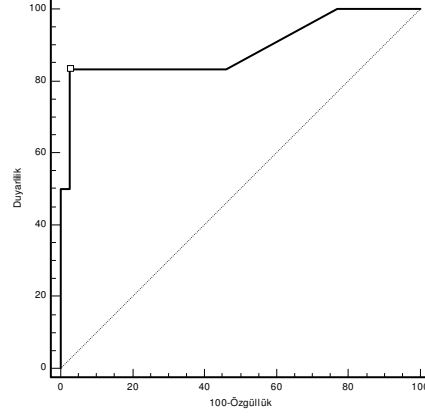
<b>Kİ SUV ile Kİ/KAN ROC eğrileri arasındaki farklılık</b>	
Alanlar arasındaki fark	0.040
Standart hata	0.071
Anlamlılık derecesi	P = 0.569
<b>Kİ SUV ile Kİ/KC ROC eğrileri arasındaki farklılık</b>	
Alanlar arasındaki fark	0.005
Standart hata	0.069
Anlamlılık derecesi	P = 0.940
<b>Kİ SUV ile Kİ/SER ROC eğrileri arasındaki farklılık</b>	
Alanlar arasındaki fark	0.033
Standart hata	0.073
Anlamlılık derecesi	P = 0.649
<b>Kİ/KAN ile Kİ/KC ROC eğrileri arasındaki farklılık</b>	
Alanlar arasındaki fark	0.035
Standart hata	0.033
95% CI	-0.029 - 0.099
Anlamlılık derecesi	P = 0.279
<b>Kİ/KAN ile Kİ/SER ROC eğrileri arasındaki farklılık</b>	
Alanlar arasındaki fark	0.007
Standart hata	0.057
Anlamlılık derecesi	P = 0.901
<b>Kİ/KC ile Kİ/SER ROC eğrileri arasındaki farklılık</b>	
Alanlar arasındaki fark	0.028
Standart hata	0.054
Anlamlılık derecesi	P = 0.601

İndolant ve agresif NHL grupları kendi içerisinde ayrı ayrı incelenmiş ve grup içerisinde kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastaların ortalama Kİ/KC SUV değerleri karşılaştırılmıştır (Grafik 4). İndolant lenfomada bu fark anlamlı bulunmazken, agresif lenfomalarda kemik iliği tutulumu olan hastaların Kİ/KC SUV değerleri daha yüksek bulunmuştur.



**Grafik 4.** İndolant ve agresif lenfomada Kİ/KC SUV oranlarının ortalamalarının karşılaştırılması

Bu noktadan hareketle agresif lenfoma hastalarında PET/BT'nin tanısal değerinin daha yüksek olabileceği düşünülmüş ve bu grupta yer alan 45 hastaya tekrar ROC analizi yapılmıştır. Yenilenen ROC analizinde optimum kesim değeri 1,9 bulunmuştur. Bu kesim değeri ile agresif NHL hastalarında PET/BT'nin duyarlılığı %83, özgüllüğü %97, PPD %83, NPV%97'e yükselmiştir (Grafik 5).



**Grafik 5.** Agresif NHL hastalarında Kİ/KC SUV oranının kemik iliği tutulumu yönünden ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Çalışmadaki bütün hastalar Kİ/KC SUV 1,8 kesim değeri ve biyopsi sonuçları kullanılarak; gerçek pozitif (GP,9 hasta), yalancı pozitif (YP,8 hasta), gerçek negatif (GN,65 hasta) ve yalancı negatif (YN,8 hasta) olarak gruplandırılmıştır (Tablo 26). Laboratuvar bulgularının ve PET/BT bulgularının GP ve YP, GN ve YN gruplar arasındaki farklılıkları incelenmiştir.

**Tablo 26.** Kİ/KC SUV değeri ile Kİ biyopsi sonuçları

	Kemik iliği biyopsisi pozitif	Kemik iliği biyopsisi negatif
Kİ/KC SUV >1,8	9 hasta (GP)	8 hasta (YP)
Kİ/KC SUV ≤1,8	8 hasta (YN)	65 hasta (GN)

GP ve YP gruplar arasında laboratuvar bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. GP vakalarda fokal kemik lezyonlarının, YP vakalara oranla daha yüksek oranda izlendiği dikkatiçekmektedir (Tablo 27).

**Tablo 27.** KI/KC SUV1.8 kesim değeri ve KI Bx sonuçları kullanılarak oluşturulan GP ve YP hasta gruplarında Laboratuvar ve PET/BT bulgularının karşılaştırılması

	Gerçek pozitif	Yalancı pozitif	Anlamlılık
<b>Laboratuvar değerleri</b>			
Lökosit sayımı ( $\times 10^6$ )	7.2 $\pm$ 6	10.3 $\pm$ 5.4	NS
Nötrofil %	60 $\pm$ 20	66 $\pm$ 29	NS
Hb (g/dl)	10.2 $\pm$ 1.9	10.5 $\pm$ 1.9	NS
Sed/CRP yüksekliği	4/7 hastada	1/6 hastada	NS
<b>PET/BT bulguları</b>			
LN SUVmaks	14.7 $\pm$ 5.8	19.7 $\pm$ 9.4	NS
Dalak/KC SUVmean	1.98 $\pm$ 1.7	3.37 $\pm$ 5.3	NS
Fokal kemik lezyonu	6/8 hastada	1/7 hastada	0.04*
Bulky tm	4/8 hastada	4/7 hastada	NS
HL-NHL	2/8 hastada	4/7 hastada	NS

GN ve YN vakalar karşılaştırıldığında; YN vakalardan nötrofil yüzdelerinin GN grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bu değerler normal sınırlar içerisinde. Diğer laboratuvar parametrelerinde GN ve YN nedenler arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 28).

**Tablo 28.** KİK SUV1.8 kesim değeri ve Kİ Bx sonuçları kullanılarak oluşturulan GN ve YN hasta gruplarında Laboratuvar ve PET/BT bulgularının karşılaştırılması

	Gerçek negatif	Yalancı negatif	Anlamlılık
<b>Laboratuvar değerleri</b>			
Lökosit sayımı ( $\times 10^6$ )	8.8 $\pm$ 4,7	7.1 $\pm$ 4	NS
Nötrofil %	64 $\pm$ 16	49 $\pm$ 15	0.02
Hb (g/dl)	12.2 $\pm$ 2	10.8 $\pm$ 2,5	NS (0.08)
Sed/CRP yüksekliği	33/49	3/6	NS
<b>PET/BT bulguları</b>			
LN SUVmaks	16.8 $\pm$ 13,5	5.3 $\pm$ 3,7	0.03*
Dalak/KC SUVmean	1.11 $\pm$ 0,8	1.34 $\pm$ 0,5	NS
Fokal kemik lezyonu	14/64 hastada	0/7 hastada	NS
Bulky tm	19/64 hastada	1/7 hastada	NS
HL – NHL	16-48 hasta	0-7 hasta	NS
İndolant-agresif	11 - 36 hasta	6-1 hasta	0.003*

