



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



**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE POZİTRON EMİSYON
TOMOGRAFİSİ BULGULARININ KLİNİK KARARLARA KATKISI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Alican KARAKOÇ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AYŞE SALİHOĞLU

İSTANBUL – 2020

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

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE POZİTRON EMİSYON
TOMOGRAFİSİ BULGULARININ KLİNİK KARARLARA KATKISI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Alican KARAKOÇ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. AYŞE SALİHOĞLU
İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hulusi Fuat Demirelli'ye,

Eğitimimde çok önemli bir yeri olan, beraber çalışmaktan gurur duyduğum, tezimin fikir babası olan Prof. Dr. Teoman Soysal'a,

Abi gibi sevdiğim, hekimliği ve insanlığı eşsiz olan, Cerrahpaşa'ya gönülden bağlı çok değerli hocam Prof. Dr. Muhlis Cem Ar'a,

Tezimin temeli olan PET/BT'lerin tekrar okunmasında ve yorumlanmasında emeği büyük olan Doç. Dr. Muhammet Sait Sağer, Dr. Kübra Nur Toplutaş ve CTF Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı ailesine,

Hekimliğini her daim kendime örnek aldığım, Cerrahpaşa dahiliye ailesinin en önemli değerlerinden birisi olan Uz. Dr. Sinem Nihal Esatoğlu'na,

Tez yazım aşamasında, hiçbir yardımı esirgemeyen, hep güler yüzlü olan hematoloji poliklinik ailesine,

Fakülte yıllarından dahiliye kliniklerine kadar hep yanımda olan eş kıdemim, sıra arkadaşım Uz. Dr. Merve Korkmaz Yılmaz'a,

Bu zorlu yolda hiçbir zaman yanımdan desteğini esirgemeyen, başarılı olmamda en büyük katkısı olan, parçası olmaktan her zaman gurur duyduğum, çok sevgili babam Ahmet Karakoç'a, annem Zarife Karakoç'a ve ablamlarım Özge Karakoç ve Gamze Karakoç'a çok teşekkür ederim.

Çok özel bir teşekkürü en sona sakladım. Tanıştığımdan beri abla gibi sevdiğim, çok değer verdiğim, gerek hekimliğini gerekse insanlığını kendime örnek aldığım, hem çok iyi bir insan hem de çok iyi bir akademisyen olunabileceğini bana öğreten, bu tezde en az benim kadar emeği geçen, beraber çalışmaktan onur duyduğum çok değerli tez hocam Doç. Dr. Ayşe Salihoğlu'na çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE VE KISALTMALAR.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ETİK KURUL ONAYI.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Lenfositik Lösemi	3
2.2. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. İstatistiksel Analiz	13
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58
8. ÖZGEÇMİŞ	63
9. İNTİHAL RAPORU	64

SİMGE VE KISALTMALAR

ATM	: Ataksi Telejektazi Mutasyonu
BH-3	: Bcl-2 Homology Domain-3 (Bcl-2 Homoloji Bölgesi-3)
BIRC3	: Baculoviral IAP Repeated-Containing 3 (Bakuloviral IAP Tekrarlayan-İçeren 3)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTK	: Bruton Tirozin Kinaz
Ca	: Kalsiyum
CART	: Chimeric Antigen Receptor (Kimerik Antijen Reseptör)
CFAR	: Siklofosfamid-Fludarabin-Alemtuzumab-Rituksimab
CTF	: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
DBBHL	: Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DLEU2	: Deleted in Lymphocytic Leukemia 2 (Lenfositik Lösemi’de Delesyona Uğramış)
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EBER	: EBV encoded small RNAs
FDG-18	: Fluro-2-Deoksi-Glukoz-18
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
HL	: Hodgkin Lenfoma
HSM	: Hepatosplenomegali
Ig	: İmmünoglobulin

IGHV	: Immunglobin Heavy chain Variable region (İmmünogloblin Ağır zincir Değişken bölgesi)
IVIG	: İntravenöz İmmünogloblin
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KHL	: Klasik Hodgkin Lenfoma
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KLL-IPI	: Kronik Lenfositik Lösemi-International Prognostic Index (Uluslararası Prognostik İndeksi)
LAM	: Lenfadenomegali
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPH	: Lenfoproliferatif Hastalık
Maltoma	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma (Mukoza ilişkili Lenfoid Doku Lenfoması)
Max	: Maksimum
MCL	: Mantle Cell Lymphoma (Mantle Hücreli Lenfoma)
Min	: Minimum
MP	: Metil Prednizolon
MRD	: Minimal Residual Disease (Minimal Rezidüel Hastalık)
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NTD	: Negatif Tahmini Değer
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PI3K	: Phosphotidylinositol-3 Kinase (Fosfotidil İnositol-3 Kinaz)
PL	: Prolenfosit
PS	: Performans Skoru

PTD	: Pozitif Tahmini Değer
RB-1	: Retinoblastom-1
R-CHOP	: Rituksimab-Siklofosfamid, Onkovin, Prednizolon
RT	: Richter Transformasyonu
SF3B1	: Splicing Factor 3B Subunit-1 (Kesici Faktör 3B Alt birim-1)
SLL	: Small Lymphocytic Lymphoma (Küçük Lenfositik Lenfoma)
SM	: Sekonder Malignite
Sm	: Splenomegali
SS	: Standart Sapma
SUV_{max}	: Standardized Uptake Value-Maximum (Standardize Edilmiş Maksimum Tutulum Değeri)
TP53	: Tümör Protein 53
TOF	: Time of Flight

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Richter ve KLL/SLL Tanısı Alan Hastaların PET/BT Sonrası Genel Sağkalımlarının Kaplan-Meier eğrisi (Yeşil Çizgi: RT, Mavi Çizgi: KLL/SLL) (36 Hasta)	19
Şekil 2. $SUV_{max} \leq 10$ ve $SUV_{max} > 10$ Olan Hastaların Genel Sağkalımlarının Kaplan-Meier eğrisi (Yeşil Çizgi: $SUV_{max} > 10$, Mavi Çizgi: $SUV_{max} \leq 10$)(36 Hasta)	20
Şekil 3. KLL/SLL Tanısı Olup $SUV_{max} \leq 10$ ve $SUV_{max} > 10$ Olanların Genel Sağkalımlarının Kaplan-Meier eğrisi (Yeşil Çizgi: $SUV_{max} > 10$, Mavi Çizgi: $SUV_{max} \leq 10$)	21
Şekil 4. Tanı Anı Lenfosit Sayısının SUV_{max} ile Karşılaştırılması	23
Şekil 5. Tanı Anı Beta-2 Mikroglobulin Düzeyinin SUV_{max} ile Karşılaştırılması ..	23
Şekil 6. PET/BT Sırasında Serum LDH Düzeyinin SUV_{max} ile Karşılaştırılması ..	24
Şekil 7. PET/BT Sırasında Serum Kalsiyum Düzeyinin SUV_{max} ile Karşılaştırılması	24
Şekil 8. Tanı Anında Modifiye Rai Evresinin SUV_{max} ile Karşılaştırılması	25
Şekil 9. Tanı Anında Binet Evresinin SUX_{max} ile Karşılaştırılması	25
Şekil 10. Del17p Varlığı/Yokluğunun SUV_{max} ile Karşılaştırılması	26
Şekil 11. PET/BT Öncesi Son 1 Ayda Tedavi Almış Olmanın SUV_{max} ile Karşılaştırılması	26
Şekil 12. Del17p Varlığı/Yokluğunun SUV_{max} ile Karşılaştırılması	26
Şekil 13. PET/BT Öncesi Son 1 Ayda Tedavi Almış Olmanın SUV_{max} ile Karşılaştırılması	26
Şekil 14. Tanılara Göre SUV_{max} Değerlerinin Dağılımı	28
Şekil 15. PET/BT Anında Serum LDH Düzeyinin SUV_{max} ile Karşılaştırılması ...	32
Şekil 16. PET/BT Anında Serum Ca Düzeyinin SUV_{max} ile Karşılaştırılması	32
Şekil 17. PET/BT Öncesi Son 1 Ayda Tedavi Almış Olmanın SUV_{max} ile Karşılaştırılması	33
Şekil 18. PET/BT Anında B Semptomlarının Varlığının SUV_{max} ile Karşılaştırılması	33

Şekil 19. Agresif Form Lenfoma-KLL/SLL (akselere olmayan)’nin SUVmax’larının Karşılaştırılması	37
Şekil 20. Agresif Form Lenfoma-KLL/SLL (akselere form)’nin SUVmax’larının Karşılaştırılması	37
Şekil 21. KLL/SLL (akselere/akselere olmayan form) SUVmax’larının Karşılaştırılması	37
Şekil 22. KLL/SLL (akselere/akselere olmayan form) SUVmax’larının Karşılaştırılması	37



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Binet Evrelemesi	4
Tablo 2. Modifiye Rai Evrelemesi	4
Tablo 3. KLL-IPI.....	5
Tablo 4. Prognostik ve Klinik Alt Gruplara Göre Semptomatik KLL Hastalarında Birinci Basamakta Tercih Edilen ve Alternatif Tedavi Seçenekleri (2)	8
Tablo 5. Hastaların Demografik Özellikleri, Evreleri, Tanı Anında ve PET/BT Sırasında Laboratuvar Değerleri ve Klinik Durumları.....	14
Tablo 6. Hasta Özgeçmişi/Tanı Anındaki Ek Hastalıklar	15
Tablo 7. Biyopsi Sonuçları, Biyopsi Alınma Şekilleri, Hastaların Takip Süreleri ve Hastaların Son Durumu.....	18
Tablo 8. Hastalıklara Göre Yaşam Oranları	19
Tablo 9. Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Laboratuvar Değerlerinin SUVmax ile Karşılaştırılması	22
Tablo 10. Hastaların Tanı Anındaki Evrelerinin, PET Öncesi Tedavilerin, Klinik Durumlarının, Biyopsi Alınma Şekillerinin, Takip Sürelerinin ve Son Durumlarının SUVmax ile Karşılaştırılması	24
Tablo 11. Hastaların İlk PET/BT'lere İstinaden Yapılan Biyopsi Sonuçlarının SUVmax ile Karşılaştırılması	27
Tablo 12. Hastaların PET Sırasında Laboratuvar Değerlerinin, PET Öncesi Durumlarının, Biyopsi Sonuçlarının ve Biyopsi Alınma Şekillerinin Oranları.....	29
Tablo 13. PET/BT Çekilme Endikasyonları.....	30
Tablo 14. PET/BT Öncesi Laboratuvar Değerlerinin, Klinik Durumların, Biyopsi Alınma Şekillerinin SUVmax ile Karşılaştırılması.....	31
Tablo 15. Biyopsi Sonuçlarının SUVmax ile Karşılaştırılması.....	33
Tablo 16. Agresif Form Lenfoma-KLL/SLL (akselere olmayan)'nin SUVmax'lerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 17. Agresif Form Lenfoma-KLL/SLL (akselere form)'nin SUVmax'lerinin Karşılaştırılması	34

Tablo 18. KLL/SLL (akselere form/akselere olmayan) SUVmax'lerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 19. KLL/SLL (akselere form/akselere olmayan) SUVmax'lerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 20. Richter Transformasyonunu Saptamada PET/BT'nin Öngördüğü Değerlerinin Özeti (17)	46
Tablo 21. Birden Fazla PET/BT'si Olan Hastaların SUVmax Değerleri ve Biyopsi Sonuçları	52



ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamıza, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.12.2019 tarihli 89403766-604.01.02-186951 sayılı etik kurulu başvurusuna etik açıdan uygunluk onayı verilmiştir.



ÖZET

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİNİN KLİNİK KARARLARA KATKISI

Amaç: KLL takibinde, PET/BT'den genellikle, hastalık progresyonu veya ikinci malignite şüphesi olduğunda yararlanılır. Bu çalışmada, SUVmax ile histopatolojik tanımlar, klinik bulgular ve genel sağkalım arasında bağlantılı olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, hematoloji bilim dalında Ocak 2009 ve Eylül 2019 tarihleri arasında KLL tanısı almış ve KLL nedeniyle izlenmekte olan 302 hasta dosyası tarandı. Kırk sekiz adet PET/BT'si ve bu PET/BT'ler esas alınarak 3 ay içinde biyopsi yapılmış 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak analiz edildi. PET/BT'ler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalında tek bir hekim tarafından tekrar yorumlandı. Yapılan biyopsiler ve bunlara ait SUVmax değerleri değerlendirildi. KLL transformasyonunun göstergesi olarak SUVmax eşik değeri önceki çalışmalar esas alınarak 10 kabul edildi. Bu çalışmanın amacı yapılan biyopsileri histopatolojik tanımları ile bu biyopsilere ait SUVmax değerlerini arasındaki ilişkiyi araştırmaktı.

Bulgular: Yirmi altı, 6 ve 6 hasta, ilk PET/BT'lerine göre, sırasıyla KLL/SLL (akselere olmayan), KLL/SLL (akselere olan) ve RT tanısı almıştı. KLL nedeniyle izlenen iki hasta ikinci malignite tanısı almıştı. Bunlardan bir tanesinde farklı zamanlarda iki farklı malignite tespit edildi. Kırk dört biyopsi sırasıyla akselere olmayan KLL/SLL (26), akselere KLL/SLL (9) ve RT (9) olarak tespit edildi ve bu tanımların medyan SUVmax değerleri sırasıyla 6,25-5,25 ve 19,3 olarak bulundu. SUVmax > 10 olan hastaların serum LDH değerleri, SUVmax ≤ 10 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bir hasta dışında tüm RT tanısı alan hastaların SUVmax değerleri 10'un üzerinde idi ve bu hastaların SUVmax değerleri KLL/SLL tanısı almış hastalara oran oldukça yüksekti. SUVmax 5 ve 10 değerleri

akselere olan ve akselere olmayan KLL/SLL hastaları ayırt etmekte yeterli bulunmadı. RT tanısı almış hastaların genel sağkalımları süreleri ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde az olarak bulundu.

Sonuç: PET/BT, farklı metabolik aktiviteleri olan dokuları ayırt etmekte ve optimal dokudan biyopsi yapmak için oldukça kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir. SUVmax > 10 ile RT ile kuvvetli bir şekilde korele olup bu grupta LDH değerleri de sayısal olarak yüksekti. RT tanısı olan hastaların yine genel sağkalımları süreleri de oldukça kısaydı.

Anahtar Kelimeler: KLL, PET/BT, Richter Transformasyonu, SUVmax



ABSTRACT

IMPACT OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY ON CLINICAL DECISION MAKING IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS

Aim: During the course of chronic lymphocytic leukemia, positron emission tomography/computed tomography is performed mostly when disease progression or second malignancies are suspected. We aimed to analyze the correlations between maximum standardized uptake values and histologic diagnoses, clinical characteristics and survival.

Material and Methods: Medical records of 302 CLL patients who were evaluated at Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine between January 2009 and September 2019 were analyzed. Thirty nine patients who underwent 48 PET/CTs and tissue biopsies within 3 months were included. Data were retrospectively analyzed by using the medical records of the patients. PET/CTs were evaluated by the same nuclear medicine physician. Histological analysis of the tissues and their SUVmax values were evaluated. A SUVmax cutoff value of 10 was considered highly suggestive of an ongoing CLL transformation given to the results of previous studies and this value was analysed. The aim of the study was to find a correlation between the SUVmax values and the histological analysis of lesions.

Results: Twenty six , 6 and 6 patients, according to their first PET/BT, received the diagnoses of CLL/SLL (histologically indolent), CLL/SLL (histologically aggressive) and Richter transformation, respectively. Two patients who were already diagnosed as CLL were diagnosed with second malignancies. One of these 2 patitents had 2 different malignancies in different times. Forty four biyopsies were diagnosed as histologically indolent CLL (26), histologically aggressive CLL (9), RT (9) and their SUVmax values were 6,25-5,15 and 19,3 respectively. Patients with SUVmax > 10 had higher lactate dehydrogenase levels compared with patients with SUVmax ≤ 10. All patients with RT except one had a SUVmax > 10 and SUVmax values of these

patients were markedly higher compared with SUVmax values of patients with CLL/SLL. SUVmax 5 and 10 did not differentiate histologically indolent and aggressive CLL/SLL patients. Patients with RT had a statistically significant poor overall survival.

Conclusion: PET/CT is a useful imaging tool to differentiate tissues with different metabolic activity and to select the optimal tissue site for the biopsy. SUVmax > 10 strongly correlated with RT and patients with SUVmax >10 had higher LDH levels. Patients with RT had a dismal outcome.

Key Words: CLL, PET/CT, Richter Transformation, SUVmax



1. GİRİŞ

Hematoloji klinik pratiğinde lösemiler, lenfomalar ve plazma hücre hastalıkları başta olmak üzere habis hematolojik hastalıklar önemli bir yer tutmaktadır. Söz konusu hastalıkların yaygınlığını görme (evreleme), tedavi yanıtını değerlendirme ve yanıt alınmış hastaların takiplerinde ortaya çıkabilecek şikayetlerin hastalıkları ile ilişkisini araştırma amacıyla en sık başvuru yöntem Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi kombinasyonudur.

Kronik lenfositik lösemi, erişkin çağı en sık lösemisidir (1). Genel olarak yaşlı popülasyona ait bir hastalıktır. Çoğunlukla agresif seyir izlemediği ve tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeniyle KLL hastalarının beklenen yaşam süreleri diğer habis hematolojik hastalıklara nazaran daha uzundur; ancak hastaların bir kısmında, Richter transformasyonu denilen agresif bir lenfomaya dönüşüm olabilir. Bu gibi durumlarda KLL hastalarının değerlendirilmesinde PET/BT önemli bir yere sahiptir. KLL'nin kendisi de lenfadenomegali ve hepatosplenomegali nedeni olabileceğinden, mevcut lenfadenomegalilerin veya hepatosplenomegalinin KLL'ye mi, agresif seyirli bir lenfomaya mı veya başka bir hastalığın organ veya lenf bezi tutulumuna mı ait olduğunu ayırt etmek, doğru tedavi planlaması için gereklidir. KLL hastalarında diğer habis hastalıkların görülme sıklığının artması, granümatöz inflamasyon yapan durumların (tüberküloz, sarkoidoz) söz konusu olabilmesi nedeni ile bu hastaların PET/BT ile değerlendirilerek uygun yerlerden biyopsi alınması son derece büyük önem taşımaktadır.

KLL hastalarının değerlendirilmesi sırasında PET/BT rutin olarak kullanılmamaktadır. Dolayısıyla KLL ve PET/BT ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Yavaş seyirli bir hastalık olduğundan KLL'nin tuttuğu lenf bezlerinin SUV_{max} değerlerinin düşük olması beklenir. Daha önce de bahsedildiği gibi RT, KLL'nin korkulan bir komplikasyonudur. Hem tedavinin hem de hastanın yaşam süresinin değişmesi bu transformasyonun erken dönemde tanınmasını elzem kılmaktadır. İşte bu dönemde, doğru tanının konulabilmesi için yeterli miktarda ve doğru yerden alınmış dokunun incelenmesi oldukça önemlidir. Zira KLL'de tutulum heterojendir.

RT sadece belirli LAM'ları veya aynı lenf bezi içinde belirli bir alanı tutabilir. Dolayısıyla uygun dokudan biyopsi yapılması ancak tutulu alanın doğru tespiti ile mümkündür. Bu bağlamda daha önce DBBHL ve HL gibi diğer hastalıklarda kullanılan PET/BT öne çıkmaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı; KLL hastalarının hastalık başında veya takipleri sırasında çekilen PET/BT görüntülemelerinde saptanan organ tutulumlarının veya LAM'larda görülen hipermetabolizmanın dolaylı göstergesi olan SUVmax değerlerinin, bu görüntülere dayanarak alınan doku örneklerinden gelen histopatolojik tanı ile karşılaştırılması ve bu karşılaştırma sonrası elde edilen verilerin klinik karara etkisini belirlemek, aynı zamanda PET/BT'nin olası RT veya ikinci başka bir maligniteyi saptamaktaki güvenilirliğini ölçmek ve biyopsi için belirli bir SUVmax eşik değeri değeri belirlemektir.

Böyle bir korelasyon ortaya konulabilmesi durumunda, çalışmanın ikinci amacı KLL hastalarının izleminde kullanılan laboratuvar belirteçlerinin SUVmax ile ilişkisi olup olmadığının araştırılması; böylelikle söz konusu laboratuvar belirteçlerinin klinik karar vermekte hekime yardımcı olabilmesinin sağlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Lenfositik Lösemi

KLL; lenfositik lökositoz, organomegali, lenfadenomegali, sitopeniler, konstitüsyonel semptomlar ve immün fenomenler ile karakterize, genellikle yavaş gidişli hematolojik bir malignitedir.

KLL; genellikle yaşlı hastalarda görülen, erişkin çağın en sık lösemisidir (2). Amerika Birleşik Devletlerin’de, KLL’nin yaşa göre yıllık insidansı 4.1/100.000’dir ve her yıl 15.000’den fazla yeni KLL tanısı alan hasta bulunmakta olup, yaklaşık 4500 hasta ise hastalık veya tedavi komplikasyonları nedeni ile kaybedilmektedir. Ortalama tanı yaşı 67-72 arası olup, kadın erkek oranı K/E:1/1.7’dir (1).

Genellikle, rutin kan tetkiklerinde lenfositoz saptanması sonucu hastalar hematoloji hekimine yönlendirilmektedirler. Kan yaymasında birbirine benzeyen küçük lenfositler, ezilmiş lenfositler (basket hücresi veya smudge cell) görülür. Hastalar sıklıkla semptomsuzdur. Bazen gece terlemesi, kilo kaybı, nedeni bilinmeyen, enfeksiyondan veya başka bir sebepten kaynaklanmayan ateş ve ciddi halsizlik gibi B semptomları görülebilir. Hastalarda lenfadenomegali veya organomegali saptanabilir.

Tanı için 3 aydan daha uzun süren periferik kanda mikrolitrede 5.000’den fazla lenfosit sayısının olduğu lenfositik lökositoz bulunmalıdır. Periferik kandan çalışılan akış sitometri incelemesinde, bu lenfositlerin klonal olduklarının gösterilmesi gerekmektedir. Klonalite, akış sitometrisi veya moleküler değerlendirmeyeyle gösterilebilir (3). Akış sitometrisinde; KLL hücreleri; CD5, CD19, CD20 (zayıf), CD23 ve yüzey immünoglobulini beraber eksprese ederler (3). KLL hücreleri; normal B lenfositlerine göre, daha zayıf oranda CD20, CD79a ve yüzey immünoglobulini ihtiva ederler (1). Lösemik hücrelerin her bir klonu ya kappa ya da lambda eksprese ederler(1). Bu hücrelerin, CD5 pozitif olan diğer hematolojik malignitelerden ayırt edilmesi gerekir (1). Genellikle yukarıda bahsedilen yüzey antijenleri yeterli olsa da

bazen arada kalınan olgularda CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 veya ROR1 ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır (1).

KLL tanısı konulduktan sonra, evreleme ve risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir. Evreleme; Binet evrelemesi veya modifiye Rai ile yapılmaktadır. Her iki evreleme sisteminde de; lenfositoz, lenfadenomegali ve/veya organomegali, anemi ve trombositopeni parametreleri kullanılmaktadır (Tablo 1/Tablo 2).

Tablo 1. Binet Evrelemesi

BİNET EVRELEMESİ	ORGAN TUTULUMU	ANEMİ	TROMBOSİTOPENİ
EVRE-A	0-2 ALAN	>10 g/dl	>100.000/mm ³
EVRE-B	3-5 ALAN	>10 g/dl	>100.000/mm ³
EVRE-C	ÖNEMSİZ	<10 g/dl ve/veya	<100.000/mm ³

Tablo 2. Modifiye Rai Evrelemesi

EVRE-0	Mutlak lenfositoz	Düşük risk
EVRE-1	Lenfositoz+lenfadenomegali	Orta risk
EVRE-2	Lenfositoz+splenomegali veya hepatomegali, +/- LAM	Orta risk
EVRE-3	Lenfositoz+anemi (<11g/dl)	Yüksek risk
EVRE-4	Lenfositoz+trombositopeni (<100.000/mm ³)	Yüksek risk

Her iki sınıflama sistemi, hastaları düşük-orta-yüksek riskli olarak ayırsa da, son dönemlerde KLL’de bazı kromozomal anomaliler ve genetik mutasyonlar tanımlanmıştır. Söz konusu genetik parametrelerin prognoz belirlenmesi, hastaların tedaviye yanıtının ön görülmesi ve dolayısıyla tedavi seçiminin doğru yapılması bağlamında yerleri büyüktür.

KLL hastalarının %80’inde, tekrarlayan 4 kromozom kazanımlarından veya delesyonlarından en az bir tanesi bulunmaktadır (3). Bunlar sırasıyla; del(13) (q14.1) (vakaların %40-50’si, RB1 ve DLEU2), trizomi12 (vakaların %10-20’si), del(11) (q22-23) (vakaların %15-20’si, ATM geni) ve del(17)(p13.1)(vakaların %5-7’si, TP53

geni)'dir ve KLL'de risk analizi yaptığımızda en kötü prognoz del17p'dedir. Bunu sırasıyla del11q, trizomi12 ve normal karyotip izlerken, del13q mutasyonları ise en uzun tahmini yaşam süresine sahiptir (3). Bu genetik anomaliler için kabul edilen eşik değerler ise; del17p için %10, del11q için %5, trizomi 12 için %2, del13q için %2.5'tur (4). Literatürde, kompleks karyotip, KLL için kötü progostik faktör olarak kabul edilmektedir. Kompleks karyotip 3 ve 3'ün üzerinde sayısal veya yapısal kromozomal anomali olarak tanımlanmaktadır. Baliakas ve ark.'nın yaptığı çalışmada 5 ve 5'in üzerinde kromozomal anomalisi olan hastalar TP53 ve IGHV'den bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş. Oysaki 3 ve 4 kromozomal anomalisi olan KLL hastaları TP53 mutasyonu olduğu takdirde agresif hastalıkla ilişkili bulunmuştur (5).

Diğer önemli prognostik faktörlerden birisi ise IGHV'nin mutant olup olmadığıdır. IGHV somatik hipermutasyonu olan KLL hastalarının prognozu daha iyi olup, kemoimmünoterapiye yanıtları da iyidir.

Daha önce bahsedildiği gibi, modifiye Rai ve Binet evreleme sistemleri prognoz tayininde yeterli görünmemektedir. Yukarıda anlatılan genetik ve kromozomal anomalilerin dışında, prognozu tayin etmekte klinik, biyolojik ve genetik bilgileri içeren yeni bir prognoz skorlama sistemi geliştirilmiştir: KLL-IPI (1). Bu sistem 5 farklı bağımsız faktörü kullanmaktadır; TP53 delesyonu ve/veya mutasyonu, IGHV mutasyonel durumu, beta-2 mikroglobulin, klinik evre ve yaş (1). Bu sistem hastaları 5 yıllık yaşam sürelerine göre 4 farklı gruba ayırmaktadır. Beş yıllık yaşam süreleri Tablo-3'te verilmiştir (1).

Tablo 3. KLL-IPI

KLL-IPI	5 YILLIK SAĞ KALIM	POTANSİYEL KLİNİK SONUÇ
Düşük risk	%93.2	Tedavi etme
Orta-risk	%79.3	Semptomatik değilse tedavi etme
Yüksek-risk	%63.3	Asemtomatik durumlar dışında tedavi et
Çok yüksek-risk	%23.3	Eğer tedavi ihtiyacı varsa; kemoterapi değil, yeni tedavi rejimlerini veya klinik çalışmalardaki tedavi rejimlerini dene

Tüm bunların dışında KLL’de, son yıllarda re-sekanslama çalışmalarıyla bazı yeni biyolojik belirteçler tanımlanmıştır (3). Bunlar; TP53, NOTCH1, SF3B1, ATM ve BIRC3 mutasyonlarıdır. Bunlardan NOTCH1, SF3B1 ve TP53, IGHV mutasyonel durumundan bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilidir (3).

Prognostik açıdan bir diğer önemli parametre; Minimal-Residual-Disease/Minimal Rezidüel Hastalık’tır. MRD negatifliği (<%0.01 KLL hücresi, periferik kan/kemik iliği), diğer belirteçlerden bağımsız olarak, genel yaşam süresi ve progresyonsuz yaşam süresi için oldukça önemli bir parametredir. Tedaviye kısmi yanıt vermiş ancak MRD negatif olan hastaların progresyonsuz yaşam süreleri, tam yanıt sağlanmış ancak MRD pozitif olan hasta göre daha uzundur (3).

KLL tanısı için lenf bezi veya kemik iliği biyopsisi gerekli değildir ancak; hastanın şikayetleri, muayene bulguları, görüntülemeler ve laboratuvar değerleri bütünüyle değerlendirildiğinde; RT’yi dışlamak için doku tanısı gerekebilir. Şüphe RT yönünde olsa da her zaman histopatolojik tanı RT ile uyumlu gelmemektedir. KLL hastalarının büyüyen lenf bezlerinden alınan eksizyonel biyopsiler incelendiğinde, lenf bezi mimarisinin, küçük hücrelerden oluşan koyu zeminde, daha soluk görünen psödofoliküler patern ile silindiği görülmektedir ve bu soluk alanlar; proliferasyon alanları olarak tanımlanmakta ve prolenfositlerden ve paraimmünoblastlardan oluşmaktadır (6). Alınan örneklerde, genişlemiş (ekspanse) proliferasyon alanlarından (20-büyük büyütme alanından daha geniş 2 veya daha fazla alan olarak tanımlanır), yüksek mitoz sayısından (her proliferasyon alanı için 2.4’ten büyük), yüksek ki-67 ekspresyonundan (her proliferasyon alanı için %40’dan fazla) herhangi birisi varsa bu akselere (hızlanmış) KLL olarak tanımlanır (6). Her ne kadar yeterli çalışma olmasa da yapılan bazı çalışmalara göre akselere KLL kötü prognostik faktör olarak kabul edilir ve bu hastaların yaşam süreleri akselere olmayanlara göre daha az ancak RT olanlara göre daha uzundur (6). KLL’den farklı bir seyre sahip olan ancak RT gibi de tedavi edilmeyen bu klinik durum ile ilgili literatürde çok bilgi bulunmamaktadır.

KLL’de evreleme ve risk analizi yapıldıktan sonra tedavi kararı vermek gerekmektedir. Diğer indolent lenfomalarda olduğu gibi KLL’de de her hastaya tedavi verilmeyip, bazı hastalar tedavisiz izlenmektedir. Tedavi kararı bazı durumların varlığına bağlıdır.

Tedavi endikasyonları;

- ✓ Kemik iliği yetersizliği (otoimmün olmamak kaydıyla progresif anemi/trombositopeni; eşik değer: <10 g/dl, <100.000/mm³)
- ✓ Masif (kot altından itibaren ≥ 6 cm) veya progresif veya semptomatik splenomegali
- ✓ Masif (en uzun çapı ≥ 10 cm) veya progresif veya semptomatik lenfadenomegali
- ✓ Progresif lenfositoz; mutlak lenfosit sayısında 2 aydan kısa sürede %50'den fazla artış olması veya lenfosit ikilenme zamanının 6 aydan kısa olması (lenfosit sayısının >30.000/mm³ olması koşulu ile)
- ✓ Kortikosteroide yanıtız otoimmün durumlar
- ✓ Semptomatik veya fonksiyonel ektranodal tutulum
- ✓ B semptomlarının olması (ciddi yorgunluk, 6 aydan kısa sürede %10'dan daha fazla istemsiz kilo kaybı, 2 haftadan uzun süredir enfeksiyondan bağımsız 38 derece üzerinde ateş, 1 aydan daha uzun süredir enfeksiyondan bağımsız gece terlemesi)
- ✓ Richter transformasyonu

Bu gibi durum veya durumların varlığında hastalara tedavi verilmektedir. Tek başına lökosit sayısı, hipogammaglobulinemi, mono-oligoklonal paraproteinemi tedavi kararı için yeterli bir ölçüt değildir (1).

KLL'de tedavi, geleneksel kemoterapi veya son dönemde geliştirilmiş, hedef-molekül bazlı yeni tedavi ajanları olarak özetlenebilir. Hastaların yaş, performans skoru, eşlik eden hastalıklarının varlığı, risk durumlarına göre tedavi rejimleri de değişmektedir. Her hastayı kendi özelinde değerlendirmek ve ona göre uygun tedavi rejimini belirlemek gerekir.

Tedavi seçiminde bir diğer önemli parametre ise enfeksiyonlardır. KLL'nin kendisi lenfosit fonksiyonlarını bozduğu ve kalitesiz ve sayı olarak az immünoglobulin sentezine neden olduğu için hastalar enfeksiyonlara oldukça yatkındır. Tedavi

sırasında veya tedavi vermeden de bu enfeksiyonlar klinik seyri etkilemekte ve hastalarda ölüm nedeni olabilmektedir. O yüzden toplum kaynaklı veya fırsatçı enfeksiyonlar; tedavi seçiminde veya tedavi sırasında önemli olup, bu açıdan da hastaları değerlendirmek gerekirse intravenöz immünoglobulin desteği sağlamak ve uygun profilaksileri yapmak elzemdir.

KLL’de tedavi Tablo-4’te özetlenmiştir.

Tablo 4. Prognostik ve Klinik Alt Gruplara Göre Semptomatik KLL Hastalarında Birinci Basamakta Tercih Edilen ve Alternatif Tedavi Seçenekleri (2)

Del(17p) ve/veya TP53 mutasyonu	IGHV DURUMU	KOMORBİDİTELER	YAŞ	TEDAVİ REJİMİ ^a
Yok	Mutant	CIRS<6 ve normal böbrek fonksiyonları	<65-70	I, IR ^b veya FCR
			>65-70	I veya IR ^b veya BR
		CIRS ≥ 6 veya bozulmuş böbrek fonksiyonları	Fark etmez	I veya IR ^b , G-Clb ^c , O-Clb ^c veya BR ^{c,d} , (I+G) ^e , (V+G) ^f
	Mutant değil	CIRS<6 ve normal böbrek fonksiyonları	<65-70	I veya IR ^b veya FCR
			>65-70	I veya IR ^b veya BR
		CIRS ≥ 6 veya bozulmuş böbrek fonksiyonları	Fark etmez	I veya IR ^b , G-Clb ^c , O-Clb ^c veya BR ^{c,d} , (I+G) ^e , (V+G) ^f
Herhangi biri varsa	Fark etmez	Fark etmez	Fark etmez	I, V ^c (İdelalisib+R) ^c
BR: bendamustin+rituksimab, CIRS: Cumulative illness rating scale (kümülatif hastalık skorlama skalası), Clb: klorambusil, FCR: flurabin+siklofosfomid+rituksimab, G: obinutuzumab, I: ibrutinib, IR: ibrutinib+rituksimab, O: ofatumumab, R: rituksimab, V: venetoklaks, FDA: food and drug administration (gıda ve ilaç kuruluğu) a: tercih sırasına göre b: remisyon hızlı sağlanmak isteniyorsa c: ibrutinib için kontrendikasyon varsa d: bendamustin dozunu azalt (her siklusun 1. ve 2. gününde 70 mg/m²). e: bu kombinasyon FDA tarafında incelemede ve G-Clb’ye üstün bulunursa onay alması bekleniyor. f: bu kombinasyon henüz onay almadı, ancak; CLL14 çalışmasının pozitif sonuçlarının yayınlanması bekleniyor.				

Tablo-4'te bahsedilen ilaçlardan başka, yeni kuşak BTK inhibitörleri, PI3K inhibitörleri ve BH3 mimetikler ve CAR-T hücre tedavisi de KLL'de denenmekte olup, özellikle relaps-refrakter KLL'de umut verici veriler elde edilmeye başlanmıştır.

Yine replas/refrakter KLL'de; eğer hastanın mevcut durumu ve yaşı uygunsa, uygun verici de varsa eskiye oranla çok daha az yapılırsa da allojeneik kemik iliği nakli de bir tedavi seçeneği olabilir.

Bir diğer önemli nokta ise, KLL'de Richter transformasyonudur. KLL hastalarında RT, yaklaşık %2-10 oranında olmaktadır (7). KLL, büyük oranda RT ile diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebildiği gibi, Hodgkin lenfoma'ya da dönüşebilmektedir. KLL tanısı alıp takip edilen hastalarda B semptomlarının gelişmesi, lenf bezlerinin boyutlarında artış, karaciğer ve dalak boyutlarında artış, yüksek laktat dehidrogenaz varlığında, akla RT gelmelidir.

Bilindiği üzere agresif seyirli lenfomalarda hücre yapım-yıkımı hızlı olduğu için bu tür lenfomaya sahip hastaların serum LDH düzeylerinin artmış olması beklenir. Yine doğası gereği lenfomalar, aktif form Vitamin-D sentezleyebileceğinden serum kalsiyum düzeylerinin de yüksek olması beklenebilir. Dolayısıyla KLL nedeni ile izlenen hastada yüksek LDH değerleri ve hiperkalsemi saptandığında RT ayırıcı tanıları arasına alınmalıdır.

RT düşünülen hastada tanı ancak ve ancak histopatolojik olarak konulur. Dolayısıyla doğru dokudan biyopsi alınması tanı için oldukça önemlidir. Doğru doku ise hem ulaşılabilir hem de metabolik olarak aktif olmalıdır ve bunun için hem görüntülemeyi düzgün bir şekilde yapan hem de dokunun metabolik durumunu yansıtan bir görüntüleme tekniğine ihtiyaç vardır. Bu durumda PET/BT önemli bir yere sahiptir.

2.2. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

PET imajları oluşturmak için, pozitron yayan radyoizotoplarla işaretlenmiş radyofarmasötikleri kullanılır (8). Pozitron yayılımı olduktan sonra ortaya çıkan pozitron hemen yakınında bulunan elektronla birleşerek, birbirlerine zıt yönde hareket eden iki tane foton oluştururlar ve bu iki ayrı foton PET tarayıcıları tarafından algılanır ve böylece görüntü elde edilir (8). Genellikle bu radyoizotop F^{18} olmaktadır. F^{18} , hücre içine giren fakat metabolize edilmeyen glikoz benzeri (C^{14} -deoksiglukoz) bir madde

ile birleştirilip FDG-18 elde edilir. FDG-18 hücre içine girip, pozitron yaydığında çıkan fotonlar PET tarayıcıları tarafından algılanıp, görüntü elde edilir. PET imajları, BT imajları ile birleştirildiğinde ise metabolik aktivite gösteren bölgelerin lokalizasyonları saptanmış olur.

Günlük pratikte, FDG-18 PET/BT lenfomaların evrelemesinde, tedaviye yanıtların değerlendirilmesinde, n kslerin saptanmasında oldukça önemli bir yere sahiptir. KLL’de de PET/BT, RT şüphesi olan her hastada, doğru dokudan örnek almak için bizlere rehberlik etmektedir. Bu yüzden, RT şüphesi olan her hastaya PET/BT çekilmeli ve SUVmax değeri en yüksek olan dokudan biyopsi yapılmalıdır. Zira histopatolojik olarak RT kanıtlanırsa hem tedavi rejimleri ve seçenekleri hem de morbidite ve mortalite oranları değişmektedir.

PET/BT ile ilgili en önemli sorunlardan birisi, hangi dokudan biyopsi alınması gerektiğini net bir şekilde ortaya koyan bir eşik değerinin olmamasıdır. Bununla ilgili birçok çalışma yapılmış ve yapılmakta olup, ileriki dönemlerde daha net bilgiler ortaya çıkacaktır. PET/BT bulgularının müphem olduğu durumlarda hastalar klinik ve laboratuvar bulgularıyla bir bütün olarak değerlendirilmeli ve tedavi/izlem için uygun bir karara varılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2009-Eylül 2019 tarihleri arasında KLL tanısı almış 302 hastanın dosyası tarandı. Bu dosyalardan fakültemizde çekilmiş PET/BT'si olan hastalar belirlendi ve belirlenen dosyalar içinden PET/BT'ye istinaden 3 ay içinde biyopsi alınan hastalar seçildi ve çalışmaya dahil edildi.

PET/BT'si dış merkezde çekilmiş olan, doku biyopsisi ile KLL/SLL tanısı aldıktan sonra evreleme amaçlı PET/BT çekilen hastalar veya KLL tanısı varken herhangi bir nedenden dolayı biyopsi yapıldıktan sonra PET/BT çekilen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Üç yüz iki hastanın dosyası tarandıktan sonra, 44 hasta çalışma kriterlerine uygun bulundu ancak 5 hastanın PET/BT'si merkezimizde çekilmesine rağmen sistemsal problemlerden dolayı bu görüntülemelere ulaşamadı. Görüntülemeler tekrar yorumlanamadığından bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Otuz dokuz hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmada, hastaların demografik özellikleri (yaş-cinsiyet), tanı anındaki ek hastalıkları, tanı anındaki lenfosit sayıları, modifiye Rai ve Binet evreleri, beta-2 mikroglobulin seviyeleri, immünoglobulin düzeyleri ile PET/BT'nin çekilme endikasyonları, PET/BT çekilme sırasında LDH ve kalsiyum değerleri, PET/BT çekilmeden önce uygulanan tedaviler ve tedavilerin PET/BT'ye olası etkileri, PET/BT öncesi en son tedavi zamanı ve tedavi protokolü, tedavi etme endikasyonları, PET/BT'lere istinaden yapılan biyopsileri, biyopsi alınan dokuların SUVmax değerleri, biyopsilerin histopatolojik tanıları, boyutu, alınma şekli, hastalara kemik iliği biyopsisi yapıp yapılmadığı, kemik iliği aspirasyonlarının sitogenetik sonuçları, doku biyopsisi öncesi veya sonrasındaki 3 ayda periferik kan veya kemik iliğinde FISH genomik analizi ile değerlendirilen del17p ve trizomi 12 sonuçları, PET/BT çekimi sonrası hastaların takip süresi, hastaların genel takip süreleri ve hastaların mevcut durumları (ölü-canlı) incelendi.

Değerlendirilen PET/BT'lerin hepsi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çekilmiş olup elektronik arşiv sistemi üzerinden bulunarak Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda hastalar hakkında klinik bilgiye sahip olmayan tek bir Nükleer Tıp hekimi tarafından tekrar yorumlatıldı.

PET/BT'ler General Elektrik Discovery marka ve time of flight özelliği olan cihaz kullanılarak çekilmiş olup görüntüler 3D formatındaydı. Hastaların PET/BT öncesi en az 4 saat aç olması ve çekim öncesi bakılan kan şekerinin <180 mg/dl olması sağlanmıştır. Hastalara tümör olmayan koldan, kilogram başına 0.1 mCi ¹⁸F FDG enjekte edildikten 45 dakika sonra verteksten uyluk üst 1/3'üne dek PET imajları alınmıştır.

Biyopsilerin histolojik analizleri fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmiştir. Akselere olmayan KLL/SLL; progresyon ve transformasyon özellikleri olmayan, akselere form KLL/SLL; orta düzeyde agresiflik gösteren; artmış büyük hücreler veya büyük birleşmeye meyilli proliferasyon merkezleri olan veya yüksek proliferasyon hızı gibi özelliklerden birini barındıran form olarak tanımlanır. RT ise histolojik olarak DBBHL veya HL özelliklerini gösteren form olarak tanımlanır (9).