PET/BT bulguları incelendiğinde; YN vakalarda indolant lenfoma oranının gerçek negatiflere oranla yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca YN vakalarda lenf nodu ortalama SUVmaks değerlerinin GN vakalara oranla düşük olduğu dikkati çekmektedir. Anlamlı çıkan bu farklılığa bir eşik noktası bulmak amacıyla LN SUVmaks değerleri, GN ve YN kullanılarak ROC eğri analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda EAA= 0.846 $\pm$ 0.061 değeri ile anlamlı bulunurken. LN için optimum kesim SUVmaks değeri 7,5 olarak hesaplanmıştır. LN SUVmaks değeri 7,5'un üzerinde ve Kİ/KC SUV  $\leq$  1,8 olan hastalarda PET/BT, %75 duyarlılık, %85 özgüllük oranları ile GN vakaları YN vakalardan ayırt edebilmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Lenfoma hastalığı lenfoproliferatif hücrelerden köken alan heterojen bir grup hastalığı içinde barındırmaktadır. Hastalığın doğru evrelendirilmesi, seçilecek tedavi protokollerini ve hastalık sağ kalımlarını direkt olarak etkilemektedir. Lenfoma hastalarında ektranodal bir organ olan kemik iliği tutulumu hastalığın evresini evre IV'e yükseltmekte, bu da tedavi seçiminde, sağ kalımda değişikliklere neden olmaktadır (29, 56-59). PET/BT incelemesi, lenfoma hastalarının evrelendirilmesinde, tedavi yanıtının incelenmesinde ve hastaların takiplerinde yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip bir görüntüleme yöntemidir (92, 94, 96). PET/BT'nin lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumunu göstermedeki rolü şu ana kadar sayılı yayında incelenmiş ve bu yayınların çok azında niceleyici değerlendirme yapılmıştır (113-114).

NHL hastalığı, diğer birçok kanser gibi farklı genetik mutasyonlar ve bunların birikmiş etkileşimleri sonucunda oluşmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar hastalık ile ilişkilendirilmiş birçok genetik mutasyonu ortaya koymaktadır (115). NHL'nin kemik iliği tutulumu konusunda yapılan son yayınlarda FISH yönteminin rutin mikroskopik incelemeye katkılarında bahsedilmektedir (9-10).

Lenfoma hastalığının evrelemesinde önemli bir basamak olan kemik iliği biyopsisi çok küçük bir alanın incelenmesini sağlayan invaziv bir yöntemdir. Yapılan yayınlarda NHL'de % 22-30, agresif NHL'lerde %31-50, HL'de ise %39-43 ve pediatrik vakalarda %33 oranında unilateral kemik iliği tutulumu olduğu ve unilateral

örneklemin yetersizlikleri vurgulanmaktadır. Bu konuda yapılan diğer yayınlarda da bilateral kemik iliği biyopsisinin kemik iliği tutulumunu %10 ile 20 oranında arttırdığı ve kemik iliği tutulumunun bazı hastalarda lokalize ve iliak kanat dışında odaklarda gözlenebildiği söylenmektedir (116-124).

Genel olarak NHL hastalarında kemik iliği tutulumu %30 ile 50 oranında görülmektedir (48, 125). Agresif lenfomalarda bu oran %18 ile %36; indolant lenfomalarda ise %40 ile %90 arasındadır (126). HL'de %5 ile 14 arasında kemik iliği tutulumu izlenmektedir (127).

Çalışmamızda NHL hastalarının %20'sinde kemik iliği tutulumu saptanmıştır. Bu oran agresif NHL hastalarında %13, indolant NHL hastalarında ise %35, HL hastalarında ise %9'dur.

Çalışmamızda yer alan hastaların genel demografik özellikleri ve hastalık evrelerine dağılımları hastalığın toplumda gözlenen özellikleri ile uyumludur (29).

### **5.1. FISH Bulguları**

Christopher Juenger ve ark. 2002 yılında yayınladıkları çalışmalarında kemik iliği aspiratlarında FISH yönteminin, lenfoma hastalığını göstermedeki duyarlılığını incelemişlerdir. Çalışma sonucunda örnekte en az %8 lenfoma hücresi varlığında 750 hücre çekirdeği sayılırsa %99 oranında hastalığın gösterilebildiği bulunmuştur(80).

Kenichi Ishizawa ve ark. Juenger'in çalışmasından hareketle kemik iliği örneklerinde FISH tetkiki ile hastalık varlığını incelemişlerdir. 15 folliküller lenfoma hastasının dahil edildiği çalışmada kemik iliği örnekleri rutin histopatolojik, flow sitometrik, G bandı kromozomal analizleri ve FISH tetkiki ile incelenmiştir. FISH tetkiki bu tetkikler ile saptanan vakaların tümünde pozitif gelmiştir. Ayrıca bu tetkiklerde negatif olarak değerlendirilen bir vakada FISH hastalık varlığını gösterebilmiştir (9).

Hee Jin Huh ve ark. 2008 yılında 4 kromozomal prob ile 150 NHL hastasının kemik iliği örneklerinde FISH tetkikini çalışmışlardır. 29 vakada (%19,3) hastalık varlığı mikroskopik olarak gösterilmiştir. FISH tetkiki 8 hastada genetik anormaliteyi gösterebilmiştir. Bu 8 hastadan 7'si rutin incelemede de pozitif saptanan vakalar iken rutin incelemede normal olarak değerlendirilen bir vakada FISH ile pozitif olarak değerlendirilmiştir (10).

Çalışmamızda 86 hastanın kemik iliği örneklerinde BCL2, BC6, MYC ve PAX5 probları kullanılarak inceleme yapılmış ve PET/BT'de yalancı pozitif olarak değerlendirilen vakalarda hücrel ve sitogenetik düzeyde hastalık varlığı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda 2 hastada toplam 3 FISH probu pozitif olarak değerlendirilmiştir.

FISH ile pozitiflik saptanan hastalardan birincisi diffüz follikül merkez hücreli lenfoma tanısı almıştır. Bu hastada BCL2 ve BCL6 pozitif olarak bulunmuştur. İkinci

hasta ise Burkitt lenfoma tanısı almıştır. Bu hastada ise MYC probu pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu iki hastanın Kİ/KC SUV oranı 1,8'den yüksek bulunmuştur.

FISH tetkiki rutin inceleme ile pozitif olarak değerlendirilen 15 hastaya ilave hasta katmamıştır. Rutin incelemede pozitif olarak değerlendirilen 13 hastada FISH negatif bulunmuştur. Bu bulgu, vakalarda BCL2, BCL6, MYC ve PAX5 split sinyal problemleri ile ilgili genlere ait rearanjmanların olmadığını göstermektedir. Bilindiği gibi bu rearanjmanlar lenfoma vakalarının bir kısmında bulunmaktadır. Daha homojen ve geniş bir lenfoma çalışma grubunda daha spesifik problemler ile çalışılırsa bu oranın yükseleceğini düşünmekteyiz.

## **5.2. PET/BT ve Klinik Bulgular**

Kemik iliğinde lenfoma tutulumu olan hastalarda Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Kİ/KAN SUV, Kİ/SER SUV değerlerinin tümü Kİ tutulumu negatif olan vakalara oranla yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 22).

Kİ tutulumu olan hastalarda Hb düzeyleri diğer hastalara oranla daha düşük olarak saptanmıştır (Tablo 23). Kemik iliği infiltrasyonlarında Hematopoetik rezervin azaldığı bilinmektedir.