Otuz dokuz hastaya ait 48 adet PET/BT ve bu PET/BT'lere istinaden yapılmış doku biyopsisi mevcuttu. Çalışmada sadece tanı anında bakılan parametreler de olduğu için, birden fazla PET/BT çekilen hastalarda bu parametrelerin PET/BT bulguları ile ilişkisi hastalara ait ilk PET/BT'lerin değerlendirilmeleri ile incelendi. Toplam 48 PET/BT ve doku tanısı incelendi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Evre, beta-2 mikroglobulin gibi tanı anında bakılan parametrelerin PET/BT bulguları ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amacı ile bu parametreler birden fazla PET/BT çekilen hastaların ilk PET/BT'lerinin SUVmax'larıyla; PET/BT çekilme esnasında bakılan LDH ve serum kalsiyum değerlerinin PET/BT bulguları ile ilişkileri ise hem hastaların ilk PET/BT'lerinin SUVmax'larıyla hem de çekilen her PET/BT'nin SUVmax'ıyla ayrı ayrı karşılaştırıldı ve istatistiksel analizleri yapıldı. Çalışmamızda SUVmax eşik değeri daha önce literatürde yer alan Michallet ile Falchi ve arkadaşlarının yazıları temel alınarak 10 olarak kabul edildi (9, 10).

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Sağkalım eğrileri için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve grupların medyan sağkalım eğrileri log-rank testi ile analiz edildi. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya 39 hasta dahil edildi. Bu hastalara ait 48 adet PET/BT ve doku tanısı mevcuttu. Altı hastanın birden fazla PET/BT'si vardı (4 hastaya 2, 1 hastaya 3, 1 hastaya ise 4 defa PET/BT çekilmişti). Hasta başına düşen ortalama PET/BT çekim sayısı 1,23'tü.

Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki evreleri, tanı anında ve PET/BT çekimi esnasındaki laboratuvar verileri ve klinik durumları Tablo-5'te verilmiştir. Hastaların tanı anındaki ek hastalıkları ve özgeçmişleri ise Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Demografik Özellikleri, Evreleri, Tanı Anında ve PET/BT Sırasında Laboratuvar Değerleri ve Klinik Durumları

		Min-Max	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Cinsiyeti	Kadın			17 43,6%
	Erkek			22 56,4%
Tanı Anında Yaş		39,0 - 89,0	63,0	61,4 ± 11,4
Tanı Anında Lenfosit Sayısı		1800,0 - 160000	6610	33403 ± 48943
Tanı Anında Lenfosit Sayısı	≤ 30000			24 80,0%
	> 30000			8 20,0%
Tanı Anında Beta-2 Mikroglobulin (ng/ml)		1470,0 - 11130	3710	4663 ± 2502
Tanı Anında Beta-2 Mikroglobin	Normal			3 11,5%
	Yüksek			23 88,5%
Tanı Anında İmmünglobulin	Var			11 42,3 %
Düzeylelerinde Düşüklük	Yok			15 57,7%
PET Sırasında Yaş		42,0 - 89,0	65,0	64,7 ± 11,5
Tedavi-Pet Arası Süre (ay)		0 - 44,5	8,0	13,9 ± 15,2
PET Sırasında LDH (IU/L)		124,0 - 2141,0	309,0	375,4 ± 337,4
PET Sırasında LDH	Normal			19 51,4%
	Yüksek			18 48,6%
PET Sırasında Ca (mg/dl)		7,2 - 15,4	9,3	9,4 ± 1,2
PET Sırasında Ca	Normal			34 89,5%
	Yüksek			4 10,5%
Biyopsi Yapılan Lenf Nodunun SUVmax Değeri		2,0 - 32,0	8,4	9,9 ± 7,5
Biyopsi Yapılan Lenf Nodu Boyutu (cm)		1,2 - 11,5	3,0	3,5 ± 2,2
Tanı Anında Modifiye Rai Evresi	Düşük			2 6,1%
	Orta			20 60,6%
	Yüksek			11 33,3%
Tanı Anında Binet Evresi	A			2 6,1%
	B			22 66,7%
	C			9 27,3%
Örnekleme Öncesinde ve Sonrası 3.ay FISH del17p	Negatif			17 70,8%
	Pozitif			7 29,2%
PET Öncesi Son 1 Ayda Tedavi	(-)			34 87,2%
	(+)			5 12,8%
PET Sırasında B Semptomu	(-)			16 44,4%
	(+)			20 55,6%

Tablo 6. Hasta Özgeçmişi/Tanı Anındaki Ek Hastalıklar

TOPLAM HASTA SAYISI: 39	HASTA SAYISI
Diyabetes Mellitus	6
Konjestif Kalp Yetmezliği	2
Hipertansiyon	16
Pulmoner Hipertansiyon	3
Koroner Arter Hastalığı	4
Hiperlipidemi	3
Bronşiolitis Obliterans	1
Atrial Fibrilasyon	2
Polikistik Böbrek Hastalığı	1
Kronik Böbrek Yetersizliği	5
Osteoporoz	1
Hipotiroidi	3
Periferik Arter Hastalığı	1
Dermatomyozit	1
Astım	2
Hepatit B taşıyıcılığı	1
Kronik Bronşit	1
Maligniteler (BCC, Kolon Kanseri, Meme Kanseri, Endometriyum Kanseri, Mesane Kanseri, Akciğer Skuamoz Hücreli Karsinom)	6

Otuz dokuz hastadan 11 hastanın ek hastalığı yoktu. Geri kalan hastaların en az bir tane ek hastalığı vardı. 6 hastadan 5 tanesinin özgeçmişinde malignite (bazal hücreli karsinom, mesane kanseri, kolon kanseri, endometriyum kanseri, akciğer skuamoz hücreli karsinom, meme kanseri) öyküsü vardı. Diğer hasta ise mesane kanseri nedeniyle opere edildikten sonra etraf lenf bezlerinde KLL/SLL tutulumu olmasıyla tanı almıştı (Tablo-6).

Erkek hasta sayısı daha fazlaydı. Erkek/Kadın: 1,3/1 idi. Hastaların KLL tanısı aldığımda medyan yaş 63 olup yaş ortalaması $61,4 \pm 11,4$ 'tü. Yaş aralığı ise 39-89 olarak saptandı. PET/BT çekimi esnasında hastaların medyan yaşı 65 olup, yaş ortalaması $64,7 \pm 11,5$ 'ti. PET/BT çekimi esnasında yaş aralığı 42-89 olarak bulundu. Hastaların KLL tanısı aldıkları zaman ile ilk PET/BT'leri arasındaki ortanca zaman 22 aydı, zaman aralığı ise 0-158,5 ay olarak saptandı (Tablo-5).

Otuz dokuz hastanın 22 tanesi PET/BT çekilmeden önce tedavi almıştı. On yedi hasta ise PET/BT öncesi tedavi almamıştı. Tedavi alan hastalardan 5 tanesi PET/BT çekimi öncesi son 1 ayda tedavi almıştı. Bunlardan 4 tanesinin PET/BT'si tedavi altında çekilmişti (1 hasta metilprednizolon, 1 hasta ibrutinib, 1 hasta klorambusil, 1 hasta ise klorambusil + prednizolon almaktaydı). Bir hasta ise DBBHL tanısı olduğundan R-CHOP tedavisi almaktaydı ve PET/BT ara görüntüleme amacıyla çekilmişti. En son tedavi ile PET/BT çekilme arasındaki medyan zaman 8 ay, ortalama ise $13,9 \pm 15,2$ ay olarak saptanmıştı. En son tedavi ile PET/BT çekilme arasında ise minimum 0 ay maksimum 44,5 ay mevcuttu (Tablo-5).

Tanı anında hastaların lenfosit sayıları 30,000 altı ve üstü olarak iki grupta incelendi. En düşük lenfosit sayısı 1800/mm³ olup, en yüksek lenfosit sayısı 160,000/mm³'tü. Lenfosit sayısının medyan değeri 6610, ortalama lenfosit sayısı $33,403 \pm 48,943$ idi. Lenfosit sayısı iki gruba ayrılıp incelendiğinde ise 32 hastadan (7 hastanın tanı anındaki lenfosit sayısı bilinmiyordu) 24'ünün (%80) tanı anındaki lenfosit sayısı 30,000 altında iken, 8 hastanın (%20) ise lenfosit sayısı tanı anında 30,000'in üzerindeydi (Tablo-5).

Otuz dokuz hastanın 33'ünün modifiye Rai ve Binet evrelemesi için verilerine ulaşılabilirdi. 33 hastadan 2 hasta (%6,1), 20 hasta (%60,6), 11 hasta (33,3) sırasıyla modifiye Rai'ye göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak saptanırken, 33 hastadan 2 hasta (%6,1), 22 hasta (%66,7), 9 hasta (%27,3) sırasıyla Binet'ye göre A, B, C olarak saptandı (Tablo-5).

Yirmi altı hastanın tanı anındaki immünoglobulin düzeylerine ulaşılabilirdi ve bu değerler incelendiğinde; hastaların 15'inde (%57,7) immünoglobulin düzeylerinde düşüklük görülmedi. 11 hastanın (%42,3) ise IgG, IgM ve IgA düzeylerinden en az birinde düşüklük saptandı (Tablo-5).

Yine hastaların tanı anındaki serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri incelendiğinde; 26 hastanın tanı anındaki beta-2 mikroglobulin düzeylerine ulaşıldı. Hastaların 23'ünün (%88,5) beta-2 mikroglobulin düzeyi tanı anında yüksekti, 3 hastanın ise normal düzeyde saptandı. En düşük beta-2 mikroglobulin düzeyi 1470 ng/ml iken, en yüksek değer ise 11,130 ng/ml'ydı. Medyan değer; 3710 ng/ml iken ortalama değer ise 4463 ± 2502 olarak saptandı (Tablo-5).

Otuz yedi hastanın PET/BT çekilme esnasında bakılan serum LDH değerleri incelendiğinde; 19 hastanın (%51,4) LDH değerleri normal olup, 18 hastanın (%48,6) LDH değerleri ise yüksek saptandı. Medyan LDH değeri 309 IU/L olup, ortalama LDH değeri $375,4 \pm 337,4$ IU/L olarak saptandı. En düşük/en yüksek serum LDH düzeyleri sırasıyla 124 ve 2141 IU/L olarak bulundu (Tablo-5).

Otuz sekiz hastanın PET/BT çekilme esnasında bakılan serum kalsiyum seviyeleri değerlendirildiğinde ise; 34 hastanın (%89,5) kalsiyum değerleri normal saptandı, 4 hastanın ise kalsiyum seviyesi yüksek saptandı. Medyan kalsiyum seviyesi 9,3 mg/dl olup, ortalama kalsiyum seviyesinin $9,4 \pm 1,2$ mg/dl olduğu görüldü. En yüksek/en düşük kalsiyum seviyesi sırasıyla 15,4 ve 7,2 mg/dl olarak saptandı (Tablo-5).

Otuz dokuz hastanın ilk PET/BT'lerine istinaden alınan biyopsilerin SUVmax değerleri incelendiğinde medyan SUVmax değeri 8,4 olup ortalama SUVmax ise $9,9 \pm 7,5$ olarak saptandı. En düşük/en yüksek SUVmax değerleri sırasıyla; 2 ve 32 olarak bulundu (Tablo-5).

PET çekildiği sırada 20 hastada gece terlemesi, kilo kaybı veya ateş (B semptomları) gibi semptomlardan en az bir tanesi mevcuttu (Tablo-5).

Otuz dokuz hastanın 24 tanesinin FISH sonucuna erişildi. Biyopsi öncesi ve/veya sonrası 3 ay içinde bakılan FISH analizlerine göre (kemik iliği ve/veya periferik kan), 7 hastanın del17p mutasyonu mevcuttu. 17 hasta ise del17p açısından negatifti. İki hasta ise trizomi 12 açısından pozitif (Tablo-5).

Biyopsilerin sonuçları Tablo-7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Biyopsi Sonuçları, Biyopsi Alınma Şekilleri, Hastaların Takip Süreleri ve Hastaların Son Durumu

	Min-Max	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Örnekleme Sonucu			
KLL/SLL (akselere form)		6	15,4%
KLL/SLL (akselere olmayan)		24	61,6%
Agresif Form Lenfoma (5 DBBHL, 1 KHL)		6	15,4%
KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH		1	2,6%
Maltoma		1	2,6%
Non-Granülomatoz iltihap, antrakoz		1	2,6%
Örnekleme Şekli			
Eksizyonel		24	61,5%
İiAB		4	10,3%
İnsizyonel		4	10,3%
Punch bx		1	2,6%
Tru-cut		6	15,4%
Örnekleme Sonrası Takip Süresi (ay)	0,1 - 95,3	11,4	17,1 ± 19,9
Toplam Takip Süresi (ay)	4,0 - 180,0	41,7	53,4 ± 45,1
Son Durumu	Yaşıyor	18	46,2%
	Ölü	21	53,8%

Biyopsilerin sonuçları incelendiğinde; hastaların %61,6’sında KLL/SLL (akselere olmayan form), %15,4’ünde KLL/SLL (akselere form), %15,6’sında agresif form lenfoma, %2,6’sında maltoma, %2,6’sında KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalık, %2,6’sında ise non-granülomatoz iltihap, antrakoz saptandı (agresif form lenfoma; DBBHL ve HL idi, sadece bir hastada HL saptandı) (Tablo-7).

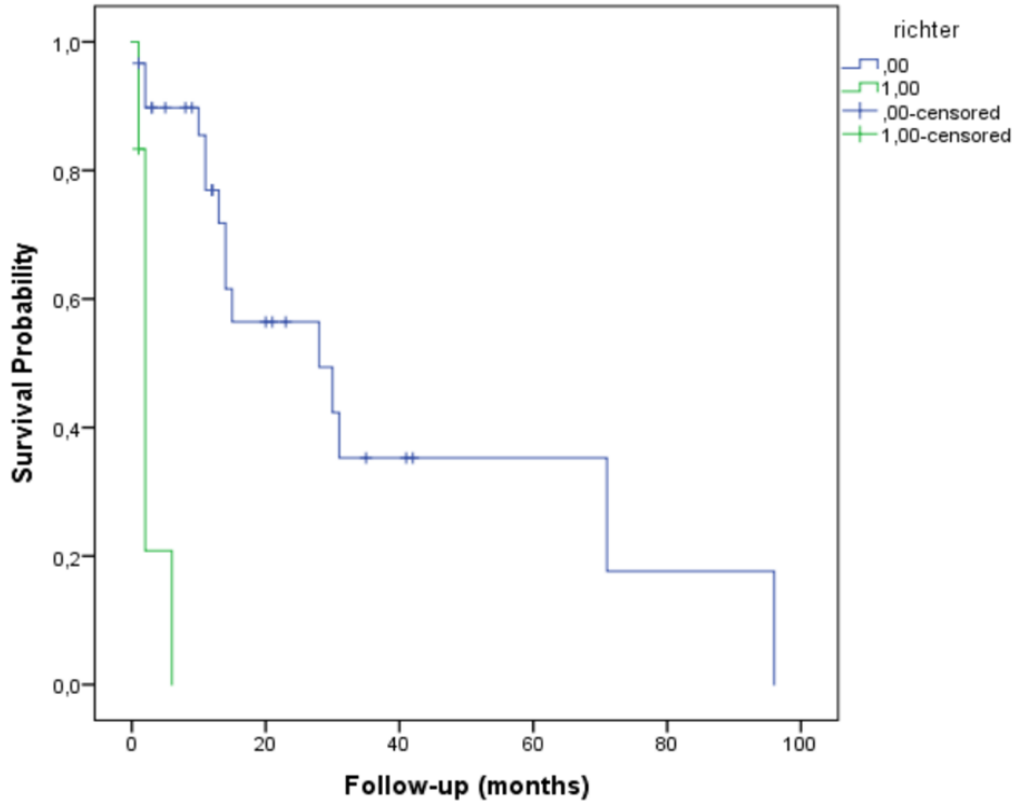
Hastaların genel takip sürelerinin medyan süresi 41,7 ay olarak hesaplandı. Ortalama genel takip süresi 53,4 ± 45,1 ay olup, en kısa/en uzun genel takip süresi sırasıyla 4 ve 180 ay olarak saptandı. Örnekleme sonrası medyan takip süresi 11,4 ay olup, ortalaması 17,1 ± 19,9 ay, örnekleme sonrası en kısa ve en uzun takip süresi sırasıyla 0,1 ay ve 95,3 ay olarak saptandı. Otuz dokuz hastanın 21’inin kaybedildiği, 18’inin ise yaşamakta olduğu görülmüştür (Tablo-7).

Agresif form lenfoma ve KLL tanısı alan hastaların ölüm oranları Tablo-8’de verilmiştir.

Tablo 8. Hastalıklara Göre Yaşam Oranları

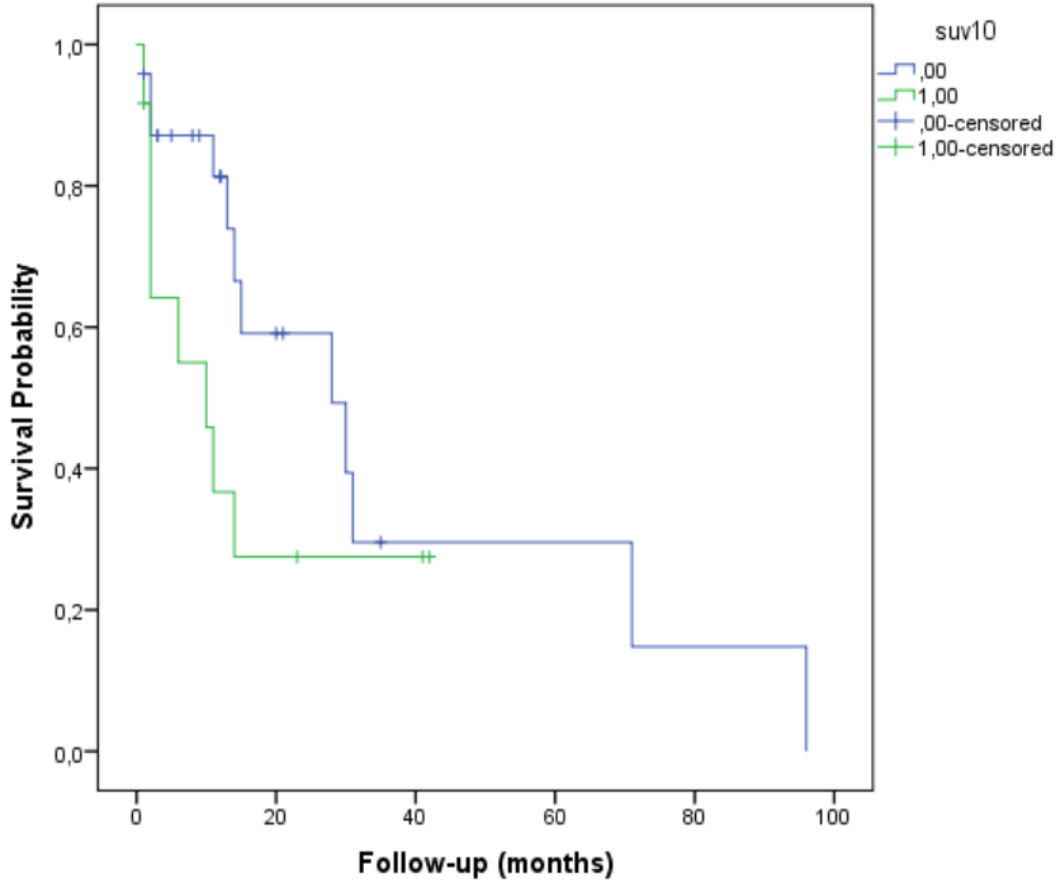
	Ölenler		Yaşayanlar	
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan
Örnekleme Sonucu				
KLL/SLL (akselere form)	6	75,0%	2	25,0%
KLL/SLL (akselere olmayan)	6	31,5%	13	68,5%
Agresif Form Lenfoma	8	88,9%	1	11,1%%

Agresif form lenfoma tanısı almış 9 hastanın 8’inin kaybedildiği görüldü (9 hastanın %88,9’u). Yaşayan hasta klasik Hodgkin lenfoma tanılı hastaydı. Akselere form tanısı almış 8 hastanın 6 tanesi (%75) vefat etmiş olup, 2 tanesi yaşamaktaydı. Son olarak akselere olmayan KLL/SLL tanısı alan 19 hastanın ise sadece 6 tanesi (%31,5) vefat etmiş, 13 tanesi ise yaşamaktaydı.