İndolant lenfomalarda kemik iliği tutulumu olasılığı daha yüksektir (126). Bizim çalışmamızda da kemik iliği tutulumu olan vakalarda indolant NHL'nin agresif

NHL'ye oranla yüksek olduğu bulunmuştur ( $p=0.051$ ). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. İndolant lenfomalarda lenf nodlarında izlenen SUVmaks değerleri agresif lenfoma hastalarından düşük olarak seyretmektedir. Kemik iliği tutulumu olan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da lenf nodu SUVmaks değerlerinin düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0.055$ ).

Emilios E. Pakos ve ark yaptıkları metaanalizde; PET/BT'nin lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumunu değerlendirmedeki rolünü araştırmışlardır. Metaanalizde şu ana kadar sadece 2 adet niceliksel çalışma bulunduğu vurgulanmaktadır (113-114). Bu yayında PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu saptamadaki duyarlılığı %51, özgülüğü 91% olarak bulunmuştur. FDG PET/BT görüntülemesi pozitif, ancak biyopsi sonucu negatif olarak değerlendirilen 12 hastanın kemik iliği biyopsilerinin tekrarlandığında, 6 hastada biyopsinin pozitif geldiği söylenmektedir (8).

Çalışmamızda PET/BT görüntüleri kullanılarak elde edilen Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Kİ/KAN SUV ve Kİ/SER SUV değerleri biyopsi altın standart alınarak ROC analizi ile incelenmiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu yöntemlerde PET/BT'nin duyarlılığı %53-67, özgülüğü %75-90, PPD %36-53, NPV ise %90-91 olarak bulunmuştur. Genel olarak PET/BT'nin duyarlılığı ve PPD'si düşük, özgülük ve NPD'si yüksek olarak değerlendirilmiştir. Bulduğumuz bu duyarlılık ve özgülük değerleri bu konuda yapılan metaanaliz ile uyumluluk göstermektedir (8).

SUV değerleri dokudaki FDG konsantrasyonunun bir göstergesidir. Hastaya verilen radyoaktif madde miktarı ve hastanın kilosu kullanılarak hesaplanmaktadır. Ancak kullanılan aletlerin kalibrasyonu ve hastaya bağlı nedenler ile (damar yolunda radyoaktivite kalması) SUV değerinde küçük değişiklikler gözlenebilmektedir. Inoue ve ark. 65 lenfoma hastası ile yaptıkları çalışmalarında PET/BT’de kemik iliği SUV değerlerini, kan parametreleri ve hastaların yaşları ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada lumbar vertebralardan alınan kemik iliği SUVmean değerleri, tek başlarına ve karaciğerden alınan değerler ile orantılanarak karşılaştırılmıştır. Kemik iliği tutulumunun karaciğer tutulumuna orantılanmasının, tek başına değerlendirilmesinden daha doğru sonuçlar verdiği bulunmuştur. Çalışmada ayrıca yaş ile kemik iliği karaciğer SUV oranının azaldığı ve serum CRP seviyesi yükseldikçe arttığı gösterilmiştir (128). Bizim alışmamızda hastaların yaş ve crp düzeyleri ile kemik iliği tutulumları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda ROC eğrileri ile en yüksek EAA değeri Kİ/KC SUV ve Kİ SUV ile elde edilmiştir. Kİ SUV değeri hastaya ve cihaz kalibrasyonuna bağlı nedenlerle değişebildiği için, Kİ/KC SUV değerinin esas alınmasına karar verilmiştir.

Kİ/KC SUV kullanılarak hesaplanan PET/BT’nin duyarlılık ve PPD değerleri daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak düşük bulunmuştur (8). Bunun nedenlerinin araştırılması amacıyla indolant ve agresif NHL grupları kendi içerisinde ayrı ayrı incelenmiş ve grup içerisinde kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastaların Kİ/KC SUV değerleri karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda indolant

lenfomada Kİ/KC SUV oranları arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken, agresif lenfoma hastalarında Kİ/KC SUV değerleri Kİ tutulumu olan hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur.

Bu bilgiler ışında ROC analizi agresif lenfoma hastalarında Kİ/KC oranları kullanılarak tekrarlanmıştır. Bu analiz sonucunda PET/BT'nin duyarlılığı %83, özgüllüğü %97, PPD %83, NPV%97'e yükselmiştir. Yenilenen ROC analizinde kesim değeri çok az bir yükselme ile (1,8'den 1,9'a) anlamlı değişiklik göstermemektedir.

Agresif NHL hastalarında Kİ/KC SUV değeri  $\leq 1,9$  olan, ancak kemik iliği biyopsisi pozitif gelen (yanlış negatif) tek hasta DBBHL tanısı almıştır. Bu hastanın PET/BT abdomen görüntülerinde SUVmaks 4,5 değerinde multiple lenf nodları izlenmektedir. Bu hastada tümör dokusunda glukoz kullanımının genel olarak düşük olduğu düşünülmüştür.

Agresif NHL hastalarında Kİ/KC SUV değeri  $>1,9$  olan, ancak kemik iliği biyopsisi negatif gelen (yanlış pozitif) tek hasta yine DBBHL tanısı ile izlenmekte olup, PET/BT görüntülerinde multiple kemik ve karaciğer metastazları mevcuttur. Lenf nodu SUVmaks değeri 38 ölçülen hastanın kemik iliği SUVmean değeri 7,8 ; Kİ/KC oranı ise 2,7'dir. Hastanın sed, crp, lökosit, nötrofil ve Hb düzeyleri normal sınırlardadır. Bu hastada da biyopsi örneğinin yetersiz olduğu düşünülmektedir.

Alaa A. Muslimani ve ark. 97 NHL hastası ile yaptıkları çalışmalarında PET/BT'nin duyarlılığını %79, özgüllüğü %91 olarak bulunmuşlardır. İndolant NHL'de duyarlılık ve özgüllük oranları daha düşük bulunmuştur. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (129).

Hastalar kemik iliği biyopsi sonuçları altın standart alınarak ve Kİ/KC SUV oranında 1,8 kesim değeri kullanılarak gerçek pozitif (GP), yalancı pozitif (YP), gerçek negatif (GN) ve yalancı negatif (YN) alt gruplara ayrılmış ve bu hastalar arasında diğer klinik ve laboratuvar özellikler bakımından fark olup olmadığı incelenmiştir (Tablo 26).

GN ve YN hastalar karşılaştırıldığında, YN vakalarda indolant lenfoma oranının yüksek olduğu (0.003) ve lenf nodlarında ölçülen SUVmaks değerlerinin düşük olduğu (0.03) saptanmıştır. Bu da hastalığın histopatolojik alt tipinin ve glukoz kullanım miktarının PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu değerlendirmedeki duyarlılığını düşürdüğünü göstermektedir.

Hastanın lenf nodlarında ölçülen SUVmaks değerinin PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu tahmin etmedeki başarısını hangi kesim değeri ile etkilediği ROC analizi ile araştırıldığında LN için sınır SUV değerinin 7,5 olduğu bulunmuştur.