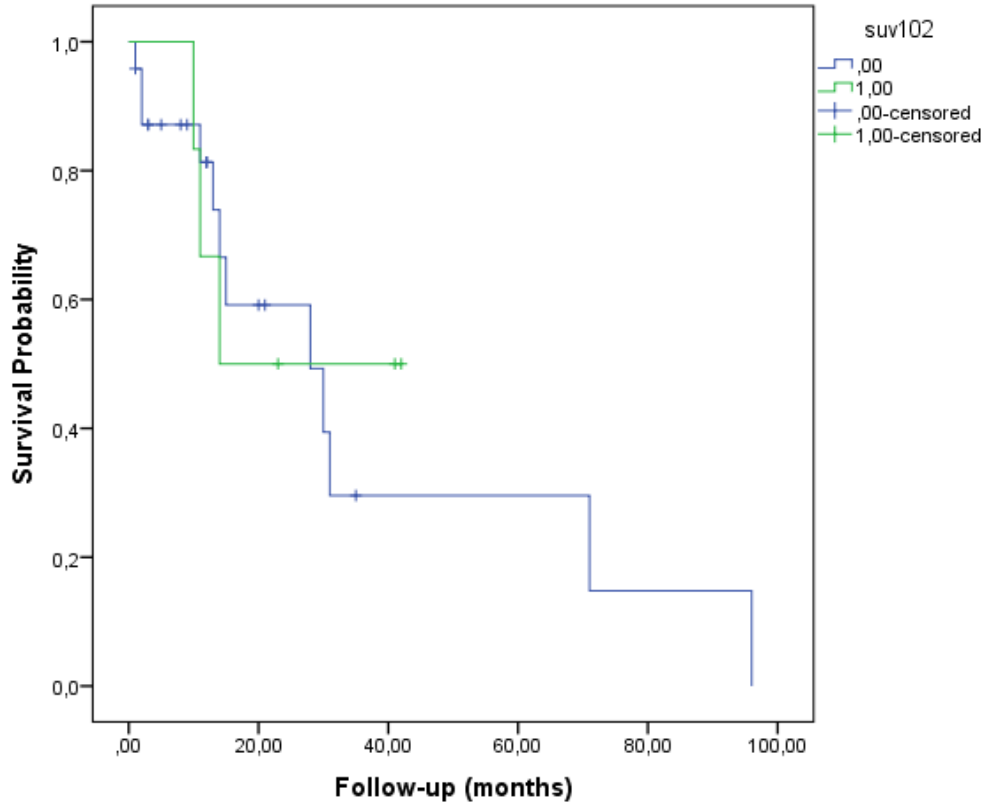
Şekil 1. Richter ve KLL/SLL Tanısı Alan Hastaların PET/BT Sonrası Genel Sağkalımlarının Kaplan-Meier eğrisi (Yeşil Çizgi: RT, Mavi Çizgi: KLL/SLL) (36 Hasta)

Şekil 1’de, RT olan hastalar ile KLL/SLL tanısı almış hastaların PET/BT sonrası genel sağkalımlarını gösteren Kaplan Meier eğrileri verilmiştir. Bu şekle göre, RT tanısı olan hastaların genel sağkalım sürelerinin KLL/SLL olan hastalara göre belirgin daha az olduğu görülmektedir. Medyan genel sağkalım RT için 2 ay (95% CI: 1,4-2,6); KLL/SLL hastaları için 28 ay (95% CI:4-52) olarak hesaplanmış, log-rank test ile $P < 0,001$ bulunmuştur.



Şekil 2. SUVmax ≤ 10 ve SUVmax > 10 Olan Hastaların Genel Sağkalımlarının Kaplan-Meier eğrisi (Yeşil Çizgi: SUVmax > 10, Mavi Çizgi: SUVmax ≤ 10)(36 Hasta)

Şekil 2’de, SUVmax > 10 olan grupta genel sağkalımın daha az olduğu görülmektedir. Medyan genel sağkalım SUVmax > 10 olan grupta 10 ay (95% CI: 2-18); SUVmax < 10 olan grupta ise 28 ay (95% CI: 7,4-48) olarak hesaplanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (log-rank test ile $P=0,144$).



Şekil 3. KLL/SLL Tanısı Olup SUVmax ≤ 10 ve SUVmax > 10 Olanların Genel Sağkalımlarının Kaplan-Meier eğrisi (Yeşil Çizgi: SUVmax > 10, Mavi Çizgi: SUVmax ≤ 10)

Şekil 3’te, KLL/SLL tanısı olan hastaların SUVmax eşik değeri 10 olarak alındığında, genel sağkalımları arasında fark bulunmamıştır (log-rank testi ile P=0,81).

Histopatolojik tanımlar ile SUVmax değerleri arasındaki ilişkiyi analiz edebilmek amacı ile SUVmax değerinin eşik değeri daha önce yapılan çalışmalar temel alınarak 10 olarak belirlendi. Hastalar SUVmax ≤ 10 ve SUVmax >10 olarak iki gruba ayrıldı ve daha önce Tablo-5’te değerlendirilen parametrelerin bu iki grup ile olan ilişkileri incelendi.

Elde edilen veriler Tablo-9 ve Tablo-10’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Laboratuvar Değerlerinin SUVmax ile Karşılaştırılması

		LN SUV Max ≤ 10		LN SUV Max > 10		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Cinsiyeti	Kadın	10	40,0%	7	40,0%	0,546 ^{x²}
	Erkek	15	60,0%	7	60,0%	
Tanı Yaşı		60,9 ± 10,5	60,0	62,4 ± 13,2	64,5	0,692 ^m
Tanı Anında Lenfosit Sayısı		40340 ± 55289	8370	18143 ± 27238	4055	0,290 ^m
Tanı Anında Lenfosit	≤ 30000	16	72,7%	8	72,7%	0,660 ^{x²}
	> 30000	6	27,3%	2	27,3%	
Tanı Anında Beta-2 Mikroglobulin (ng/ml)		4537 ± 2138	3610	5004 ± 3490	3810	0,931 ^m
Tanı Anında Beta-2 Mikroglobulin	Normal	1	5,3%	2	28,6%	0,167 ^{x²}
	Yüksek	18	94,7%	5	71,4%	
Tanı Anında İmmünglobulin Düzeylerinde Düşüklük	Var	10	47,3%	1	14,3%	0,178 ^{x²}
	Yok	9	52,7%	6	85,7%	
PET Sırasında Yaş		64,0 ± 10,6	65,0	66,1 ± 13,3	67,0	0,649 ^m
Tedavi-Pet Arası Süre (ay)		16,9 ± 17,2	9,5	7,4 ± 6,3	6,5	0,457 ^m
PET Sırasında LDH (IU/L)		290,0 ± 111,3	266,5	532,9 ± 525,7	361,0	0,045 ^m
PET Sırasında LDH	Normal	15	62,5%	4	30,8%	0,065 ^{x²}
	Yüksek	9	37,5%	9	69,2%	
PET Sırasında Ca (mg/dl)		9,5 ± 1,4	9,3	9,3 ± 0,9	9,3	0,832 ^m
PET Sırasında Ca	Normal	21	87,5%	13	92,9%	1,000 ^{x²}
	Yüksek	3	12,5%	1	7,1%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Bu tablo incelendiğinde; SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyet dağılımı, anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-9).

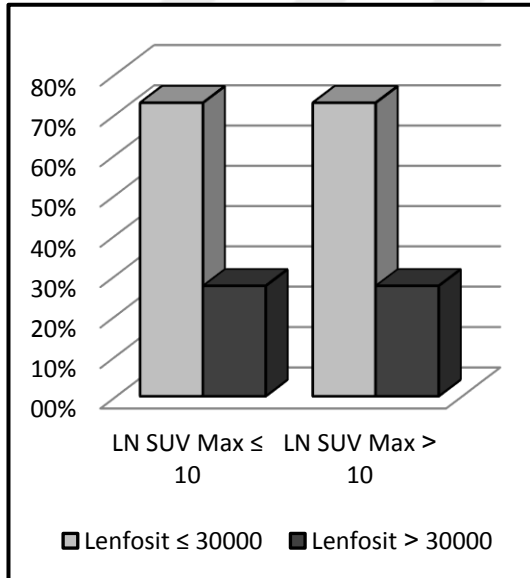
SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta hastaların lenfosit değerleri için eşik değeri 30,000 olarak alındığında, lenfosit değeri yüksek olan hasta oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta serum beta-2 mikroglobulin değeri incelendiğinde, beta-2 mikroglobulin değeri yüksek olan hasta oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-9).

SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta PET/BT sırasında hastaların yaşları anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta PET/BT öncesi tedavi almış hastaların tedavi tarihiyle-PET/BT arasındaki süre anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-9).

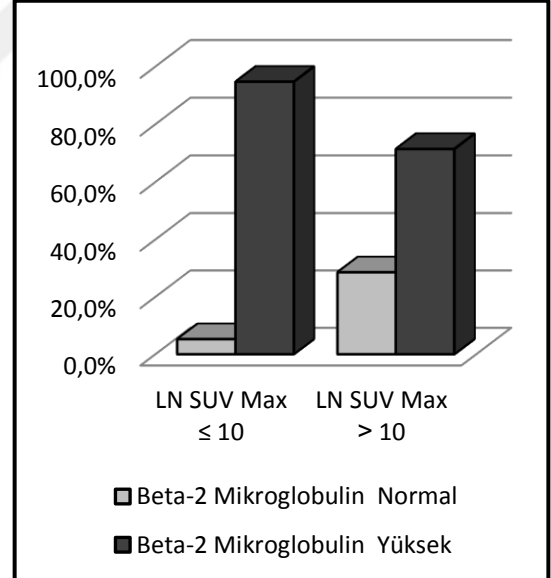
SUVmax > 10 olan grupta PET/BT sırasındaki LDH değeri SUVmax < 10 olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta LDH'nın yüksek olduğu hastaların oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. LDH değeri sayısal olarak anlamlı farklılık gösterse de normal-yüksek olarak bakıldığında anlamlı farklılık görülmedi.

SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta hastaların kalsiyum değeri incelendiğinde, kalsiyum yüksek olan hasta oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-9).

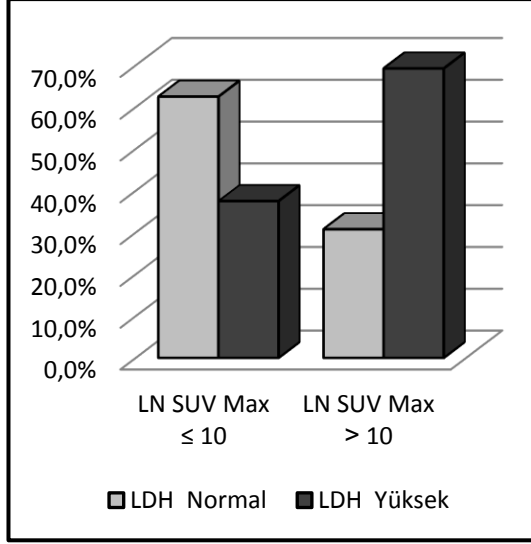
Yukarıda istatistiği yapılan parametrelerin şekilleri aşağıda gösterilmiştir (Şekil-4,5,6,7).



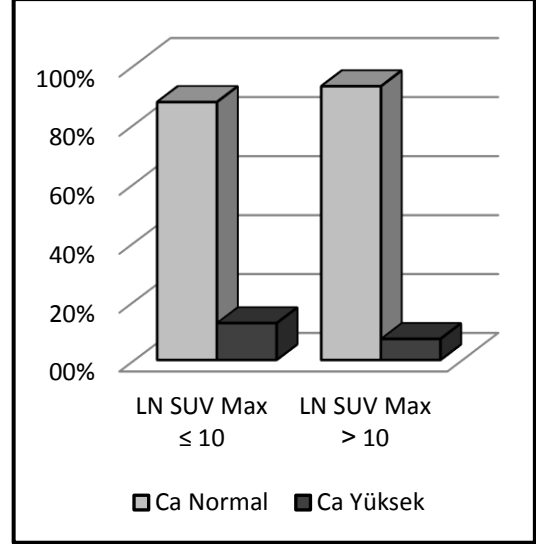
Şekil 4. Tanı Anı Lenfosit Sayısının SUVmax ile Karşılaştırılması



Şekil 5. Tanı Anı Beta-2 Mikroglobulin Düzeyinin SUVmax ile Karşılaştırılması



Şekil 6. PET/BT Sırasında Serum LDH Düzeyinin SUVmax ile Karşılaştırılması



Şekil 7. PET/BT Sırasında Serum Kalsiyum Düzeyinin SUVmax ile Karşılaştırılması

Tablo 10. Hastaların Tanı Anındaki Evrelerinin, PET Öncesi Tedavilerin, Klinik Durumlarının, Biyopsi Alınma Şekillerinin, Takip Sürelerinin ve Son Durumlarının SUVmax ile Karşılaştırılması

		LN SUV Max ≤ 10		LN SUV Max > 10		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Biyopsi Yapılan Lenf Nodunun SUVmax Değeri		5,9 ± 2,3	5,3	17,1 ± 8,2	13,0	
Biyopsi Yapılan Lenf Nodunun Boyutu (cm)		3,5 ± 2,3	3,0	3,6 ± 2,0	2,6	0,681 ^m
Tanı Anı Modifiye Rai Evresi	Düşük	1	4,5%	1	9,1%	0,296 ^{x²}
	Orta	15	68,2%	5	45,5%	
	Yüksek	6	27,3%	5	45,5%	
Tanı Anında Binet Evresi	A	1	4,5%	1	9,1%	0,407 ^{x²}
	B	16	72,7%	6	54,5%	
	C	5	22,7%	4	36,4%	
Örnekleme Öncesi ve Sonrası 3.ayda FISH del17p	Negatif	13	72,2%	4	66,7%	1,000 ^{x²}
	Pozitif	5	27,8%	2	33,3%	
PET Öncesi 1. Ayda Tedavi	(-)	22	88,0%	12	85,7%	1,000 ^{x²}
	(+)	3	12,0%	2	14,3%	
PET Öncesi Tedavi	(-)	11	42,3%	6	46,1%	0,819 ^{x²}
	(+)	15	57,7%	7	43,9%	
PET Sırasında B Semptomu	(-)	11	45,8%	5	41,7%	0,813 ^{x²}
	(+)	13	54,2%	7	58,3%	
Örnekleme Şekli						
Eksizyonel		16	64,0%	8	57,1%	0,936 ^{x²}
İİAB		3	12,0%	1	7,1%	
İnsizyonel		2	8,0%	2	14,3%	
Punch bx		0	0,0%	1	7,1%	
Tru-cut		4	16,0%	2	14,3%	
Örnekleme Sonrası Takip Süresi (ay)		18,1 ± 22,0	11,5	15,3 ± 16,1	9,6	0,539 ^m
Toplam Takip Süresi (ay)		47,5 ± 43,2	30,4	64,0 ± 48,1	55,7	0,213 ^m
Son Durumu	Yaşıyor	13	52,0%	5	35,7%	0,328 ^{x²}
	Ölü	12	48,0%	9	64,3%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta hastaların lenf bezi boyutu anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo-10).

SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta tanı anındaki modifiye Rai ve Binet evresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

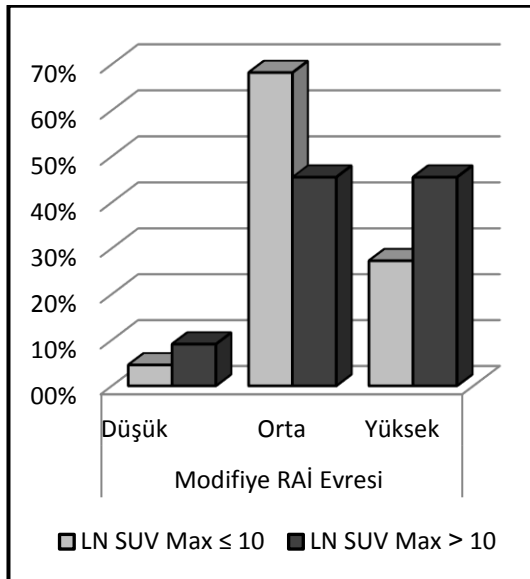
SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta örnekleme öncesi ve örnekleme sonrası ilk 3 ayda bakılan FISH analizinde (serum ve/veya kemik iliği) del 17p pozitiflik oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-10).

SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta PET/BT öncesi 1 aylık dönemde tedavi alan hasta oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-10). SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta PET/BT sırasında B semptomu olan hasta oranı da anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-10).

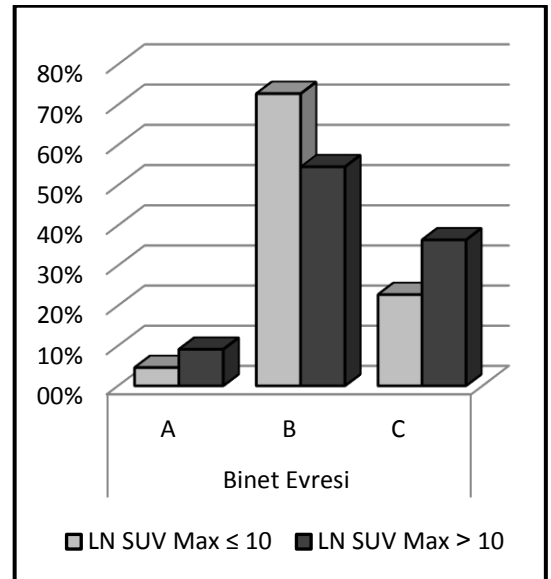
SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta biyopsi şeklinin eksizyonel olma oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-10).

SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta örneklem sonrası takip süresi ve genel takip süresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-10). SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta eden hasta oranı da anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-10).

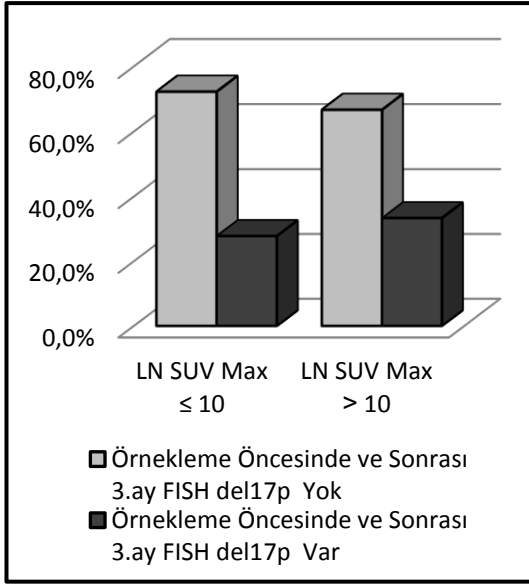
Yukarıda istatistiği yapılan parametrelerin şekilleri aşağıdaki gibidir (Şekil-8,9,10,11,12,13).



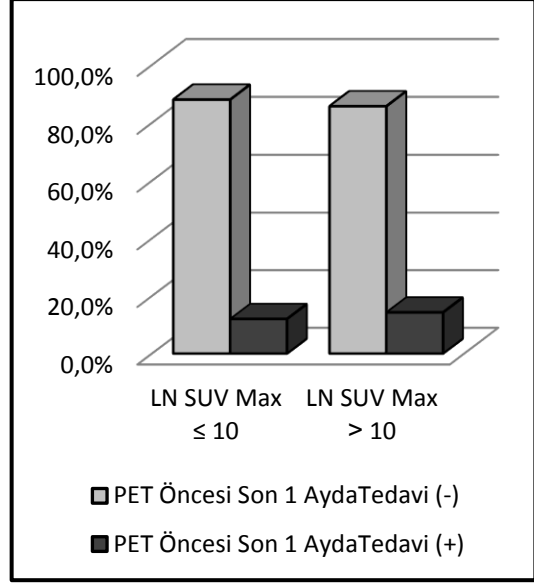
Şekil 8. Tanı Anında Modifiye Rai Evresinin SUVmax ile Karşılaştırılması



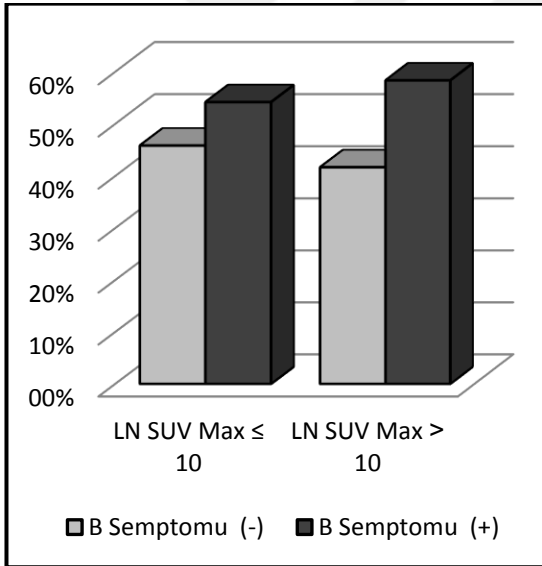
Şekil 9. Tanı Anında Binet Evresinin SUVmax ile Karşılaştırılması



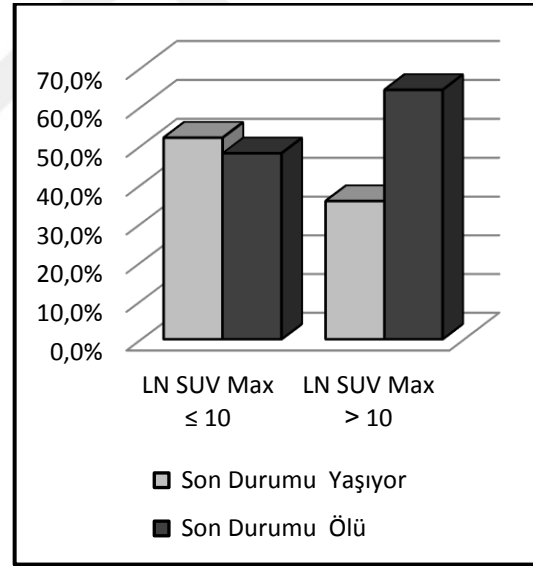
Şekil 10. Del17p Varlığı/Yokluğunun SUVmax ile Karşılaştırılması



Şekil 11. PET/BT Öncesi Son 1 Ayda Tedavi Almış Olmanın SUVmax ile Karşılaştırılması



Şekil 12. Del17p Varlığı/Yokluğunun SUVmax ile Karşılaştırılması



Şekil 13. PET/BT Öncesi Son 1 Ayda Tedavi Almış Olmanın SUVmax ile Karşılaştırılması

Grafiklerden de görüldüğü gibi, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, SUVmax >10 olan grupta LDH sayısal olarak daha yüksek ve yine bu grupta hastalarda B semptomları daha fazla görülmektedir (Şekil-6 ve 12).

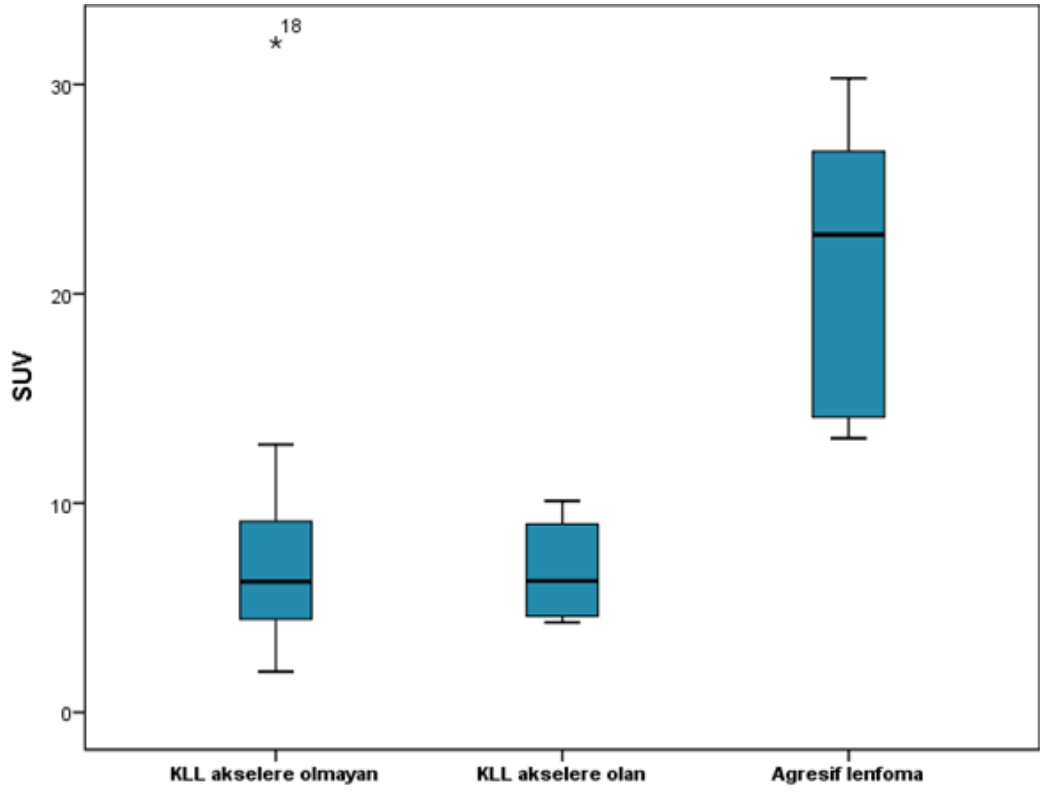
Modifiye Rai evresi yüksek riskli grupta olan veya Binet-C olan gruptaki hastaların PET/BT'lerine dayanarak örnekleme yapılan lenf bezinin SUVmax değerleri, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak daha yüksek oranda 10'nun üzerindeydi (Şekil-8 ve 9).

Bu çalışmanın en öncelikli amacı, SUVmax değerleri ile alınan örneklerin histopatolojik tanıların karşılaştırılması ve bunun klinik pratikte kullanılabilir olup olmadığıdır. Bu amaçla SUVmax ≤ 10 ve SUVmax > 10 olan her iki grupta hastaların ilk PET/BT'lerine istinaden alınan örneklerin histopatolojik tanıların karşılaştırıldığı analizler Tablo-11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların İlk PET/BT'lere İstinaden Yapılan Biyopsi Sonuçlarının SUVmax ile Karşılaştırılması

	LN SUV Max ≤ 10		LN SUV Max > 10	
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan
Örnekleme Sonucu				
KLL/SLL (akselere form)	5	20,0%	1	7,1%
KLL/SLL (akselere olmayan)	19	76,0%	5	35,7%
Agresif Form Lenfoma	0	0,0%	6	42,9%
KLL/PL zemininde EBV ilişkili ile LPH	0	0,0%	1	7,1%
Maltoma	0	0,0%	1	7,1%
Non-Granümatöz İltihap, Antrakoz	1	4,0%	0	0,0%

Bu tabloya göre, agresif form lenfomaların (5 tane DBBHL ve 1 tane KHL) hepsi SUVmax > 10 olan gruptayken, 39 hastanın %77'si KLL/SLL tanısı almış, bunların %48,7'si KLL/SLL akselere olmayan form olup SUVmax ≤ 10 olan grupta bulunmaktadır. Yine 39 hastanın %12,8'i de KLL/SLL akselere olmayan form olup SUVmax > 10 olan grupta bulunmuştur. Vakaların %12,8'i ve %2,5'i KLL/SLL akselere form olup sırasıyla SUVmax ≤ 10 ve SUVmax > 10 olan grupta yer almaktadır. Otuz dokuz hastadan 1 hasta KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH, 1 hasta mide maltoması, 1 hasta ise antrakoz tanısı almıştır (Tablo-11).



Şekil 14. Tanılara Göre SUVmax Değerlerinin Dağılımı

Şekil 14’te ise KLL/SLL akselere olmayan/olan ve agresif form lenfoma tanısı alan hastaların SUVmax değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Bu şekle göre, agresif form lenfoma tanısı alan hastaların SUVmax değerlerinin KLL/SLL tanısı alanlara göre belirgin yüksek olduğu, KLL/SLL akselere olmayan/olan hastaların SUVmax değerleri arasında belirgin bir farkın olmadığı görülmektedir.

Tanı anında bakılan parametrelerin hastaların ilk PET/BT'lerindeki SUVmax değerleriyle ve indirekt olarak tanımlarla karşılaştırılmalarından bahsedildi. Hastalara ait 48 PET/BT ve 48 doku biyopsisinin analizleri Tablo-12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların PET Sırasında Laboratuvar Değerlerinin, PET Öncesi Durumlarının, Biyopsi Sonuçlarının ve Biyopsi Alınma Şekillerinin Oranları

	Min-Max	Medyan	Ort.±s.s./n-%
PET Anında LDH (IU/L)	124,0 - 2141,0	309,0	375,6 ± 316,3
PET Anında Ca (mg/dl)	7,2 - 15,4	9,3	9,4 ± 1,1
Biyopsi Yapılan Lenf Nodunun SUVmax Değeri	2,0 - 32,0	8,4	10,0 ± 7,6
Biyopsi Yapılan Lenf Nodunun Boyutu (cm)	1,2 - 11,5	3,0	3,9 ± 2,7
Örnekleme Sonrası Toplam Takip Süresi (ay)	0,1 - 95,3	9,8	15,1 ± 18,4
PET Öncesi Son 1 Ayda Tedavi (-)			41 85,4%
(+)			7 14,6%
PET Sırasında B Semptomu (-)			19 42,2%
(+)			26 57,8%
PET Anında LDH Normal			21 46,7%
Yüksek			24 53,3%
PET Anında Ca Normal			43 91,5%
Yüksek			4 8,5%
Örnekleme Sonucu			
KLL/SLL (akselere form)			9 18,8%
KLL/SLL (akselere olmayan)			26 54,2%
Agresif Form Lenfoma			9 18,8%
KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH			1 2,1%
Maltoma			1 2,1%
Non-Granülo-matoz İltihap, Antrakoz			1 2,1%
Tendon Kılıfı Berrak Hücreli Sarkom			1 2,1%
Örnekleme Şekli			
Eksizyonel			28 58,3%
İiAB			4 8,3%
İnsizyonel			4 8,3%
Punch			1 2,1%
Tru-Cut			11 22,9%

Kırk sekiz PET/BT'nin medyan SUVmax değeri; 8,4 olup ortalama SUVmax 10 ± 7,6'ydı. En düşük ve en yüksek SUVmax değerleri sırasıyla 2 ve 32 idi (Tablo-12).

Kırk sekiz PET/BT için bakılan serum LDH düzeylerinden 45 tanesine ulaşıldı. Medyan LDH değeri 309 olup, ortalama LDH değeri ise 375 ± 316,3 olarak saptandı. En düşük/en yüksek LDH değerleri sırasıyla 124 ve 2141 IU/L idi. Kırk beş LDH değerinin %53,3'ü yüksek, %46,7'si ise normal sınırlarda saptandı (Tablo-12).

Kırk yedi PET/BT çekilme esnasında bakılan serum kalsiyum düzeylerinin medyan değeri 9,3 mg/dl olup ortalama kalsiyum değeri ise $9,4 \pm 1.1$ olarak saptandı. En düşük/en yüksek kalsiyum değerleri sırasıyla 7,2 ve 15,4 mg/dl idi. Serum kalsiyum seviyelerinin % 91,5'i normal, %8,5'i ise yüksek olarak saptandı (Tablo-12).

Biyopsilerin %58,3'ü eksizyonel, %22,9'u ise tru-cut biyopsi idi. Geri kalan biyopsi alma yöntemleri ise sırasıyla insizyonel biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve punch biyopsisiydi (Tablo-12).

Biyopsi sonuçları incelendiğinde; biyopsilerin %73'ü KLL/SLL (% 54,2'si akselere olmayan form, %18,8'i ise akselere form), %18,9'u agresif form lenfoma (8 hasta DBBHL, 1 hasta ise KHL), geri kalanları ise sırasıyla maltoma, tendon kılıfı berrak hücreli sarkom, non-granülomatoz iltihap (antrakoz), KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH olarak saptandı.

Çalışmadaki hastalara PET/BT çekilme endikasyonları Tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 13. PET/BT Çekilme Endikasyonları

PET/BT ÇEKİLME ENDİKASYONLARI	ÇEKİLEN PET/BT SAYISI	ORAN (YÜZDE%)
Richter Transformasyonu Şüphesi	37	%77,1
İkinci Malignite Şüphesi	4	%8,3
KLL/Lenfoma Evreleme	3	%6,25
Malignite Evreleme (mesane kanseri)	1	%2,1
KLL Tedavisi Sonrası Ara Görüntüleme	1	%2,1
Malign Hiperkalsemi	1	%2,1
Kolon Kanser Nüksü Şüphesi	1	%2,1

Bu tabloya göre, Richter Transformasyonu şüphesi endikasyonların %77,1'ini oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta ise ikinci malignite şüphesi olduğu görülmektedir. KLL hastalarında normal popülasyona göre artmış ikinci malignite oranı olduğu bilinmektedir. Bizim hastalarımızın da 6 tanesinin bilinen malignite öyküsü bulunmakta idi. Bunlardan 1 hasta mesane kanseri nedeniyle opere olduğunda

çıkarılan dokunun etrafı lenf bezlerinde KLL infiltrasyonu mevcuttu. Bunların dışında 1 hastada ise KLL tedavisi sırasında iki farklı malignite saptandı (tendon kılıfı berrak hücreli sarkom ve KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH). Bir hasta ise KLL nedeni ile izlenirken mideden alınan biyopsi sonucu maltoma tanısı aldı. Diğer endikasyonlar ise azalan oranlarda Tablo-13'te verilmiştir. Sırasıyla KLL/Lenfoma evreleme, malignite evreleme (mesane kanseri), KLL tedavisi sonrası ara görüntüleme, malign hiperkalsemi ve kolon kanseri nüksü şüphesi olarak özetlenebilir.

Tablo-12'de bahsedilen parametrelerin SUVmax'larla karşılaştırıldığı analizler Tablo-14'te verilmiştir.

Tablo 14. PET/BT Öncesi Laboratuvar Değerlerinin, Klinik Durumların, Biyopsi Alınma Şekillerinin SUVmax ile Karşılaştırılması

		LN SUV Max ≤10		LN SUV Max >10		p	
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan		
Biyopsi Yapılan Lenf Nodunun SUVmax Değeri		5,6 ± 2,2	5,1	17,3 ± 7,7	13,6		
PET Anında LDH (IU/L)		316,0 ±	149,2	483,6 ± 482,3	334,0	0,165 ^m	
PET Anında LDH	Normal	16	55,2%	5	31,3%	0,124 ^{x²}	
	Yüksek	13	44,8%	11	68,8%		
PET Anında Ca (mg/dl)		9,4 ± 1,3	9,3	9,3 ± 0,8	9,3	0,694 ^m	
PET Anında Ca	Normal	26	89,7%	17	94,4%	0,567 ^{x²}	
	Yüksek	3	10,3%	1	5,6%		
Biyopsi Yapılan Lenf Nodunun Boyutu (cm)		3,8 ± 2,8	3,0	4,2 ± 2,5	2,8	0,332 ^m	
PET Öncesi Son 1 Ayda Tedavi	(-)	26	86,7%	15	83,3%	0,751 ^{x²}	
	(+)	4	13,3%	3	16,7%		
PET Sırasında B Semptomu	(-)	13	44,8%	6	37,5%	0,684 ^{x²}	
	(+)	16	55,2%	10	62,5%		
Örnekleme Şekli							
Eksizyonel		19	63,3%	9	50,0%	0,545 ^{x²}	
İiAB		3	10,0%	1	5,6%		
İnsizyonel		2	6,7%	2	11,1%		
Punch		0	0,0%	1	5,6%		
Tru-Cut		6	20,0%	5	27,8%		
Takip Süresi (ay)		16,7 ±	20,3	11,5	12,6 ± 15,0	5,7	0,217 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Biyopsilerin SUVmax değerleri incelendiğinde, SUVmax değeri ≤ 10 olan grupta medyan SUVmax değeri 5,1 olup, ortalaması 5,6 ± 2,2 olarak bulundu. SUVmax değeri >10 olan grupta ise medyan SUVmax değeri 13,6 olup, ortalaması 17,3 ± 7,7 olarak bulundu (Tablo-14).

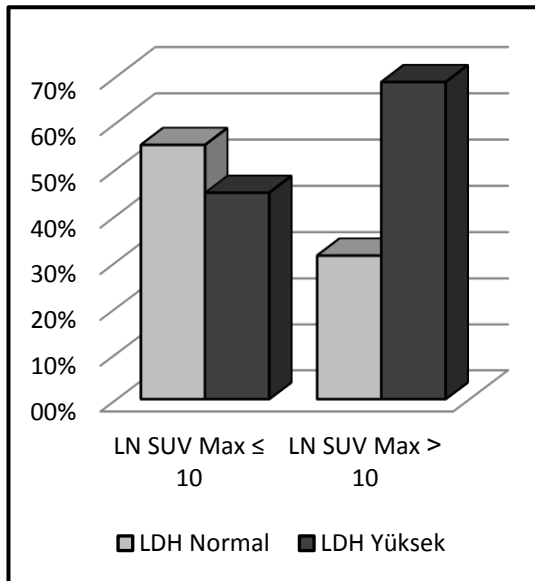
Tablo-14'te; hastalar SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olmak üzere iki gruba ayrıldığında, PET/BT sırasında bakılan LDH düzeyinin sayısal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Her iki grupta LDH değeri yüksek olan hasta oranları karşılaştırıldığında da anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo-14).

Hastalar SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olmak üzere iki gruba ayrıldığında, hem hastaların kalsiyum düzeylerinin sayısal değerleri hem de kalsiyum düzeyi yüksek olan hasta oranları SUVmax ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık ($p>0.05$) bulunmamıştır (Tablo-14).

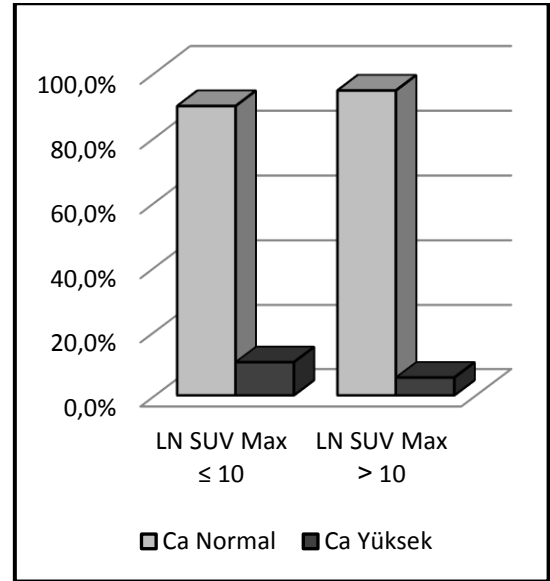
SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta hastaların lenf bezi boyutu anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta PET/BT öncesi son 1 ayda tedavi alan hasta oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta PET/BT sırasında B semptomu olan hasta oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-14).

SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta, eksizyonel biyopsi oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. SUVmax değeri ≤ 10 ve > 10 olan grupta örnekleme sonrası takip süresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-14).

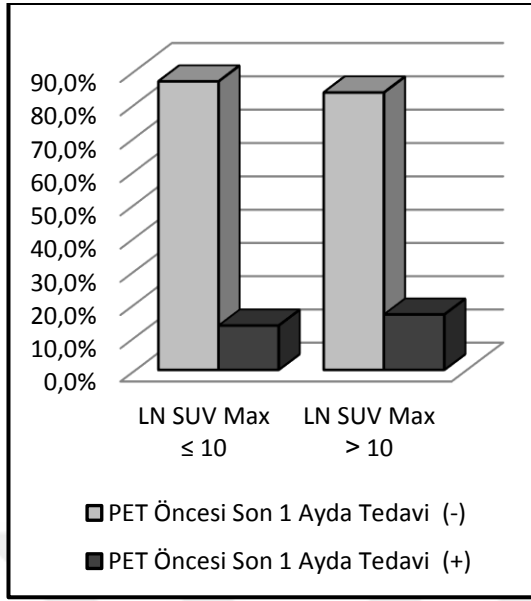
Yukarıda bahsedilen parametrelerin şekilsel analizleri aşağıdaki gibidir (Şekil-15,16,17,18).



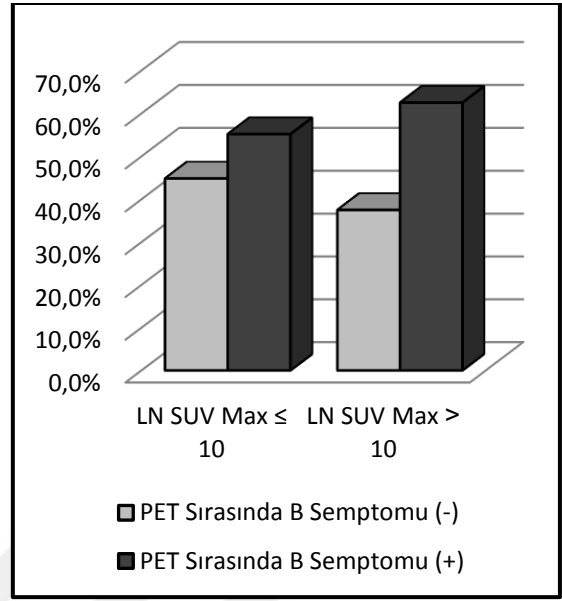
Şekil 15. PET/BT Anında Serum LDH Düzeyinin SUVmax ile Karşılaştırılması



Şekil 16. PET/BT Anında Serum Ca Düzeyinin SUVmax ile Karşılaştırılması



Şekil 17. PET/BT Öncesi Son 1 Ayda Tedavi Almış Olmanın SUVmax ile Karşılaştırılması



Şekil 18. PET/BT Anında B Semptomlarının Varlığının SUVmax ile Karşılaştırılması

Şekiller inceleğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum LDH seviyeleri SUVmax > 10 olan grupta sayısal olarak daha yüksekti (Şekil-15). Yine hastalarda B semptomları olan hastaların SUVmax düzeyleri sayısal olarak daha yüksek oranda 10'un üzerindeydi (Şekil-18).

SUVmax düzeyleri iki grup olarak (≤ 10 ve >10), ayrılıp biyopsi sonuçları bu gruplara göre dağıtıldığında elde edilen analiz sonuçları Tablo-15'te verilmiştir.

Tablo 15. Biyopsi Sonuçlarının SUVmax ile Karşılaştırılması

	LN SUV Max ≤ 10		LN SUV Max > 10	
	Biyopsi Sayısı	Oran	Biyopsi Sayısı	Oran
KLL/SLL (akselere form)	8	26,7%	1	5,6%
KLL/SLL (akselere olmayan)	20	66,7%	6	33,3%
Agresif Form Lenfoma	1	3,3%	8	44,4%
KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH	0	0,0%	1	5,6%
Maltoma	0	0,0%	1	5,6%
Non-Granülomatoz İltihap, Antrakoz	1	3,3%	0	0,0%
Tendon kılıfı berrak hücreli sarkom	0	0,0%	1	5,6%

Tablo-15'te de görüldüğü gibi, 48 biyopsinin 35'i (%73) KLL/SLL idi. Bunların, %54,1'i akselere olmayan form olup, %41,6'sı $SUV_{max} \leq 10$, %12,5'i $SUV_{max} > 10$ olan gruptaydı. Otuz beş vakanın %18,8'i ise akselere form olup, %16,7'si $SUV_{max} \leq 10$, %2,1'i ise $SUV_{max} > 10$ olan gruptaydı.

Kırk sekiz biyopsinin %18,8'i agresif form lenfomaydı (8 biyopsi sonucu DBBHL ve 1 biyopsi sonucu KHL). Bunların da sadece 1 tanesinin SUV_{max} değeri ≤ 10 iken diğerlerinin SUV_{max} değerleri ise 10'un üzerindeydi.

Geriye kalanlar ise sırasıyla; KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH, mide maltoması, non-granülomatöz iltihap (antrakoz), tendon kılıfı berrak hücreli sarkom idi.