Yuji Murata ve ark. yayınladıkları çalışmalarında hematolojik parametreler ile kemik iliğindeki SUV değeri arasında ilişkiyi incelemişlerdir. Kemik iliği SUV değerinin beyaz küre sayısı ve nötrofil miktarı ile korele bulunmuşlardır. Eritrosit,

lenfosit ve trombosit sayıları ile anlamlı ilişki saptanamamıştır (130). Çalışmamızda kemik iliği tutulumu olan grupta Hb düzeyi daha düşük saptanmıştır ( $p=0,0095$ ). Ancak diğer kan parametrelerinde kemik iliği tutulumu olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Hb düzeyinin kemik iliği tutulumu olan grupta azalmasının nedeninin kemik iliği infiltrasyonu sonucunda üretimin azalması olduğu düşünülmüştür.

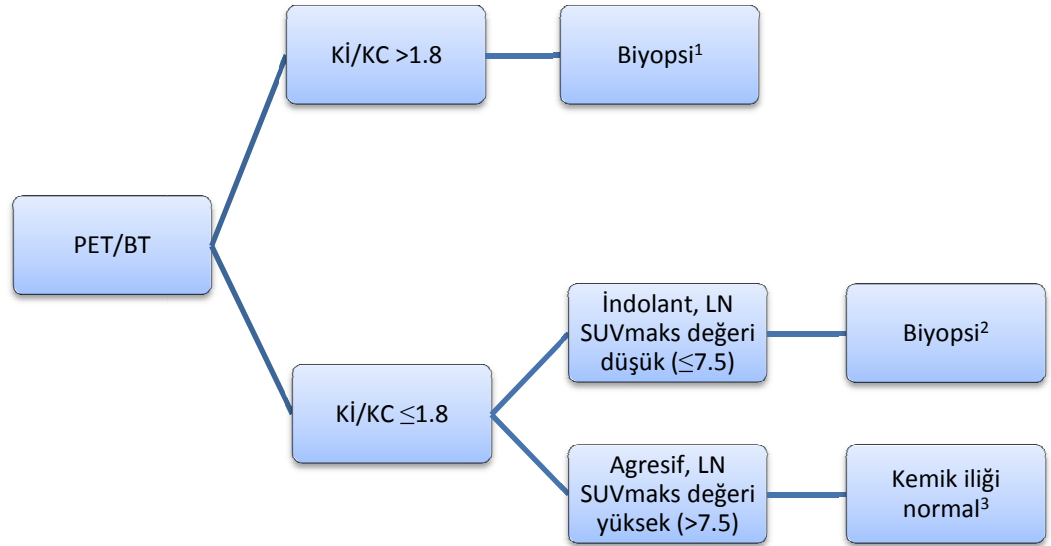
YP vakalarda sed-crp, lökosit sayımı, Hb düzeyi ve nötrofil oranının GP vakalara oranla yüksek çıkabileceği düşünülerek bu gruplar karşılaştırılmıştır. Ancak grupları arasında kan parametreleri yönünden anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Kİ tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında fokal kemik lezyonu bulunması yönünden anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak GP olan vakalarda fokal kemik lezyonu oranı YP olanlara oranla yüksek bulunmuştur ( $p=0.04$ ).

Literatürde PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermedeki rolü konusunda yayınlanan bazı çalışmalarda rutin histopatolojik değerlendirme altın standart olarak alınmamış olup, onun yerine kemik iliğinde izlenen artmış tutulumun tedavi ile kaybolması altın standart olarak kabul edilmiştir. Vincent Ribrag ve ark yaptıkları prospektif çalışmada 9 hastada PET/BT ve MR görüntülerinde tedavi sonrası düzelen artmış kemik iliği tutulum alanları tanımlamaktadır. Bu 9 hastanın sadece 2 tanesinde rutin histopatolojik inceleme pozitif olarak değerlendirilmiştir (131). Aynı şekilde David Fuster ve ark. 106 HL ve NHL hastası ile yaptıkları çalışmalarında biyopsiyi,

tedavi cevabı ile birlikte altın standart olarak kabul etmişler ve PET/BT'yi biyopsiden daha duyarlı bulmuşlardır (%86 vs %57) (132). Ancak çalışmalarda PET/BT'de yanlış pozitifliklere neden olan enfeksiyon, reaktif hiperplazi ve CSF gibi etkilerinde tedavi sonrasında düzelebileceği göz önünde bulundurulmamıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda oluşturduğumuz primer lenfoma hastalarında PET/BT'nin biyopsiyi yönlendirme şeması aşağıda gösterilmiştir.



1. *Kİ/KC SUV oranının lenfoma hastalarında duyarlılığı ve PPD'si genel olarak düşüktür (%53). Agresif lenfoma hastalarında duyarlılık ve özgüllük %83'e yükselmektedir.*

2. *İndolant lenfomalarda ve lenf nodu SUVmaks değeri 7,5'un altındaki hastalarda PET/BT'nin yalancı negatiflik olasılığı artmaktadır.*

3. *Kİ/KC SUV değerinin NPD'i genel olarak %90 iken, agresif NHL hastalarında bu oran %97'e yükselmektedir. Bu hasta grubunda kemik iliği biyopsisi gerekmemektedir.*

## 6. SONUÇ

PET/BT’de, primer lenfoma hastalarının kemik iliği tutulumunun saptanması amacıyla yapılan sayısal değerlendirme yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kemik iliği SUVmean değerinin karaciğer SUVmean değerine oranının kullanılmasının en uygun yöntem olduğu düşünülmüş ve kullanılması gereken kesim değerinin 1,8 olduğu bulunmuştur. Bu kesim değeri kullanıldığında PET/BT’nin duyarlılığı %53, özgüllüğü %90, PPD %53, NPV ise %90 olarak ölçülmüştür. Agresif lenfoma alt grubunda analiz tekrar yapıldığında PET/BT’nin duyarlılığı %83, özgüllüğü %97, PPD %83, NPV%97’e yükselmiştir. FISH tetkiki PET/BT’nin bu konudaki tanısal doğruluğuna katkıda bulunmamıştır. PET/BT ile negatif olarak değerlendirilen, ancak kemik iliği biyopsisi patolojik olan hastalarda indolant NHL oranı yüksek, lenf nodu SUVmaks değeri ise düşük olarak bulunmuştur. Lenf nodu SUVmaks değeri için yapılan istatistiksel analizde anlamlı kesim değeri 7,5 olarak hesaplanmıştır. PET/BT ile pozitif olarak değerlendirilen hastalardan, kemik iliği biyopsisi patolojik olan hastalar ile normal olan hastalar karşılaştırıldığında laboratuvar değerleri yönünden (sed, crp, lökosit sayımı ve nötrofil yüzdeleri) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak PET/BT lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinde yüksek negatif öngörü değerine sahiptir. PET/BT, sayısal analiz ile kemik iliği tutulumu yönünden negatif olarak değerlendirilen agresif

lenfoma hastalarında, invaziv bir işlem olan kemik iliği biyopsisinin yerine tercih edilebilecek noninvaziv bir yöntem olarak dikkati çekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Younes A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009;507-19.
2. Chun R. Lymphoma: which chemotherapy protocol and why? Top Companion Anim Med. 2009 Aug;24(3):157-62.
3. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. Health Technol Assess. 2007 Oct;11(44):iii-iv, xi-267.
4. Mikhaeel NG. Interim fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early response assessment in diffuse large B cell lymphoma: where are we now? Leuk Lymphoma. 2009 Dec;50(12):1931-6.
5. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971 Nov;31(11):1860-1.
6. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):987-94.
7. Talaulikar D, Dahlstrom JE. Staging bone marrow in diffuse large B-cell lymphoma: the role of ancillary investigations. Pathology. 2009;41(3):214-22.
8. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. J Nucl Med. 2005 Jun;46(6):958-63.