Hasta tanıları heterojen olduğu için, tanıların SUV_{max} değerleriyle karşılaştırılabilmesi için agresif form lenfoma, KLL/SLL (akselere form), KLL-SLL (akselere olmayan form) tanıları ikiye ayrılarak gruplandırıldı. Bunların birbiriyle ve SUV_{max} değerleriyle karşılaştırıldığı tablolar aşağıda verilmiştir (Tablo-16,17,18,19).

Tablo 16. Agresif Form Lenfoma-KLL/SLL (akselere olmayan)'nin SUV_{max} 'lerinin Karşılaştırılması

	LN SUV Max ≤ 10		LN SUV Max > 10		p
	Biyopsi Sayısı		Biyopsi Sayısı		
Agresif Form Lenfoma	1	11,1%	8	88,9%	0,003 ^{x²}
KLL/SLL (akselere form)	8	88,9%	1	11,1%	

Tablo 17. Agresif Form Lenfoma-KLL/SLL (akselere form)'nin SUV_{max} 'lerinin Karşılaştırılması

	LN SUV Max ≤ 10		LN SUV Max > 10		p
	Biyopsi Sayısı		Biyopsi Sayısı		
Agresif Form Lenfoma	1	4,8%	8	57,1%	0,001 ^{x²}
KLL/SLL (akselere olmayan)	20	95,2%	6	42,9%	

Tablo 18. KLL/SLL (akselere form/akselere olmayan) SUV_{max} 'lerinin Karşılaştırılması

	LN SUV Max ≤10		LN SUV Max >10		p
	Biyopsi Sayısı		Biyopsi Sayısı		
KLL/SLL (akselere form)	8	28,5%	1	14,2%	0,647 ^{x²}
KLL/SLL (akselere olmayan)	20	71,5%	6	85,8%	

Tablo 19. KLL/SLL (akselere form/akselere olmayan) SUVmax'larının Karşılaştırılması

	LN SUV Max ≤ 5		LN SUV Max > 5		p
	Biyopsi Sayısı		Biyopsi Sayısı		
KLL/SLL (akselere olmayan)	11	78,6%	15	71,4%	0,712 ^{x2}
KLL/SLL (akselere form)	3	21,4%	6	28,6%	

Bu tablolar tek tek incelendiğinde, Tablo-16'da; agresif form lenfoma ile KLL/SLL (akselere form) karşılaştırılmıştır. Agresif form lenfomaların %88,9'unun SUVmax değeri > 10 olup %11,1'inin (sadece 1 biyopsi) SUVmax değeri ≤ 10 idi. Diğer gruba bakıldığında ise bu oranların tam tersi olduğu görülmüştür. Bu iki grup kendi içinde karşılaştırıldığında ise p değeri 0,003 olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yani SUVmax 10 üzerinde olan hasta grubunda agresif form lenfoma görülme olasılığı oldukça yüksek görünmektedir.

Tablo-17'ye bakıldığında, agresif form lenfomalarla, KLL/SLL (akselere olmayan form) karşılaştırılmıştır. SUVmax ≤ 10 olan grupta yalnızca 1 biyopsi (%4,8'i) agresif form lenfoma (DBBHL) olup, 20 biyopsi KLL/SLL (akselere olmayan form) idi (%95,2). Oysaki SUVmax > 10 olan grupta biyopsilerin %57,1'i agresif form lenfoma iken, %42,9'u ise KLL/SLL (akselere olmayan form) idi. Bu iki grup kendi içinde karşılaştırıldığında p değeri 0,001 olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Biyopsilerin SUVmax değeri 10'un altında ise agresif form lenfoma olma olasılığının oldukça az olduğunu diyebilmekteyiz.

Akselere olan KLL'lerin akselere olmayan forma göre daha agresif olduğu, metabolik açıdan daha aktif olduğu ve dolayısıyla PET/BT'de SUVmax'larının daha yüksek olduğu bazı yayınlarda geçmektedir. Bu amaçla KLL/SLL akselere form/akselere olmayan form, kendi aralarında SUVmax eşik değeri 5 ve SUVmax eşik değeri 10 olarak alınıp analizler yapıldı.

Kırk sekiz biyopsinin 35'i KLL/SLL olarak bulundu. Bunlardan 26 tanesi KLL/SLL (akselere olmayan form), 9 tanesi ise KLL/SLL (akselere form) idi. SUVmax eşik değeri 10 olarak alındığında, SUVmax ≤ 10 olan gruptaki biyopsilerin %71,5'i akselere olmayan form iken, %28,5'i akselere form idi. SUVmax > 10 olan grupta ise biyopsilerin %14,2'si akselere form olup, %85,8'i ise akselere olmayan form idi (Tablo-18).

SUVmax eşik değeri 5 olarak alındığında ise, $SUV_{max} \leq 5$ olan gruptaki biyopsilerin %21,4'ü akselere form olup, %78,6'sı akselere olmayan formdu. Yine $SUV_{max} > 5$ olan gruptaki biyopsilerin ise %28,6'sı akselere formken, %71,4'ü akselere olmayan formdu. SUVmax eşik değerleri 5 veya 10 alındığında her iki grupta $p > 0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılmadı (Tablo-18 ve Tablo-19).

Agresif form lenfoma grubunda, medyan SUVmax değeri 19,3 olup, en düşük/en yüksek SUVmax değerleri sırasıyla 4,85 ve 30,3 olarak saptandı. Bu grupta sadece 1 hastada Hodgkin lenfoma saptanmıştı ve o hastaya ait lenf bezi biyopsinin SUVmax değeri 19,3'tü.

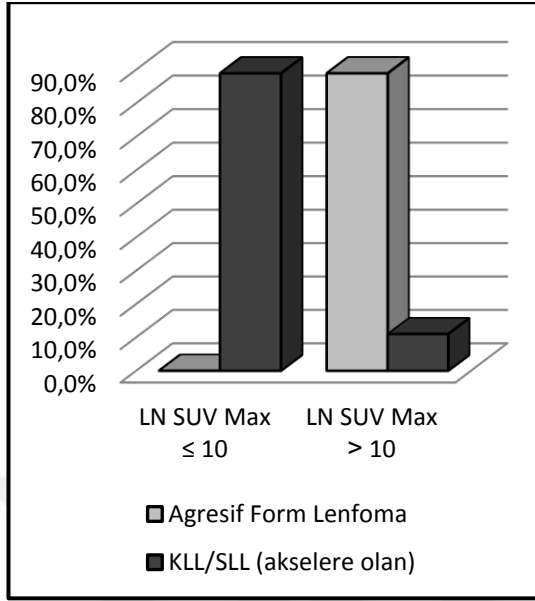
KLL/SLL (akselere form) grubunda; medyan SUVmax değeri 5,15 olup, en düşük/en yüksek SUVmax değerleri sırasıyla 3,14 ve 10,1 olarak saptandı. KLL/SLL (akselere olmayan form) grubunda ise medyan SUVmax değeri 6,25 olup, bu grupta en düşük/en yüksek SUVmax değerleri sırasıyla 1,95 ve 32 olarak bulundu.

Bu hasta grupları dışında takip sırasında ikinci malignitesi gelişen (hematolojik veya değil), hastalar da mevcuttu. Aynı hastada farklı zamanlarda hem KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH hem de tendon kılıfı berrak hücreli sarkom saptanmıştı. Bu biyopsilerin SUVmax'ları sırasıyla 10,1 ve 11,34 idi. Bir hasta KLL ile izlenirken mide maltoması tanısı almıştı. Maltoma tanısı ile neticelenen biyopsiye ait SUVmax ise 11.12 idi.

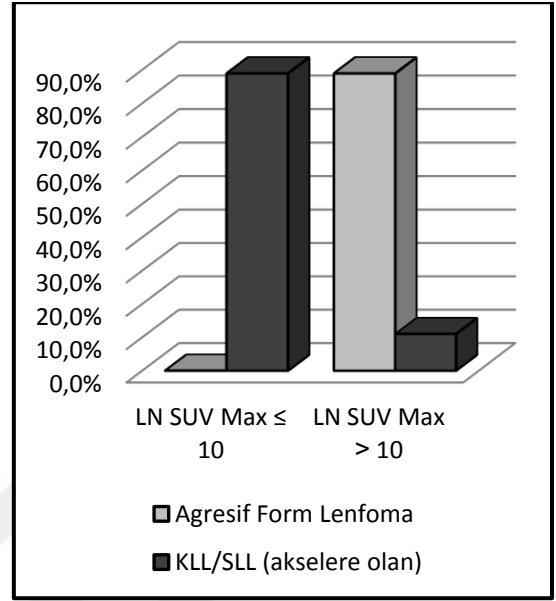
KLL nedeni ile izlenen bir hastada ikinci malignite şüphesi ile çekilen PET/BT sonucuna göre mediastenden alınan biyopsi sonucu ise antrakoz olarak saptandı ve bu biyopsinin SUVmax'ı ise 9,14'tü.

Daha öncede bahsedildiği gibi 2 hastanın PET/BT çekilme endikasyonları sırasıyla kolon kanseri nüksü şüphesi ve mesane kanseri evrelemesi idi. Kolon kanseri nüksü şüphesi nedeni ile çekilen PET/BT'de karaciğer hilusunda saptanan LAM'dan alınan biyopsi KLL/SLL olup, SUVmax değeri ise 18,4'tü. Mesane kanseri nedeni ile evreleme amaçlı çekilen PET/BT'de ise primer tümörün SUVmax değeri 22 olup etraf lenf bezlerinde KLL/SLL infiltrasyonu saptanmıştı. Bu lenf bezlerine ait SUVmax ise 1,95'ti.

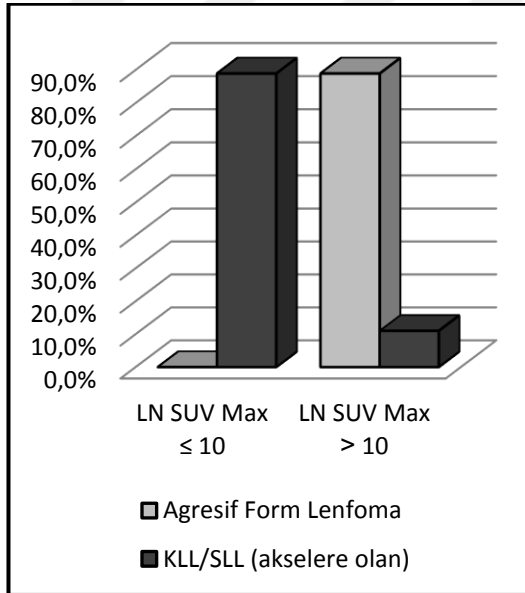
Yukarıda subgrup analizi yapılan parametrelerin şekilleri aşağıdaki gibidir (Şekil-19,20,21,22).



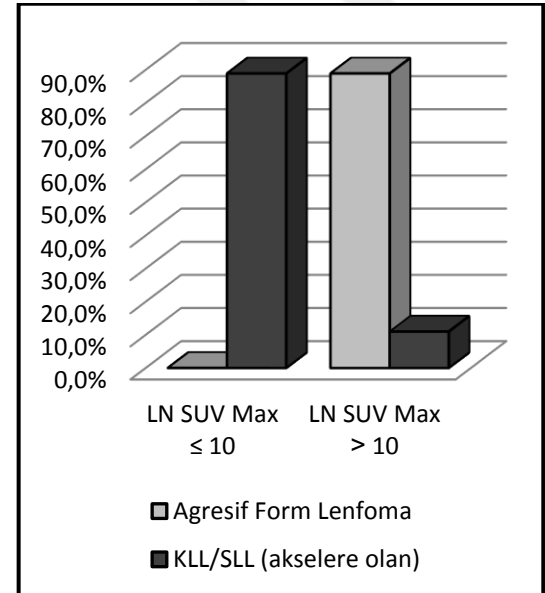
Şekil 19. Agresif Form Lenfoma-KLL/SLL (akselere olmayan)'nin SUVmax'lerinin Karşılaştırılması



Şekil 20. Agresif Form Lenfoma-KLL/SLL (akselere form)'nin SUVmax'lerinin Karşılaştırılması



Şekil 21. KLL/SLL (akselere/akselere olmayan form) SUVmax'lerinin Karşılaştırılması



Şekil 22. KLL/SLL (akselere/akselere olmayan form) SUVmax'lerinin Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

KLL, olgun B lenfositlerin klonal bir hastalığıdır. Batı dünyasında, erişkin çağda en sık görülen lösemidir (11). Genellikle yavaş seyirli olup selim bir şekilde seyretmekte olup; yaklaşık %2-10 oranında ise agresif form lenfomaya dönüşebilmektedir (7). Dönüşüm sıklıkla DBBHL'ye olsa da nadiren Hodgkin Lenfoma transformasyonu görülmektedir. Ortalama yaşam süresi 5-8 ay olan bu agresif form lenfomaya dönüşümü erken dönemde tanımak ve uygun bir şekilde tedavi etmek oldukça önemlidir (10). RT tanısı koymak için altın standart histopatolojik tanı olmasına karşın, şüpheli hastaların metabolik olarak değerlendirilmesi ve bunun sonucunda biyopsi alınacaksa doğru yerden ve yeterli miktarda örnek alınması büyük önem taşımaktadır. RT'de optimal tedavi için erken tedavi gerekmektedir.

Hodgkin lenfomada ve Non-Hodgkin lenfomada; hastalığın tanısı konulmadan önce şüpheli hastalarda, tanı konulduktan sonra hastalığın evrenlenmesinde, verilen tedavilerin yanıtlarının değerlendirilmesinde ve olası nüks veya ikinci malignite durumunun da değerlendirilmesinde PET/BT oldukça önemli bir yere sahiptir (12).

KLL indolent bir hematolojik hastalık olduğundan, doku tutulumlarının metabolik aktivitesi oldukça azdır. Tüm KLL hastalarına tedavi verilmediğinden ve evreleme klinik ve laboratuvar verilerine dayandığı için hastalara rutin olarak PET/BT çekilmesi önerilmemektedir. Literatürde PET/BT ile değerlendirilen KLL hastalarıyla yapılmış çalışma sayısı azdır. Daha önce de bahsedildiği gibi, KLL indolent bir hastalık olmasına karşın agresif form lenfomaya dönüşebilmekte ve ikinci primer maligniteler için risk oluşturmaktadır. Bu amaçla RT veya başka bir hastalığın şüphesi olduğunda hastaların görüntülemelerinin yapılması elzemdir. PET/BT, hem BT kesitlerinin olması hem PET'te verilen SUVmax değerlerinin dokunun metabolik aktivitesini göstermesi nedeni ile KLL hastalarında araştırılması gereken bir görüntüleme yöntemidir.

Çalışmamızda KLL hastalarında PET/BT çekilme endikasyonları azalan sıklıkla Richter Transformasyonu şüphesi, ikinci malignite şüphesi, KLL/Lenfoma evreleme, malignite evreleme, kolon kanseri nüksü şüphesi, KLL tedavisi sonrası ara değerlendirme ve malign hiperkalsemi nedenini araştırmak olarak sıralanmıştır.

M.D. Anderson Kanser Merkezinde Bruzzi ve ark.'na ait bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışmada; 37 KLL'li hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Otuz yedi hastaya ait 57 adet PET/BT bulunmaktadır. On sekiz tanesi KLL evreleme, 22 tanesi tedavi sonrası evreleme, 17 tanesi ise tedaviye yanıtızsızlık veya progresyon nedeniyle RT düşünülerek çekilmiştir. Elli altı görüntüleme tedavi sonrası olup sadece 1 görüntüleme tedavi öncesi çekilmiştir. On bir hastaya RT tanısı konulmuştur. Bunlardan 10 hasta PET pozitifdir (SUVmax > 5). On dokuz PET/BT'de fokal anormal FDG tutulumu mevcut olup bu görüntülemeler 18 hastaya aittir. On sekiz hastanın 10 tanesine RT tanısı konulmuş olup medyan SUVmax 16,5 olarak bulunmuştur. Altı tanesine lenf bezi biyopsisi ile 3 hastaya ektranodal alandan alınan biyopsi ile, 1 hastaya ise kemik iliği biyopsisi ile tanı konulmuştur. On hastanın 8'inde klinik kuvvetli bir şekilde RT'yi desteklemektedirken, bunlardan 1 tanesi ise PET/BT öncesi biyopsi ile tanı almıştır. Diğer 9 adet PET/BT'de de fokal anormal FDG tutulumu mevcuttur (SUVmax > 5). Üç tanesi malignite (HL, küçük hücre dışı akciğer kanseri ve metastatik nöroendokrin tümör), geriye kalan hastalardan 2 tanesi akselere form KLL, 3 hasta yaygın kemik iliği tutulumu olan refrakter KLL, 1 hasta ise atipik pnömoni tanısı almıştır. Geriye kalan 19 hastaya ait 37 PET/BT ise ya düşük FDG tutan ya da tamamen PET/BT negatif çalışmalar olarak saptanmıştır. Hastalardan 1 tanesi PET/BT negatif olmasına karşın kısa süre içinde ölmüş ve post-mortem RT tanısı almıştır. İki hastanın ise kliniği RT'ye benzememesine karşın anormal PET/BT bulguları olması nedeniyle alınan biyopsi ile hastalar RT tanısı almıştır. İki hastanın da kliniği RT'ye benzemesine rağmen PET/BT'leri negatif olup biyopsileriyle de RT tanısı dışlanmıştır. RT tanısı alan 2 hasta ile RT tanısı olmayan 8 hastanın serum LDH düzeyleri yüksek saptanmış ancak; istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yirmi dokuz hastanın serum beta-2 mikroglobulin düzeylerine erişilmiş ve hepsi yüksek saptanmıştır. Bunlardan 9 tanesi RT grubunda 20 tanesi ise RT olmayan grupta bulunmuştur. Başta RT şüphe edilen 17 hastanın 8 tanesine RT tanısı konulmuş, 5 hastaya akselere form KLL veya ikinci malignite tanısı konulmuş, PET pozitif 1 hastaya ise atipik pnömoni tanısı konulmuştur. Bu çalışmaya göre SUVmax için eşik

değeri 5 alındığında PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, PTD ve NTD sırasıyla %91, %80, %53 ve %97 saptanmıştır. Subgrup analizi yapıp akselere form KLL, ikinci malignite ve RT olarak incelendiğinde PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, PTD ve NTD sırasıyla %94, %90, %79 ve %97 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre PET/BT yüksek güvenilirlik oranı ile RT' yi dışlamaktadır. Anormal PET/BT bulguları da mutlaka RT veya diğer tanılar için biyopsi ile değerlendirilmelidir (11).

Palacky Üniversitesi'nden Papajik ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada ise; 44 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 23 tanesi yeni tanı KLL, olup 13 tanesi ise nüks eden KLL ve geriye kalan 8 hasta ise RT idi (DBBHL: 5, HL: 2, ALK+ T-hücreli Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma: 1). Yirmi üç yeni tanı KLL'nin 10 tanesi PET negatif olup, 13 tanesi ise PET pozitif olarak saptanmıştır. Medyan SUVmax: 3,4 olup, 3 hastanın SUVmax'ı 5'in üzerinde bulunmuştur. On üç nüks KLL'li hastanın 9 tanesi PET pozitif olup, geriye kalanlar PET negatif olarak değerlendirilmiş, bunların medyan SUVmax değeri 3,1 olarak saptanmıştır. Üç hastanın ise SUVmax'ı 5'in üzerinde bulunmuştur. Geriye kalan RT hastalarının SUVmax'larının medyan değeri ise 16,5 olup, 5 tanesine klinik şüphe nedeniyle PET/BT çekilmiş, geriye kalan 3 hastaya ise biyopsiyle tanı konulduktan sonra PET/BT çekilmiştir. Yeni tanı alan 2 KLL hastasının PET/BT'lerinde sırasıyla SUVmax 10,5 ve 21 olan iki ayrı lezyon tespit edilmiş ve bunlardan alınan biyopsilerin sonucu sırasıyla kolon musinöz adenokanser ve endometrial sekretuar adenokanser olarak saptanmıştır. KLL hastalarının medyan SUVmax değerleriyle, RT olanlarındaki karşılaştırıldığında SUVmax yüksek olması ile agresif form lenfoma olma olasılığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanırken KLL'ler kendi aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Takip sürecinde 20 hasta ölmüş, bunların 7 tanesi RT, 8 tanesi nüks KLL, 5 tanesi ise yeni tanı KLL olup, RT olan hastaların genel sağkalım süresinin medyan değeri 8 ay iken KLL hastanın sağkalım sürelerinin medyan değeri ise 36 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre; yeni tanı ve nüks KLL hastalarında rutin PET/BT kullanılması yararlı bulunmamış ancak; RT veya ikinci malignite şüphesi olan hastalarda ise PET/BT oldukça yararlı bulunmuş olup, PET/BT SUVmax ≥ 5 olan bir lezyon saptandığında bunlardan biyopsi alınması önerilmiştir (13).