9. Ishizawa K, Obara Y, Seki O, Fujimaki S, Kameoka J, Ichinohasama R, et al. Detection of bone marrow infiltration of lymphoma cells by fluorescence in situ hybridization. *Clin Chim Acta*. 2004 Jun;344(1-2):79-82.
10. Huh HJ, Min HC, Cho HI, Chae SL, Lee DS. Investigation of bone marrow involvement in malignant lymphoma using fluorescence in situ hybridization: possible utility in the detection of micrometastasis. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008 Oct;186(1):1-5.
11. Kaiser HE. Hodgkin's disease: treatment and secondary neoplasms. *In Vivo*. 1994 Nov-Dec;8(5):733-6.
12. Freedman J. *Lymphoma: current and emerging trends in detection and treatment*. New York: The Rosen Publishing group inc.; 2006.
13. Wilks S. Cases of enlargement of lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease). *Guy's Hosp Rep* 11 (1865) 56. 1865.
14. Dorfman RF. Pathology of the non-Hodgkin's lymphomas: new classifications. *Cancer Treat Rep*. 1977 Sep;61(6):945-51.
15. Lukes RJ. Functional classification of malignant lymphoma of Lukes and Collins. *Recent Results Cancer Res*. 1978;64:19-30.
16. Stein H. [Classification of non-Hodgkin's lymphomas on the basis of Morphological and immunological features shared by normal and neoplastic lymphatic cells (author's transl)]. *Immun Infekt*. 1976 Apr;4(2):52-69.
17. Rilke F, Giardini R. [Working formulation of malignant lymphomas for clinical use]. *Pathologica*. 1982 Mar-Apr;74(1030):151-60.
18. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*. 1982 May 15;49(10):2112-35.
19. Meusers P, Brittinger G. [R.E.A.L. classification of non-Hodgkin lymphoma from the clinico-oncologic viewpoint]. *Praxis (Bern 1994)*. 1998 Jun 3;87(23):793-800.
20. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994 Sep 1;84(5):1361-92.

21. Swerdlow SH, Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition ed: IARC Publications; 2008.
22. H. Rappaport. Tumors of the hematopoietic system. Washington DC1966.
23. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. Cancer. 1985 Jan 1;55(1):91-5.
24. Simon R, Durrleman S, Hoppe RT, Bonadonna G, Bloomfield CD, Rudders RA, et al. The Non-Hodgkin Lymphoma Pathologic Classification Project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin lymphomas. Ann Intern Med. 1988 Dec 15;109(12):939-45.
25. Chan JK. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. Hematol Oncol. 2001 Dec;19(4):129-50.
26. Society AC. 2009 [cited 2009 Aralık 28]; Available from: [http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO\\_1\\_1\\_Cancer\\_Statistics\\_2009\\_Presentation.asp](http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO_1_1_Cancer_Statistics_2009_Presentation.asp).
27. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 4:147-52.
28. Horner MJ RL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (NCI) 2009 [cited 2009 12/08]; Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/results\\_merged/sect\\_01\\_overview.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_merged/sect_01_overview.pdf).
29. Survival EaER, SEER. National Cancer Institute, NCI; Available from: <http://www.seer.cancer.gov/>.
30. Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. N Engl J Med. 1989 Mar 16;320(11):689-95.
31. Brousset P, Chittal S, Schlaifer D, Icart J, Payen C, Rigal-Huguet F, et al. Detection of Epstein-Barr virus messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. Blood. 1991 Apr 15;77(8):1781-6.

32. Offit K, Wong G, Filippa DA, Tao Y, Chaganti RS. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma: clinical correlations. *Blood*. 1991 Apr 1;77(7):1508-15.
33. Ye BH. BCL-6 in the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest*. 2000;18(4):356-65.
34. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res*. 1992 Oct 1;52(19 Suppl):5465s-7s.
35. Aboulaflia DM, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART. *AIDS Read*. 2004 Nov;14(11):605-17.
36. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Biselli M, Cursaro C, Pileri S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med*. 2003 Sep 22;163(17):1997-2004.
37. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol*. 2000 Sep;12(5):383-94.
38. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1723-32.
39. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Ling C, MacKenzie C, Christie I, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol*. 2000 Sep;24(9):1279-85.
40. Jeang KT, Giam CZ, Majone F, Aboud M. Life, death, and tax: role of HTLV-I oncoprotein in genetic instability and cellular transformation. *J Biol Chem*. 2004 Jul 30;279(31):31991-4.
41. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy--is there an association? *Scand J Rheumatol*. 2001;30(4):185-8.
42. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994 May 5;330(18):1267-71.

43. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991 Nov 9;338(8776):1175-6.
44. Sharma A, Fidias P, Hayman LA, Loomis SL, Taber KH, Aquino SL. Patterns of lymphadenopathy in thoracic malignancies. *Radiographics*. 2004 Mar-Apr;24(2):419-34.
45. Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009 Mar-Apr;15(2):124-8.
46. DeVos. Historical Overview and Current State of Art in Diagnosis and Treatment of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma. *PET Clinics*. 2006;1(3):203-17.
47. Rademaker J. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am*. 2007 Jan;45(1):69-83.
48. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1990 Jul;8(7):1163-72.
49. Perkins SL, Segal GH, Kjeldsberg CR. Classification of non-Hodgkin's lymphomas in children. *Semin Diagn Pathol*. 1995 Nov;12(4):303-13.
50. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med*. 1996 May 9;334(19):1238-48.
51. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.
52. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am*. 2008 Mar;46(2):175-98, vii.
53. Zhang QY, Foucar K. Bone marrow involvement by hodgkin and non-hodgkin lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Aug;23(4):873-902.
54. Bastion Y, Sebban C, Berger F, Felman P, Salles G, Dumontet C, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 1997 Apr;15(4):1587-94.

55. Stephen B. Edge DRB, Carolyn C. Compton, and April G. Fritz. AJCC Cancer Staging Manual (Edge, AJCC Cancer Staging Manual). 7th ed2010.
56. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol*. 2009 Aug;36(4 Suppl 2):S2-S16.
57. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4555-62.
58. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1258-65.
59. 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 Nov 19;339(21):1506-14.
60. Levis A, Pietrasanta D, Godio L, Vitolo U, Ciravegna G, Di Vito F, et al. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004 Jun;5(1):50-5.
61. Luoni M, Fava S, Declich P. Bone marrow biopsy for staging Hodgkin's lymphoma: the value of bilateral or unilateral trephine biopsy. *J Clin Oncol*. 1996 Feb;14(2):682-3.
62. Valdes-Sanchez M, Nava-Ocampo AA, Palacios-Gonzalez RV, Perales-Arroyo A, Medina-Sanson A, Martinez-Avalos A. Diagnosis of bone marrow metastases in children with solid tumors and lymphomas. Aspiration, or unilateral or bilateral biopsy? *Arch Med Res*. 2000 Jan-Feb;31(1):58-61.
63. Network NCC. Guidelines for Treatment of Hodgkin Disease/Lymphoma and Non-Hodgkin's Lymphomas Washington [cited 2010 01/08]; Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site).
64. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2474-9.
65. Gorczyca W. Cytogenetics, FISH and molecular testing in hematologic malignancies. New york: Informa; 2008.

66. Bagg A. Role of molecular studies in the classification of lymphoma. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004 Jan;4(1):83-97.
67. Rantanen S, Monni O, Joensuu H, Franssila K, Knuutila S. Causes and consequences of BCL2 overexpression in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2001 Sep-Oct;42(5):1089-98.
68. Mollejo M, Menarguez J, Cristobal E, Algara P, Sanchez-Diaz E, Fraga M, et al. Monocytoid B cells. A comparative clinical pathological study of their distribution in different types of low-grade lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 1994 Nov;18(11):1131-9.
69. Villuendas R, Piris MA, Orradre JL, Mollejo M, Rodriguez R, Morente M. Different bcl-2 protein expression in high-grade B-cell lymphomas derived from lymph node or mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol.* 1991 Nov;139(5):989-93.
70. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, Gascoyne RD. Bcl-6 and Bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Hum Pathol.* 1999 Jul;30(7):803-8.
71. Hermine O, Haioun C, Lepage E, d'Agay MF, Briere J, Lavignac C, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 1996 Jan 1;87(1):265-72.
72. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997 Jul 1;90(1):244-51.
73. Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Vassilakopoulos TP, Viviani S, Bonfante V, Nadali G, et al. BCL-2 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease predicts a poorer prognosis in patients treated with ABVD or equivalent regimens. *Blood.* 2002 Dec 1;100(12):3935-41.
74. Dalla-Favera R, Ye BH, Cattoretti G, Lo Coco F, Chang CC, Zhang J, et al. BCL-6 in diffuse large-cell lymphomas. *Important Adv Oncol.* 1996:139-48.
75. Otsuki T, Yano T, Clark HM, Bastard C, Kerckaert JP, Jaffe ES, et al. Analysis of LAZ3 (BCL-6) status in B-cell non-Hodgkin's lymphomas: results of

rearrangement and gene expression studies and a mutational analysis of coding region sequences. *Blood*. 1995 May 15;85(10):2877-84.

76. Vega F, Medeiros LJ. Chromosomal translocations involved in non-Hodgkin lymphomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Sep;127(9):1148-60.

77. Dogan A, Bagdi E, Munson P, Isaacson PG. CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2000 Jun;24(6):846-52.

78. Falini B, Bigerna B, Pasqualucci L, Fizzotti M, Martelli MF, Pileri S, et al. Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Blood*. 1996 Jan 15;87(2):465-71.

79. Flenghi L, Bigerna B, Fizzotti M, Venturi S, Pasqualucci L, Pileri S, et al. Monoclonal antibodies PG-B6a and PG-B6p recognize, respectively, a highly conserved and a formol-resistant epitope on the human BCL-6 protein amino-terminal region. *Am J Pathol*. 1996 May;148(5):1543-55.

80. Juenger C, Stanley WS. Sensitivity of detection of B-cell lymphoma in bone marrow by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002 Oct 15;138(2):174-6.

81. van den Heuvel OA, Boellaard R, Veltman DJ, Mesina C, Lammertsma AA. Attenuation correction of PET activation studies in the presence of task-related motion. *Neuroimage*. 2003 Aug;19(4):1501-9.

82. McNamara JE, Pretorius PH, Johnson K, Mukherjee JM, Dey J, Gennert MA, et al. A flexible multicamera visual-tracking system for detecting and correcting motion-induced artifacts in cardiac SPECT slices. *Med Phys*. 2009 May;36(5):1913-23.

83. Ido JSFaT. Design and Synthesis of FDG. Available from: <http://www.osti.gov/bridge/purl.cover.jsp;jsessionid=2D0BD2B14ECCFA1AEB08E6BED255BA53?purl=/786429-X3XHj0/native/>.

84. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al. The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res*. 1979 Jan;44(1):127-37.

85. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al. Measurement of local cerebral glucose metabolism in man with 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1977;64:190-1.

86. Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, Casella V, Christman DR, Fowler JS, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med.* 1977 Oct;18(10):990-6.
87. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med.* 1980 Jul;21(7):670-5.
88. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, Ryan G, Seymour JF, Prince HM, et al. Impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography before and after definitive radiation therapy in patients with apparently solitary plasmacytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 1;74(3):740-6.
89. Allen-Auerbach M, de Vos S, Czernin J. The impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in primary staging and patient management in lymphoma patients. *Radiol Clin North Am.* 2008 Mar;46(2):199-211, vii.
90. Davey K, Heriot AG, Mackay J, Drummond E, Hogg A, Ngan S, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008 Jul;51(7):997-1003.
91. Wirth A, Foo M, Seymour JF, Macmanus MP, Hicks RJ. Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 May 1;71(1):213-9.
92. Fueger BJ, Yeom K, Czernin J, Sayre JW, Phelps ME, Allen-Auerbach MS. Comparison of CT, PET, and PET/CT for staging of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Mol Imaging Biol.* 2009 Jul-Aug;11(4):269-74.
93. Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G, et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med.* 2008 Jun;113(4):578-90.
94. Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Fuster D, Paredes P, et al. [The value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of diffuse large B-cell lymphoma]. *Med Clin (Barc).* 2007 Nov 17;129(18):688-93.

95. Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr.* 2006 Jul-Aug;30(4):689-94.
96. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Mar;31(3):325-9.
97. Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol.* 2006 Jan;17(1):117-22.
98. Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4643-51.
99. Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H, Sundstrom C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med.* 1995 Oct;36(10):1790-6.
100. Cheson BD. New staging and response criteria for non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Radiol Clin North Am.* 2008 Mar;46(2):213-23, vii.
101. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
102. Ramos CD, Erdi YE, Gonen M, Riedel E, Yeung HW, Macapinlac HA, et al. FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered back-projection. *Eur J Nucl Med.* 2001 Feb;28(2):155-64.
103. Sugawara Y, Fisher SJ, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-1-fluorodeoxyglucose with or without granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):173-80.
104. Prevost S, Boucher L, Larivee P, Boileau R, Benard F. Bone marrow hypermetabolism on 18F-FDG PET as a survival prognostic factor in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2006 Apr;47(4):559-65.