PET/BT'nin KLL hastalarında yararlı olabileceğini gösteren bir diğer çalışma ise Mayo Klinik'ten Conte ve ark.'na aittir. Bu çalışmada; 272 KLL hastası incelenmiş olup bu hastalara ait 526 adet PET/BT sonucu değerlendirilmiştir. Elli dört PET/BT negatif, 88 PET/BT'de ise PET kısmı negatif olup, BT kesitlerinde anormallikler saptanmıştır. Üç yüz seksen dört PET/BT pozitif olarak saptanmış, 120'sinde SUVmax ≥ 5 olup, 264'ünde ise SUVmax < 5 olarak değerlendirmiştir. Yüz yirmi PET/BT 83 hastaya ait olup 3 hastaya çeşitli nedenlerden dolayı biyopsi yapılamamıştır. Seksen hastaya ait 86 biyopsi mevcut olup, 34'ü yeni bir hastalık sürecini gösterirken (DBBHL: 13, hematolojik olmayan maligniteler: 8, KLL: 4, HL: 2, LPH: 1, benign hastalıklar: 3, infeksiyonlar: 3), 52 biyopsi ise daha önce tanımlanmış hastalığın nüksü olarak saptanmıştır (KLL: 26, DBBHL: 6, HL: 1, LPH: 2 non-hematolojik maligniteler: 17). Yirmi yedi KLL hastasına ait 30 biyopsi PET/BT'de yüksek oranda FDG tutmaktaydı (SUVmax ≥ 5). Bunlardan 2 hasta başka malignite nedeniyle değerlendirilirken KLL tanısı almış başka 2 hasta ise daha düşük FDG tutan gruptan olup, güncel PET/BT'sinde yüksek FDG tutan gruba geçmiştir. Bu biyopsilerin 27 tanesi lenf bezinden, 3 tanesi ektranodal alandan yapılmıştır. Yirmi yedi biyopsinin 4 tanesi revize edilememiştir, 6 tanesi ise proliferasyon alanları değerlendirilecek kadar uygun bulunmamış, 1 hastaya ise İİAB yapılmıştır. On altı biyopsinin 13'ünde belirgin proliferasyon alanları görülmüştür (KLL akselere form). Yirmi dört hastanın FISH sonucuna ulaşılmış olup, buna göre yüksek FDG tutan KLL hastalarında tutmayan KLL hastalarına göre daha fazla oranda del17p pozitifliği görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Aynı iki grupta; FDG yüksek oranda tutan KLL hastalarında ZAP70 ve CD38 pozitifliği anlamlı olarak yüksek saptanırken mutasyona uğramamış IgHV oranı da istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek görülmüştür. Medyan sağkalımları karşılaştırıldığında da sağkalım oranı FDG yüksek oranda tutan grupta anlamlı düşük saptanmıştır. Klinik ve laboratuvar olarak stabil olan ve herhangi bir hastalık açısından şüpheli olmayan 199 KLL hastasına ait 293 görüntülemenin sadece 1'inin PET kesitinde anormallik görülmüş, o hasta malign melanom tanısı almıştır. Bu çalışmadan anlaşıldığı üzere, düşük FDG tutan lezyonlarda KLL'ye veya başka bir hastalık nedeniyle komplikasyon görülme ihtimali oldukça az olup, yüksek oranda FDG tutan lezyonun ise RT açısından duyarlılığı yüksek olup, özgüllüğü ise düşüktür. Yüksek oranda FDG tutan bir lezyon saptanırsa ondan biyopsi almak elzemdir fikrine varılmıştır (14).

İtalyan grubunun 2015 yılında yayınlanan, Mauro ve ark.'na ait olan çok merkezli çalışmasında; 89 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Seksen dokuz biyopsinin 75'i lenf bezinden, 14 tanesi ise ektranodal alandan alınmıştır. Medyan SUVmax değeri 4,5 olarak saptanmıştır. Altmış altı hasta KLL/SLL tanısı alırken 10 hasta DBBHL, 7 hasta HL, 6 hasta ise ikinci malignite tanısı almıştır. Bu tanıların sırasıyla medyan SUVmax değerleri; 3,5-14,7-7-6,3 olarak saptanmıştır. SUVmax için eşik değeri 5 olarak alındığında SUVmax $\geq$ 5 olan hasta grubunda 39 hasta saptanmış olup bunların 19'u KLL/SLL, 9'u DBBHL, 6'sı HL, 5'i ise ikinci malignite olarak değerlendirilmiştir. SUVmax için eşik değeri 5 olarak alındığında PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, PTD ve NTD sırasıyla %87, %71,2, %51,3 ve %94 olarak saptanmıştır. RT olan grupta, %80 oranında CD38 pozitifliği, %65 oranında mutasyona uğramamış IgHV saptanmış, aynı zamanda hastaların %47'sinde B semptomları, %47'sinde yüksek serum LDH düzeyleri ve %86'sında yüksek serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri saptanmıştır. KLL/SLL grubunda ise SUVmax $\geq$ 5'in üzerinde 19 hasta saptanmıştır (19/66). Diğer 47 hasta (yani KLL tanısı olup SUVmax $<$ 5 olan) ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık büyük kitle lezyonlarının ($\geq$ 5cm) olduğu ve bu hastalarda daha fazla oranda B semptomların olduğu ($p<0.05$), daha yüksek oranda artmış serum LDH düzeylerinin ve Ki-67 oranlarının olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri sayısal olarak daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark saptanmamıştır. Genel sağkalım oranları; 40. ayda KLL/SLL için %63, DBBHL için %13, HL için ise %83 olarak saptanmıştır. KLL/SLL grubunda tedavi almamış hastalar SUVmax için eşik değeri 5 olarak kabul edilip karşılaştırıldığında, SUVmax $\geq$ 5 olan grupta genel sağkalım oranı diğer gruba oranla daha az olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha önce tedavi almış grupta sayısal olarak fark olsa da istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Yirmi dördüncü ay progresyonsuz sağkalım oranlarına bakıldığında, tedavi alan veya almayan grupta eğer SUVmax $\geq$ 5 ise anlamlı olarak progresyonsuz sağkalımın az olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, bu çalışmada SUVmax $\geq$ 5 olarak alındığında PET/BT'nin sadece RT veya ikinci maligniteleri saptamakla kalmayıp, aynı zamanda kötü prognoza sahip KLL/SLL'leri de belirlediği görülmüştür (15).

Çok merkezli yapılan bir diğer çalışma ise Michallet ve ark.'na aittir. 2016 yılında yayınlanan çalışmada; 240 KLL hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 62 olup, hastaların 24'ünde RT, 101'inde KLL (akselere form), 82'sinde KLL (akselere olmayan), 33'ünde ise başka bir hastalık (enfeksiyon veya başka kanser) saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %65'i Binet B/C veya modifiye Rai > 2 olarak belirlenmiştir. Medyan SUVmax değerleri RT, KLL (akselere form), KLL (akselere olmayan) için sırasıyla 2,2-4,5-12,9 olarak saptanmıştır. Akselere form KLL hastaların %90'ı SUVmax < 10 olup, RT olan hastaların %90'ı SUVmax ≥ 10 olarak tespit edilmiştir. RT olanların SUVmax değerleri KLL akselere veya akselere olmayan iki grup ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında her iki grup için anlamlı fark saptanmıştır. KLL (akselere form) ve RT olan hastaların, KLL (akselere olmayan) hastalara göre daha yüksek SUVmax değerlerine ve daha fazla oranda B semptomlarına sahip olduğu görülmüştür. SUVmax ≥ 10 olan grupta medyan sağkalım süresi 6,9 ay olarak saptanırken, SUVmax < 10 olan grupta medyan sağkalım süresi 56,7 ay olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada SUVmax için eşik değeri 10 olarak alındığında PET/BT'nin RT'yi saptama duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %91 ve %95 olarak belirlenmiş ve bu değer 5 olarak alındığında ise özgüllüğün azaldığı görülmüştür. KLL'deki RT prevelansı %2,2 olarak alındığında PTD ve NTD sırasıyla %28,2 ve %99,8 olarak saptanırken, KLL'deki RT prevelansı %8 olarak alındığında ise PTD ve NTD sırasıyla %60,6 ve %99,2 olarak saptanmış. Dördüncü yılda sağkalım yüzdeleri; RT, KLL (akselere form), KLL (akselere olmayan) için sırasıyla %26, %36, %71 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre; SUVmax eşik değeri 10 olarak belirlendiğinde RT saptama duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Aynı zamanda akselere form KLL'yi saptamada da PET/BT tanısal bir araç olarak kullanılabilir (10).

Litaratürde, KLL ve PET/BT ile ilgili en büyük çaplı çalışmalardan birisi, Falchi ve ark.'na ait bir çalışmadır. Bu çalışmada, 332 KLL hastası çalışmaya alınmıştır. Hastaların 120 tanesi KLL (akselere olmayan), 117 tanesi KLL (akselere olan), 95 tanesi ise RT tanısı almıştır. KLL (akselere form) ve RT hastalarının, KLL (akselere olmayan) hastalara oranla daha fazla tedavi almış, daha yüksek oranda beta-2 mikroglobulin, LDH değerlerine sahip olup, daha fazla oranda B semptomları gösterip, daha düşük hemoglobin ve trombosit sayısına sahip oldukları görülmüştür. Yüz kırk dokuz biyopsi tru-cut veya eksizyonel biyopsi olup, 95 hastaya İİAB yapılmış, 88 hastaya İİAB+eksizyonel biyopsi yapılmıştır. İİAB tanı için bazı hastalarda yeterli olmamış veya hastalığı histolojik olarak daha az agresif formda göstermiştir ancak İİAB yapılan hastaların sağkalım süreleri diğer hastalar ile karşılaştırıldığında, diğer tür biyopsi alınan hastalara göre sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Seksen sekiz hastada biyopside Ki-67 bakılabilmış ve KI-67 oranlarının hastalık alt gruplarıyla oldukça kuvvetli bir ilişkisi olduğu görülmüştür (%70, %32, %10 sırasıyla RT, KLL (akselere form), KLL (akselere olmayan form)). PET/BT'de hastalık yaygınlığı iki grupta incelenmiş, SUVmax ≥ 5 olan lezyonlar diyaframın alt ve üstündeyse hastalık yaygın, eğer alt veya üstünde ise hastalık sınırlı olarak kabul edilmiştir. RT ve KLL (akselere form) olan hastalarda hastalık daha yaygın saptanmıştır. Medyan SUVmax değeri RT için; 17,6, KLL (akselere form) için; 6,8, KLL (akselere olmayan) için; 3,7 olarak saptanmıştır. SUVmax ≥ 5 olarak alındığında PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif tahmini değeri (PTD) ve negatif tahmini değeri (NTD) sırasıyla; %88, %47, %38 ve %92 olarak saptanmıştır. Medyan sağkalım sürelerine bakıldığında; sırasıyla RT, KLL (akselere form), KLL (akselere olmayan) için, 7,7 ay, 17,6 ay, ulaşılamamış olarak saptanmıştır. SUVmax 10 olarak alındığında ≥ 10 olan grupta medyan sağkalım süresi 6,9 ay olup < 10 olan grupta ise 56,7 ay olarak saptanmıştır. Hastalık bazında medyan sağkalımlarına bakıldığında da SUVmax ≥ 10 olan grupta sağkalımın çok daha az olduğu görülmüştür. SUVmax değeri mi yoksa hastalık tanısı mı genel sağkalım üzerine daha etkili diye bakıldığında, SUVmax ≥ 10 olan grupta RT ve KLL (akselere form) arasında istatistiksel anlamlılık olmadığı, KLL (akselere olmayan form)'un bu gruplarla karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. SUVmax < 10 olan grupta KLL (akselere olmayan) için sağkalım süresine ulaşılmadığı ancak RT ve KLL (akselere form) arasında da anlamlı fark olmağı saptanmış. Dolayısıyla SUVmax değeri sağkalımı belirlemede

oldukça önemli bir parametre olarak bulunmuştur. Sağkalım açısından PET/BT’de sınırlı veya yaygın hastalık olması SUVmax’a göre incelendiğinde anlamlı bulunmamıştır. Tek değişkenli analizlerde, hastanın 65 yaş üstü olması, performans skorunun (PS) ≥ 2 olması, yüksek LDH ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri, del17p pozitifliği, SUVmax’ın ≥ 10 , PET/BT’de yaygın hastalık, büyük kitle (≥ 5 cm) ve Ki-67 indeksinin yüksek olması sağkalım açısından kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiş olup, çok değişkenli analizlerde ise sadece SUVmax’ın ≥ 10 , yaşın ≥ 65 , kitlenin büyük ve PS’nin ≥ 2 olması sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır (9).

Mato ve ark.’na ait çalışma; B-hücre reseptör inhibitörleri kullanan hastalarda çekilen PET/BT’lerin SUVmax değerleriyle, bu PET/BT’lere istinaden yapılan biyopsilerin sonuçlarını karşılaştırmak ve PET/BT’nin bu hastalarda RT’yi saptamakta ki yerini araştırmaktadır. Bu çalışmada 167 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 84 hastanın biyopsisinin SUVmax değeri ≥ 5 , 25 hastanın biyopsinin SUVmax değeri ≥ 10 olarak saptanmıştır. 57 hasta biyopsi için uygun görülmüş ancak 35 hastaya biyopsi yapılmıştır. Sekiz hasta RT (hepsi DBBHL), 2 hasta ikinci malignite (metastatik anal kanal kanseri, nöroendokrin tümör), 25 hasta ise KLL tanısı almıştır. Bu çalışmaya göre SUVmax ≥ 10 olarak alındığında PET/BT RT ve KLL’yi ayırmakta yetersiz görünmektedir (p: 0,5). Kinaz inhibitörlerinin kullanımı PET/BT’nin RT’yi saptamadaki duyarlılığını ve özgüllüğünü düşürmektedir. Aynı zamanda kinaz inhibitörleri kullanan hastalarda KLL progresyonu kemoimmünoterapi alanlara göre daha çok metabolik aktivite artışına neden olmaktadır (16).

Bu çalışmaların özetleri Tablo-20’de verilmiştir.

Tablo 20. Richter Transformasyonunu Saptamada PET/BT’nin Öngördüğü Değerlerinin Özeti (17)

Çalışma	RT Vaka Sayısı	SUVmax	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Tahmini Değer (%)	Negatif Tahmini Değer(%)
Bruzzi ve ark. (2006)	10	5	91	80	53	97
Papajik ve ark. (2013)	8	5	-	-	-	-
Conte ve ark. (2014)	27	5	-	-	-	-
Mauro ve ark. (2015)	17	5	87	71,2	51,3	94
Michalet ve ark. (2016)	24	10	91	95	28,7	99,8
Falchi ve ark. (2016)	95	5	88	47	38	92
Mato ve ark. (2019)	8	10	71	50	26	88

Çalışmamızda SUVmax eşik değeri değeri daha önce literatürde yer alan Michallet ile Falchi ve ark.’nın yazıları temel alınarak 10 olarak kabul edildi (10, 18). KLL tedavisinde önemli bir yer tutan BCR inhibitörleri kullanan hastalarda SUVmax eşik değerinin 10 olarak belirlenmesi çok güvenilir olmayabilir (19). Bu konuyla ilgili Wang ve ark.’nın yaptığı çalışmada; BCR inhibitörü kullanan 92 hasta çalışmaya dahil edilmişti (90 hasta ibrutinib, 2 hasta ise idelalisib kullanmaktaydı). Medyan yaş 68 olup, ilaç başlandıktan sonra PET/BT çekilmesi süresinin medyan değeri 14 aydı. 60 hastada mutasyona uğramamış IgHV saptanmış olup, 19 hastada del17p ve 16 hastada

ise delil q saptanmıştı. Elli dört hastaya PET/BT'lere istinaden biyopsi yapılmıştır. Yirmi beş hastada RT (21 DBBHL, 4 KHL), 18 hastada KLL (15 tanesi akselere KLL), 9 hastada ikinci malignite, 2 hastada ise enfeksiyon saptanmıştır. RT olan hastaların medyan SUVmax değeri 11,3 olup (4,6-24), KLL olan hastaların medyan SUVmax değeri 6,4 (1,8-12,5), ikinci malignite olanların ise medyan SUVmax değeri 8,9 olarak saptanmıştır. RT ve KLL hastalarının medyan SUVmax değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Oysaki RT olanlar ile ikinci malignite hastaları arasında SUVmax açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,18$). Sadece bir hastanın RT tanısı almasına rağmen SUVmax değerinin 5'in altında olduğu görülmüştür. RT tanısı alıp SUVmax değeri 5-10 arasında olan 10 hasta, SUVmax ≥ 10 olan ise 14 hasta mevcuttu. Bu çalışmaya göre SUVmax için eşik değeri 5 alındığında PET/BT'nin RT'yi ayırt etmekteki duyarlılığı %96, özgüllüğü %21, NTD ise %86 olarak saptanmıştır. SUVmax için eşik değeri 10 olarak alındığında ise PET/BT'nin duyarlılığı %56, özgüllüğü %76, PTD ise %67 olarak saptanmıştır. ROC analizlerine göre PET/BT'nin RT'yi ayırt etmekteki gücünün optimal olduğu SUVmax değeri ise 9 olarak saptanmıştır (duyarlılığı %72, özgüllüğü %72, PTD %69, NTD %75). Bu çalışmaya göre, BCR inhibitörleri kullanan hastalarda PET/BT'nin RT'yi ayırt etmekteki gücünün daha önce kemoimmünoterapi almış hastalara göre azaldığını söyleyebiliriz. Ayrıca RT hastalarının neredeyse tamamına yakınının SUVmax'ı ≥ 5 olduğu için şüphe varlığında bu hastalara mutlaka biyopsi yapılması gerekmektedir (19). Bizim alışmamızda sadece 1 hastada ibrutinib kullanımı sırasında RT şüphesi ile PET/BT çekilmiş ve SUVmax değeri 9,14 bulunan mediastinal lenf bezinin histolojik analizi non-granülomatoz iltihap (antrakoz) olarak sonuçlanmıştı.

Çalışmamızdaki bu vakadan yola çıkarak literatür incelendi. Hewitt ve ark.'nın 2013 yılında yayınladığı vaka serisinde, 5 hastaya intratorasik LAM nedeniyle endobronşial ultrasonografi yapılmış ve buna istinaden doku biyopsisi alınmıştır. Bu 5 hastadan 3'ne biyopsi ncesi PET/BT çekildiğinde, mediastendeki bu LAM'ların FDG tuttuğu görülmüştür (SUVmax aralığı: 5-8,4). Yapılan bütün biyopsiler malignite, enfeksiyon (tüberküloz, mantar, bakteri) ve sarkoidoz gibi benign süreçler açısından incelenmiştir. Bu 5 biyopsinin sonucu antrakoz ile uyumlu bulunmuştur. Dolayısıyla bizim hastamızda da olduğu gibi antrakoz da FDG tutabilmekte ve yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir (20).

Çalışmamızda tanı anına ait hastalık evresi, lenfosit sayısı, beta-2 mikroglobulin gibi parametrelerin hastaların ilk çekilen PET/BT değerleri ve bunu takiben alınan doku tanıları ile ilişkisi analiz edildi. Bunların analizleri iki ayrı grup halinde yapıldı çünkü hastaya ait tanı anındaki lenfosit sayısı veya modifiye Rai veya Binet evresi gibi parametreler hasta bazında değerlendirilmeliydi. Aynı hastaya birden fazla PET/BT'nin çekildiği durumda bu parametrelerin her PET/BT için tekrar kullanılmasının uygun olmadığı düşünüldü. Dolayısı ile 39 hastanın PET/BT bulguları ile 48 PET/BT ve biyopsi bulguları ayrı ayrı incelendi. Daha önce bu konu ile ilgili yayınlarda hastalığın tanı anındaki parametreleri ile PET/BT ve histolojik tanı arasındaki ilişkinin analiz edilmediği görüldü. Çalışmamızda KLL tanısı konulduğunda hastanın yaşı, hastalığın evresi, beta-2 mikroglobulin düzeyi, hipogamaglobulinemi ile hastalığın tanı aşamasında ve seyri sırasında çekilen PET/BT'lerin SUVmax'ları arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Bu 39 hastaya ait diğer klinik ve laboratuvar veriler incelediğinde, hastaların yaşları, cinsiyetleri ve tanı anındaki lenfosit sayıları, PET/BT sırasındaki B semptomları, modifiye Rai veya Binet evreleri SUVmax 10'un altı ve üstü şeklinde iki gruba ayrılıp, SUVmax ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PET/BT sırasındaki LDH düzeyleri normal/yüksek olarak gruplandığında da anlamlı fark olmamasına karşın, LDH değerleri sayısal olarak incelediğinde SUVmax > 10 olan grupta serum LDH düzeyinin sayısal olarak daha yüksek olduğunu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu saptadık. Tanı zamanındaki serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri incelendiğinde ise anlamlı fark yoktu ancak çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için tanı anındaki verilerde eksiklik söz konusuydu ve 39 hastanın 26 tanesinin serum beta-2 mikroglobulin düzeylerine ulaşılabilmişti. SUVmax ≤ 10 grupta 19 hasta olup 18 tanesinin yüksek beta-2 mikroglobulin düzeyi olduğunu, SUVmax >10 olan grupta ise 7 hasta olup 5 tanesinin yüksek serum beta-2 mikroglobulin düzeyi olduğunu gördük. Otuz dokuz hastanın takiplerinde 3 hastanın daha agresif lenfomaya, 2 hastanın ise akselere form KLL'ye dönüştüğünü gördük. Veriler toplandığı sırada agresif form lenfomalardan (9 hasta) sadece bir hasta yaşamaktaydı, yaşayan hasta ise KHL transformasyonuna sahip idi. Akselere form KLL olan 8 hastadan 6 tanesi kaybedilmiş, 2 tanesi ise yaşamaktaydı. Oysaki akselere olmayan KLL grubunda 19 hastadan 6 hasta ölmüş, 13 hasta ise yaşamaktaydı.

Otuz dokuz hastanın ilk PET/BT'lerinin analizleri incelendiğinde; agresif form lenfomaların (6 hasta) SUVmax > 10 olan grupta yer aldığı saptandı. SUVmax > 10 olan grupta yer alan 8 hastanın; 5 tanesi KLL (akselere olmayan), 1 tanesi KLL (akselere form), 1 tanesi KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH, 1 tanesi mide maltoması olarak saptandı. SUVmax 10'un altında olup agresif form lenfoma tanısı alan hasta yoktu. Buna istinaden PET/BT'nin yüksek oranda RT'yi dışladığını söyleyebiliriz.