105. Cicone F, Loose D, Deron P, Vermeersch H, Signore A, Van de Vyvere F, et al. Prognostic value of FDG uptake by the bone marrow in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Nucl Med Commun*. 2008 May;29(5):431-5.
106. Yao WJ, Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Weil JA, Lee SJ, et al. Quantitative PET imaging of bone marrow glucose metabolic response to hematopoietic cytokines. *J Nucl Med*. 1995 May;36(5):794-9.
107. Blodgett TM, Ames JT, Torok FS, McCook BM, Meltzer CC. Diffuse bone marrow uptake on whole-body F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a patient taking recombinant erythropoietin. *Clin Nucl Med*. 2004 Mar;29(3):161-3.
108. Elstrom RL, Tsai DE, Vergilio JA, Downs LH, Alavi A, Schuster SJ. Enhanced marrow [18F]fluorodeoxyglucose uptake related to myeloid hyperplasia in Hodgkin's lymphoma can simulate lymphoma involvement in marrow. *Clin Lymphoma*. 2004 Jun;5(1):62-4.
109. Aflalo-Hazan V, Gutman F, Kerrou K, Montravers F, Grahek D, Talbot JN. Increased FDG uptake by bone marrow in major beta-thalassemia. *Clin Nucl Med*. 2005 Nov;30(11):754-5.
110. Sato M, Hiyama T, Kaito K, Hayashi Y, Okumura T. Usefulness of F-18 FDG PET/CT in the assessment of disseminated Mycobacterium avium complex infection. *Ann Nucl Med*. 2009 Sep 29.
111. Burrell SC, Fischman AJ. Myelofibrosis on F-18 FDG PET Imaging. *Clin Nucl Med*. 2005 Oct;30(10):674.
112. Inoue K, Okada K, Harigae H, Taki Y, Goto R, Kinomura S, et al. Diffuse bone marrow uptake on F-18 FDG PET in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Nucl Med*. 2006 Nov;31(11):721-3.
113. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3875-6.
114. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hanel A, Bredow J, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2004 Feb 9;90(3):620-5.

115. Cherif D, Berger R. Fluorescence in situ hybridization and cytogenetics of hemopoietic malignancies: new developments. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1993 Feb;35(1):45-7.
116. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer*. 2001 Mar 1;91(5):889-99.
117. Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann Intern Med*. 1975 Mar;82(3):365-6.
118. Ebie N, Loew JM, Gregory SA. Bilateral trephine bone marrow biopsy for staging non-Hodgkin's lymphoma--a second look. *Hematol Pathol*. 1989;3(1):29-33.
119. Haddy TB, Parker RI, Magrath IT. Bone marrow involvement in young patients with non-Hodgkin's lymphoma: the importance of multiple bone marrow samples for accurate staging. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17(5):418-23.
120. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol*. 1990 Aug;43(8):630-2.
121. Wang J, Weiss LM, Chang KL, Slovak ML, Gaal K, Forman SJ, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer*. 2002 Mar 1;94(5):1522-31.
122. Takagi S, Tsunoda S, Tanaka O. Bone marrow involvement in lymphoma: the importance of marrow magnetic resonance imaging. *Leuk Lymphoma*. 1998 May;29(5-6):515-22.
123. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol*. 2001 Oct;54(10):737-42.
124. Kremer M, Spitzer M, Mandl-Weber S, Stecker K, Schmidt B, Hofler H, et al. Discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: comparative molecular analysis reveals a heterogeneous group of disorders. *Lab Invest*. 2003 Jan;83(1):107-14.
125. Bennett JM, Cain KC, Glick JH, Johnson GJ, Ezdinli E, O'Connell MJ. The significance of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1986 Oct;4(10):1462-9.

126. McKenna RW, Bloomfield CD, Brunning RD. Nodular lymphoma: bone marrow and blood manifestations. *Cancer*. 1975 Aug;36(2):428-40.
127. RW M. The bone marrow manifestations of Hodgkin's disease, the non-Hodgkin lymphomas, and lymphoma-like disorders, in Knowles DM. *Neoplastic Hematopathology*. 1992:1135.
128. Inoue K, Goto R, Okada K, Kinomura S, Fukuda H. A bone marrow F-18 FDG uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. *Ann Nucl Med*. 2009 Sep;23(7):643-9.
129. Muslimani AA, Farag HL, Francis S, Spiro TP, Chaudhry AA, Chan VC, 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 Oct;31(5):409-12.
130. Murata Y, Kubota K, Yukihiro M, Ito K, Watanabe H, Shibuya H. Correlations between 18F-FDG uptake by bone marrow and hematological parameters: measurements by PET/CT. *Nucl Med Biol*. 2006 Nov;33(8):999-1004.
131. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, Lumbroso J, Couanet D, Bonniaud G, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol*. 2008 May;66(2):325-31.
132. Fuster D, Chiang S, Andreadis C, Guan L, Zhuang H, Schuster S, 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 Jan;27(1):11-5.

## 8. ÖZET

### PET/BT’NİN LENFOMA’NIN PRİMER EVRELENDİRMESİNDE KEMİK İLİĞİNİ DEĞERLENDİRMEDEKİ ROLÜ

Kemik iliği tutulumu, lenfomada hastalık evresini, prognozu ve tedavi yaklaşımını etkileyen önemli bir parametredir.

Bu çalışmada, PET/BT’nin lenfoma olgularında kemik iliği tutulumunu göstermedeki etkisinin farklı sayısal değerlendirme yöntemleri kullanılarak araştırılması; FISH yöntemi ile kemik iliği biyopsilerinin tekrar değerlendirilmesi, bu sayede PET/BT’nin tanısal değerinin gösterilmesi; klinik ve laboratuvar bulgularının bu konudaki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamına Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp bölümünde PET/BT incelemesi yapılmış ve Patoloji bölümünde kemik iliği örnekleri değerlendirilmiş hastalar alınmıştır. Hastaların PET/BT verilerinden kemik iliği SUVmean, kemik iliği/karaciğer SUVmean, kemik iliği/kan havuzu SUVmean ve kemik iliği/serebellum SUVmean değerleri elde edilmiştir. Hastaların mevcut patoloji, laboratuvar ve klinik sonuçları geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Bu hastalardan matür B hücre kökenli olan bir grup hastaya BCL2, BCL6, MYC ve PAX5 problemleri ile FISH uygulanmıştır.

Çalışma sonucunda rutin histokimyasal incelemeler ile 15 hastada kemik iliği tutulumu saptanmıştır. Rutin histokimyasal incelemelere FISH yönteminin eklenmesi, kemik iliği tutulumunun saptanmasına katkı sağlamamıştır. Çalışmamızda iki hastada

FISH pozitif olarak değerlendirilmiştir. Kemik iliği tutulumunun saptanması için kullanılan sayısal PET/BT yöntemleri arasında, anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır, ancak bu konudaki en uygun yöntemin kemik iliği/karaciğer SUVmean (Kİ/KC SUV) oranı olduğuna karar verilmiştir. Kİ/KC SUV için en uygun kesim değeri 1,8 olarak bulunmuştur. Bu kesim değeri ile PET/BT'nin lenfomadaki genel duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'i %53, %90, %53, %90 olarak bulunmuştur. Agresif lenfoma alt grubunda bu değerlerin sırası ile %83, %97, %83 ve %97'e yükseldiği görülmüştür. PET/BT'de Kİ/KC SUV $\leq$ 1,8 olan, ancak kemik iliği biyopsisi patolojik değerlendirilen hastalarda (yalancı negatif), biyopsi sonuçları normal olarak değerlendirilen hastalara (gerçek negatif) oranla; indolant NHL oranı yüksek, lenf nodu SUVmaks değeri ise düşük olarak bulunmuştur. PET/BT'de Kİ/KC SUV $>$ 1,8 olan, ancak kemik iliği biyopsisi normal değerlendirilen hastalarda (yalancı pozitif), biyopsi sonuçları patolojik olarak değerlendirilen hastalara (gerçek pozitif) oranla laboratuvar değerleri yönünden (sed, crp, lökosit sayımı ve nötrofil yüzdeleri) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak PET/BT, lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinde yüksek negatif öngörü değerine sahiptir ve Kİ/KC SUV  $\leq$  1,8 olan, agresif lenfoma hastalarında, invaziv bir işlem olan kemik iliği biyopsisinin yerine tercih edilebilecek noninvaziv bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, kemik iliği, FISH

## **9. SUMMARY**

### **THE ROLE OF PET/CT IN THE EVALUATION OF BONE MARROW INVOLVEMENT IN THE PRIMARY STAGING OF LYMPHOMA**

Bone marrow involvement is an important parameter that affects the stage, prognosis and the management of lymphoma patients.

The aims of our study are; to determine the role of PET/CT in the assessment of bone marrow involvement in the primary staging of lymphoma patients using different quantitative measurement methods, to determine the most accurate quantitative measurement method, to reinterpret bone marrow biopsies using FISH method to improve the accuracy of PET/CT in detection of bone marrow involvement and to investigate the effects of laboratory and clinical findings on the accuracy of PET/CT.

Primary lymphoma patients who have their PET/CT imaging and bone marrow biopsies done in Gazi University Medical Hospital were included in this study. Using PET/CT data, bone marrow SUVmean, bone marrow to liver SUVmean ratio, bone marrow to blood pool SUVmean ratio and bone marrow to cerebellum SUVmean ratio values were obtained. Pathology reports, laboratory and clinical findings of the patients were recorded retrospectively. FISH was used to evaluate mature B cell lymphoma patients using BCL2, BCL6, MYC and PAX5 probes.

Fifteen bone marrow biopsies were positive with routine histopathological examinations. FISH method didn't increase the total number of the patients with bone marrow involvement. Two patients have positive bone marrow biopsies with FISH examination. There is no significant difference between the quantitative measurement methods of PET/CT in respect to detection of bone marrow involvement. However we decided that bone marrow to liver SUVmean ratio (BM/L SUV) is a suitable criterion to assess bone marrow involvement of primary lymphoma patients. Optimum cut off value for BM/L SUV ratio was found to be 1.8. Using this cut off value sensitivity, specificity, PPV and NPV of PET/CT is %53, %90, %53 and %90, respectively. In a selected subgroup of patients with aggressive lymphoma these values improved to %83, %97, %83 and %97, respectively. Using this cut off value, among patients with false negative results indolent lymphoma patients and patients with low lymph node SUVmax were more frequent. There is no significant laboratory difference (Sed, CRP, WBC, % Neutrophil) between patients with false positive and true positive results.

In conclusion, PET/CT had a high negative predictive value. Therefore in the primary evaluation of aggressive lymphoma patients with normal bone marrow PET/BT findings, PET/BT is a noninvasive alternative over bone marrow biopsy.

Key words: Lymphoma, bone marrow, FISH

## 10. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı: Tansel Çakır

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 24.02.1978

Eğitimi:

TEK. Lojmanları İlköğretim Okulu	1989
Gazi Anadolu Lisesi	1996
Hacettepe Üniversitesi	2004

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

-Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD)

Bilimsel Etkinlikleri :

-TNTD Enstrümantasyon, kalite kontrol ve radyasyon güvenliği kursu (01-012 aralık 2007)

-TNTD Radyofarmasi kursu (12-13 ocak 2008)

-TNTD Pediatrik nefroüroloji kursu (12-13 nisan 2008)

-TNTD Radyonüklid tedavi kursu (24-25 mayıs 2008)

-TNTD Nükleer kardioloji kursu (31 mayıs- 1 haziran 2008)

-Laboratuvar hayvanları etik kursu sertifikası (20 mart-1 nisan 2009)

-Emory Üniversitesi Nükleer Tıp Bölümünde, gözlemci (1 ağustos-1 kasım 2009)

Bildiri özetleri:

1. **T. Çakir**, O. Kapucu, Ü.Ö. Akdemir, O. Soylemezoğlu. Correlation of Tc-99m DMSA scintigraphy and voiding cystourethrography findings in pediatric patients evaluated for urinary tract infections. XIII. International Symposium on Radionuclides in Nephrourology (ISCORN) abstract book s:52.

2. N. Karabacak, **T. Çakir**, K. Ünal. Kidney to liver ratio in MAG3 renography a simple scintigraphic parameter for evaluation of routine individual renal function maturation in infants and children. XIII. International Symposium on Radionuclides in Nephrourology (ISCORN) abstract book s:70.

3. U. O. Akdemir, K.Ünal, L. Güner, **T. Çakir**, M. T. Kitapçı. Comparison of bone scintigraphy and F18-FDG PET/CT findings in the detection of bone metastasis in patients with lung and breast cancer. Eur J. Nucl. Med. Mol Imaging (2008) 35 (suppl 2):s261

4. **T. Çakir**, U. O. Akdemir, L. Güner, K. Unal, M. T. Kitapçı. Detection of bone metastasis in patients with breast cancer comparison of bone scintigraphy and F18-FDG PET/CT. Turkish Journal of Nuclear Medicine vol 17, no 1 s:8

5. K. Unal, L. Güner, U. O. Akdemir, **T. Çakir**, M. T. Kitapçı. Detection of bone metastasis in patients with lung cancer comparison of bone scintigraphy and F18-FDG PET/CT. Turkish Journal of Nuclear Medicine vol 17, no 1 s:8

6. **T. Çakir**, T:D: Çiftçi, T.Sucak, U. O. Akdemir, Y.Tavil, A.Çengel, M. T. Kitapçı. Our first experiences with adenosine in stres myocardial perfusion scintigraphy. Turkish Journal of Nuclear Medicine vol 17, no 1 s:9

7. **T. Çakir**, T. Ciftci, U. O. Akdemir, A. B. Tokçaer, L. O. Kapucu. The comparison of visual interpretation and NeuroQ software findings in the evaluation of brain FDG PET images of demans Prediagnosed patients. 21. National Nuclear Medicine Congress. Turkish Journal of Nuclear Medicine vol 18, no 1 s:47

8. T.Sucak, Ü.Ö.Akdemir, **T.Çakır**, N.Gökçora, N.İ.Karabacak, L.Ö.Kapucu, M.Unlu. Use of 18FDG PET/CT in pediatric patients: indications and patient characteristics. Eur J. Nucl. Med. Mol Imaging (2009) 36 (suppl 2):s356

9.**T.Çakır**, N.Gökçora, Ü.Ö.Akdemir, N.İ.Karabacak, N.Akyürek, A.Çakır, ZN. Özkurt, M.Yağcı: Diagnostic usefulness of quantitative 18FDG PET/BT data In the detection of bone marrow involvement in primary staging of lymphoma patients. Eur J. Nucl. Med. Mol Imaging (2009) 36 (suppl 2):s241

10. N.Gökçora, Ü.Ö.Akdemir, **T.Çakır**, F:G:Pınarlı, C.Karadeniz, A.Oğuz, The contribution of FDG PET imaging in managment of pediatric lymphoma patients. . Eur J. Nucl. Med. Mol Imaging (2009) 36 (suppl 2):s302