RT şüphesi olan hastalarda klinik olarak B semptomları, lenf bezlerinde hızlı büyüme ve biyokimyasal olarak da LDH değerinde yükselme, hiperkalsemi söz konusu olabilir (21, 22). Otuz dokuz hastaya ait 48 PET/BT analiz edildiğinde, SUVmax değerleri ile PET/BT çekilme esnasında bakılan LDH, kalsiyum ve hastaların PET/BT sırasında B semptomlarının varlığı ve biyopsi yapılan dokunun boyutları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. LDH değerinin SUVmax > 10 olan grupta sayısal olarak daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda, 9 hasta RT idi ve bu hastalardan 5'inde en az bir tane B semptomu mevcutken, 2 hastada B semptomu yoktu. 2 hastanın ise B semptomları ile ilgili veriler hasta dosyasında yazmamaktaydı. Daha önceki benzer çalışmalarda SUVmax değeri ve histolojik tanı ile hiperkalsemi arasındaki ilişkinin analiz edilmediği görüldü. Çalışmamızda 4 hastanın PET/BT çekildiği sırada hiperkalsemisi bulunmaktaydı. Bu hastaların SUVmax değerleri 26,8-8,3-1,95-4,4'tü. Histolojik tanıları; 1 hasta DBBHL, diğer üç hasta ise KLL/SLL (akselere olmayan form) olarak bulundu.

Literatür incelendiğinde; hiperkalsemi ve RT hakkında yayınlanmış çalışmalar mevcuttur. Malignitelerde özellikle aktif hastalık sırasında kalsiyum yüksekliği birkaç mekanizmayla karşımıza çıkmaktadır. Hiperkalsemi, primer tümörün kemik metastazları nedeniyle olabileceği gibi, tümör hücreleri tarafından üretilen, osteoklast aktivasyonuna neden olan sitokinler, paratiroid hormon ile ilişkili peptit veya fazla miktarda kalsitriol üretimine bağlı olarak meydana gelebilir. Lenfoma seyrinde, hiperparatiroidi dışlandıktan sonra genelde fazla miktarda kalsitriol üretimine bağlı hiperkalsemi gelişse de parathormon ile ilişkili peptit üretimi nedeniyle de olabilir. Literatürde bununla ilgili yayınlanmış vaka bildirileri mevcuttur. Dolayısıyla KLL hastası hiperkalsemi ile başvurduğunda ayrıca tanıya RT de alınmalıdır (22, 23).

Kırk sekiz PET/BT'ye istinaden alınan biyopsilere bakıldığında 9 biyopsinin agresif form lenfoma olduğunu bunlardan 8 tanesinin SUVmax > 10 olduğunu gördük. Biyopsilerden 9 tanesi ise KLL (akselere form) olup, 8 tanesinin SUVmax ≤ 10 olduğunu, 26 biyopsinin KLL (akselere olmayan) olduğunu bunlardan 20 tanesinin SUVmax ≤ 10 olan grupta olduğunu, 6 tanesinin ise SUVmax > 10 olan grupta olduğunu tespit ettik. Agresif form lenfoma olanlarda medyan SUVmax 19,3 (aralık: 4,85-30,3), KLL (akselere olmayan) grupta medyan SUVmax 6,25 (aralık: 1,95-32), KLL (akselere form) medyan SUVmax 5,15 (aralık: 3,14-10,1) olarak saptandı. PET/BT'nin RT olmayan yüksek riskli KLL (akselere form) olgularını belirlemedeki rolü ile ilgili bilgiler net değildir. Bazı KLL/SLL hastalarında FDG alımının yüksek olduğu bilinmektedir (15). RT dışı yüksek riskli KLL olguları histolojik olarak büyük hücrelerin artması, büyük ve birbiri ile birleşen proliferasyon merkezlerinin varlığı ve ki-67 ile yüksek proliferasyon hızının gösterilmesi ile ortaya konmaktadırlar (6). Çalışmamızda akselere KLL olgularının tanımlanmasında bu kriterlerin varlığından yararlanılmış, ki-67 eşik değeri olarak %40 kullanılmıştır. Ki-67 34 biyopside bakılmış, 9 biyopsi materyalinde %40'ın üstünde saptanmıştır. Literatürde, akselere form KLL'nin daha yüksek oranda SUVmax değerine sahip olduğu ve daha agresif gittiği belirtilmiştir (9). Bizim çalışmamızda ise akselere olmayan formun medyan SUVmax değerinin, akselere olan forma göre daha yüksek olduğunu gördük. Ancak SUVmax eşik değeri 10 olarak alındığında, agresif form lenfoma grubu sırasıyla KLL (akselere form) ve KLL (akselere olmayan) gruplarla karşılaştırıldığında SUVmax'ın istatistiksel olarak agresif form lenfoma grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0.003 ve p<0.001). Çalışmamızda akselere olan ve olmayan KLL olgularında, SUVmax eşikdeğeri 5 olarak alındığında da, SUVmax eşik değeri 10 olarak alındığında da PET/BT ile bu iki grubu ayırt etmek mümkün olmamıştır. Tanıda PET/BT ile elde edilen bilginin biyopsinin yerini alamayacağı bir kez daha görülmüştür.

Analiz sırasında agresif lenfomalı hastaların %88,9'u, akselere KLL'li hastaların %75'i ve akselere olmayan KLL hastalarının da %31,5'inin kaybedildiği görüldü. RT olan hastaların medyan genel sağkalım süresi 2 ay iken (95% CI: 1,4-2,6); KLL/SLL hastaları için medyan genel sağkalım süresi 28 ay (95% CI:4-52) olarak hesaplanmış, log-rank test ile P < 0,001 bulunmuştur (Şekil 1).

Falchi ve ark.'nın yaptığı çalışmada SUVmax değerinin >10 olmasının mortalite ile ilişkisi ortaya konmuştu (9). Bizim çalışmamızda SUVmax > 10 olan grupta genel sağkalımın daha az olduğu görülmektedir. Medyan genel sağkalım SUVmax > 10 olan grupta 10 ay (95% Cl: 2-18) iken SUVmax ≤ 10 olan grupta ise 28 ay (95% Cl: 7,4-48) olarak hesaplanmış, log-rank test ile $P < 0,144$ olarak bulunmuştur (Şekil 2).

KLL/SLL tanısı olan hastaların SUVmax eşik değeri 10 olarak alındığında ise bu grupta SUVmax değeri ≤ 10 olan ve > 10 olan hastaların genel sağkalımları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (log-rank testi ile $P < 0,81$, Şekil 3).

KLL'de sonlanım noktası sağkalım olan çalışmalarda belirli kontrol parametrelerine göre ayrılmış gruplar arasında genel olarak kısa takip süreleri ile sağkalım farkı gösterebilmek zordur. Örneğin klorambusil ve fludarabinin karşılaştırıldığı ve 2000 yılında yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada fludarabinle daha yüksek oranda tam ve toplam yanıt ile daha uzun progresyonsuz sağkalım elde edilmişken her 2 kol arasında genel sağkalım açısından fark gösterilememiştir (24). 2011 yılında çalışmanın sonuçları uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde ise fludarabin kolunun sağkalım yönünden daha avantajlı olduğu sonucuna varılabilmektedir (25). Çalışmamızda hastaların progresyonsuz sağkalım değerleri değil genel sağkalım değerleri değerlendirilmiştir. Anlamlı bir sonuca varılamamasının nedeni takip sürelerinin sağkalım farkını gösterecek kadar uzun olmaması olabilir.

Çalışmamızda, 6 hastaya ait birden fazla PET/BT bulunmaktaydı. Dört hastanın iki, 1 hastanın 3, geriye kalan 1 hastanın ise 4 adet PET/BT'si mevcuttu. Bu hastalara ait SUVmax değerleri ve biyopsi sonuçları Tablo-21'de özetlenmiştir (Tablo-21).

Tablo 21. Birden Fazla PET/BT'si Olan Hastaların SUVmax Değerleri ve Biyopsi Sonuçları

Hasta Sayısı	SUVmax Değerleri	Biyopsi Sonucu
• 1. Hasta	1. 3,14 2. 32	1. KLL/SLL (Akselere Form) 2. KLL/SLL (Akselere Olmayan)
• 2. Hasta	1. 7,7 2. 14,84	1. KLL/SLL (Akselere Olmayan) 2. DBBHL
• 3. Hasta	1. 5,4 2. 4,85	1. KLL/SLL (Akselere Olmayan) 2. KLL/SLL (Akselere Olmayan)
• 4. Hasta	1. 5 2. 6,07	1. KLL/SLL (Akselere Olmayan) 2. KLL/SLL (Akselere Form)
• 5. Hasta	1. 10,1 2. 5,15 3. 11,34	1. KLL/PL Zemininde EBV ile ilişkili LPH 2. KLL/SLL (Akselere Form) 3. Tendon Kılıfı Berrak Hücreli Sarkom
• 6. Hasta	1. 4,52 2. 2,32 3. 20,1 4. 26,3	1. KLL/SLL (Akselere Olmayan) 2. KLL/SLL (Akselere Olmayan) 3. KLL/SLL (Akselere Olmayan) 4. DBBHL

RT içinde KHL daha az karşımıza çıkmaktadır (9). Çalışmamızda KHL tanılı tek hastanın SUVmax değeri 19,3'tü. Diğer agresif lenfomalara ait SUVmax değerleri ile karşılaştırıldığında bu değer literatür ile uyumlu olarak daha düşük bulunmadı. Çalışmamızdaki tüm agresif lenfomalar içinde tek yaşayan KHL tanısı alan hasta olmuştur. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, KLL'nin HL'ye transforme olma olasılığının DBHHL'ye oranla çok daha az olduğunu görmekteyiz. KLL'den HL'ye dönüşen hastaların prognozlarının de novo HL'ye göre daha kötü olduğunu söyleyebiliriz (26, 27). Tsimberidou ve ark.'nın yaptığı çalışmada, KLL'den HL'ye ve DBHHL'ye transforme olan hastaların genel sağkalımları arasında fark saptanmamıştır (26). Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalara göre; KLL'den HL'ye dönüşen hastaların medyan sağkalımları Tsimberidou ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre 0,8 yıl (26), Jamroziak ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre 0,3 yıl (28), Bockorny ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre 1,7 yıl (29), Tadmor ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre 3,3 yıl (30) ve Parikh ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre ise 3,9 yıl (27) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda, 3 hastada KLL ve RT dışında tanılar elde edildi. SUVmax >10 olan bir hastada farklı zamanlarda hem KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH hem de tendon kılıfı berrak hücreli sarkom görülmüştür. KLL ile izlenen bir diğer hastada ise mide maltoması saptanmıştır. Başka bir hastada ise RT şüphesi ile çekilen PET/BT'de mediastende FDG tutan LAM'ların olması nedeni ile alınan biyopside ise antrakoz saptanmıştır.

KLL ve ikinci malignite birlikteliği uzun süredir bilinmektedir. Daha önceden bahsedildiği gibi, bizim çalışmamızda da 2 hastada takiplerinde ikinci malignite gelişti. Bir hastada iki farklı malignite (EBV ile ilişkili LPH ve tendon kılıfı berrak hücreli sarkom), diğer hastada ise mide maltoması saptandı. KLL/maltoma birlikteliği olan olgular az sayıda olmakla birlikte literatürde bildirilmiştir. Aguilar (31) ve Bhagavathi (32) tarafından iki ayrı vaka bildirilmiştir. Aguilar, KLL ve mide maltoması birlikteliği olan bir vaka bildirmişken, Bhagavathi ise kemik iliğinde KLL infiltrasyonu olan ancak akciğerden alınan biyopside kompozit marginal zon lenfoma/SLL saptanan bir vaka bildirmiştir. Literatürde KLL/tendon kılıfı berrak hücreli sarkom birlikteliğine rastlanmadı ancak KLL/Kaposi Sarkomu olan (33-35) veya KLL'den transdiferansiyasyonla Langerhans Hücreli Sarkoma dönüşen vakalar bildirilmiştir (36).

EBV'nin hematolojik ve hematolojik olmayan maligniteler ile birlikteliği bilinmektedir. Literatürde, KLL/EBV ile ilişkili LPH birlikteliğine rastlanmadı ancak latent EBV enfeksiyonu ile KLL transformasyonu arasında bir bağlantı olabileceğini vurgulayan yayınlar mevcuttur. Özellikle KLL'den transforme HL hastalarının bir kısmında EBV'ye ait proteinlerin saptanması ve fludarabin ve alemtuzumab kullanan hastalarda EBV ile enfekte B hücre klonunun büyümesi sonucu klinik olarak agresif EBV ile ilişkili LPH benzeri tabloların gelişebileceği vurgulanmaktadır (37). EBV ile ilişkili LPH gelişmiş olan hastamız hem alemtuzumab hem fludarabin içeren CFAR rejimini almıştı. KLL'den KHL'ye transforme olan hastamız da EBER pozitif klasik Hodgkin lenfomaydı.

Del17p pozitif saptanan (eşik değeri %10) 7 hastada medyan SUVmax değerinin 9,14 olduğu görüldü (aralık: 8,3-14,1) Bu hastaların sadece 1 tanesinde RT saptandı. Dört hastada KLL/SLL (akselere olmayan form), 1 hastada KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH, bir hastada ise non-granülomatoz iltihap (antrakoz) saptandı. Falchi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tek değişkenli analizlerde del17p pozitifliğinin genel sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak bildirilmesine rağmen çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak bulunmamıştır (9). Conte ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise del17p pozitifliği ile SUVmax arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (14).

Literatürde trizomi 12 ve KLL ile ilgili yayınlar mevcuttur. Brynes ve ark.'nın yaptığı çalışmada, trizomi 12 varlığının hastalığın daha geç evresinde ortaya çıktığı, trizomi 12 pozitif KLL hastalarının prolenfosit sayısının daha yüksek olduğu, daha fazla atipik morfolojik özelliklere, daha fazla atipik sitolojik ve immünofenotipik özelliklere sahip oldukları, hastaların daha yoğun tedavi geçmişlerinin olduğu, Binet evresinin ileri olduğu ve hastalık progresyonunun daha sık olduğu belirtilmiştir (38). Liso ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, trizomi 12 pozitifliğinin atipik KLL'de daha sık olduğu belirtilmiştir. Hastalığın başlangıcında saptanan trizomi 12 pozitif klonların hastalık ilerledikçe artmadığı dolayısıyla geç dönemde ortaya çıkan trizomi 12 pozitifliğinin kazanılmış mutasyon olduğu başlangıçtaki klondan ileri gelmediği ifade edilmiştir (39). Autore ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise; trizomi 12 pozitifliğinin KLL'de görülen en sık ikinci sitogenetik anomali olduğu (%21) ve RT hastalarında bu oranın daha sık olduğu (%50), trizomi 12 pozitif hastalarda sitopenilerin daha sık görüldüğü (özellikle otoimmün) ve trizomi 12 pozitif hastalarda daha sık NOTCH1 mutasyonu görüldüğü belirtilmiştir (40). Pula ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, trizomi

12 ve NOTCH 1 mutasyon varlığının RT için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (41). Bizim çalışmamızda iki hastada trizomi 12 pozitifliği mevcuttu. Bu hastaların ikisine de RT şüphesi ile PET/BT çekilmişti. Bu hastaların birinde meme kanseri öyküsü mevcuttu. Biyopsi yapılan lenf bezlerinin SUVmax'ı 2,45 ve 5,3'tü. Her iki biyopsi sonucu akselere olmayan KLL idi. Bu hastalardan biri vefat etmiş diğeri ise yaşamaktaydı.

KLL hastalarının bağışıklıkları hem hastalığın kendisi hem hastalık tedavisi için kullanılan ilaçlardan ötürü baskılıdır. Dolayısıyla enfeksiyona daha kolay yakalanırlar. Aynı zamanda ikinci malignite görülme olasılığı topluma göre daha fazladır. Bizim çalışmamızda da 39 hastanın 6 tanesinde malignite öyküsü bulunmaktaydı (mesane kanseri, bazal hücreli karsinom, akciğer skuamoz hücreli kanser, kolon adenokanseri, endometriyum adenokanseri, meme kanseri). Bu hastalardan 4 tanesine RT şüphesi ile PET/BT çekilmişti. Kolon kanseri olan hastaya, karaciğer hilusuna yakın LAM saptanması nedeniyle kolon kanseri nüksü düşünülerek PET/BT çekilmişti. Diğer hastanın ise mesane kanseri tanısı mevcuttu ve evreleme amacıyla PET/BT çekilmişti. Mesane kanseri olan hastada, opere edildikten sonra çıkarılan lenf bezlerinde KLL infiltrasyonu görüldü. Primer tümörün SUVmax değeri 22 olup etraf lenf bezlerinde ise SUVmax'ın 1,95 olduğu saptandı. Bu hastaların dışında 1 hasta KLL nedeni ile tedavi görürken, farklı zamanlarda hastada hem KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH hastalık hem de dizde tendon kılıfı berrak hücreli sarkom saptandı. Bir diğer KLL hastasında ise, takiplerinde mide maltoması görüldü.

Falchi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, İİAB şeklinde alınan biyopsilerin bazıları tanı için yeterli olmamıştı ve İİAB şeklinde alınan biyopsiler hastalığı histolojik olarak daha az agresif formda göstermişti (9). Bizim çalışmamızda; 28 eksizyonel biyopsi (4 tanesi RT, 14 tanesi akselere olmayan KLL/SLL, 7 tanesi akselere form KLL/SLL, 1 tanesi KLL/PL zemininde EBV ile ilişkili LPH, 1 tanesi ise antrakoz), 11 tru-cut biyopsi (3 tanesi RT, 6 tanesi akselere olmayan KLL/SLL, 1 tanesi akselere KLL/SLL, 1 tanesi ise tendon kılıfı berrak hücreli sarkom), 4 tane insizyonel biyopsi (1 tanesi RT, 2 tanesi akselere olmayan KLL/SLL, 1 tanesi akselere form KLL/SLL), 4 tane İİAB (4 tanesi akselere olmayan KLL/SLL), 1 tane de punch biyopsi (RT) yapılmıştı. Yapılan biyopsilerin 2 tanesi mideden tru-cut ve punch (sırasıyla maltoma ve DBHHL), 1 tanesi orşiektomi (akselere olmayan KLL/SLL), 1 tanesi dizden tru-cut (tendon kılıfı berrak hücreli sarkom), 1 tanesi tonsillektomi (DBBHL), 4 tanesi ise L2 vertebradan pelvise uzanan kitleden yapılmıştı (sırasıyla üç biyopsi akselere olmayan KLL/SLL, son biyopsi ise DBBHL). Diğer biyopsiler lenf bezlerinden alınmıştı.

6. SONUÇ

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tek bir merkezde takip edilmeleri, tüm PET/BT'lerin aynı merkezde çekilmiş olması ve tecrübeli bir nükleer tıp doktoru tarafından değerlendirilmiş olması çalışmamızın olumlu yönleri olarak düşünülmektedir. Bizim çalışmamızın retrospektif olması, çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, bazı hastaların laboratuvar verilerine ulaşılamaması ve hasta dosyalarında bazı bilgilerin eksik olması ve merkezimizin 3. basamak bir merkez olması nedeni ile daha refrakter vakaların refere edilmiş olma olasılığı çalışmamızın sınırlayıcı etkenleri olmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda PET/BT'nin RT düşünülen hastaları yüksek oranda saptayabildiği görülmüştür. İkinci maligniteler, inflamatuvar hastalıklar veya enfeksiyonlar da PET pozitifliği yapabilmektedir. Çalışmamızda PET/BT'de düşük SUVmax değerleri yüksek oranda RT'yi dışlamaktadır. Dolayısıyla çalışmamız bize PET negatif olan ($SUV_{max} \leq 10$) hastalarda RT'den uzaklaşabileceğimizi, PET pozitif olan ($SUV_{max} > 10$) durumlarda ise mutlaka biyopsi ile RT veya başka bir durumun söz konusu olup olmadığını ortaya çıkarmamızın gerektiğini, biyopsi yerini göstermesi bakımından SUVmax değerinin önem taşıdığını, PET/BT'nin tedavi kararlarında çok önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2019;94(11):1266-87.
2. Yosifov DY, Wolf C, Stilgenbauer S, Mertens D. From Biology to Therapy: The CLL Success Story. *Hemasphere*. 2019;3(2):e175.
3. Zalcberg I, D'Andrea MG, Monteiro L, Pimenta G, Xisto B. Multidisciplinary diagnostics of chronic lymphocytic leukemia: European Research Initiative on CLL - ERIC recommendations. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019.
4. Yu L, Kim HT, Kasar S, Benien P, Du W, Hoang K, et al. Survival of Del17p CLL Depends on Genomic Complexity and Somatic Mutation. *Clin Cancer Res*. 2017;23(3):735-45.
5. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205-16.
6. Gine E, Martinez A, Villamor N, Lopez-Guillermo A, Camos M, Martinez D, et al. Expanded and highly active proliferation centers identify a histological subtype of chronic lymphocytic leukemia ("accelerated" chronic lymphocytic leukemia) with aggressive clinical behavior. *Haematologica*. 2010;95(9):1526-33.
7. Khan M, Siddiqi R, Thompson PA. Approach to Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Annals of hematology*. 2018;97(1):1-15.
8. Farwell MD, Pryma DA, Mankoff DA. PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions. *Cancer*. 2014;120(22):3433-45.

9. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, Truong MT, Schlette EJ, Sargent RL, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2783-90.
10. Michallet AS, Sesques P, Rabe KG, Itti E, Tordot J, Tychyj-Pinel C, et al. An 18F-FDG-PET maximum standardized uptake value > 10 represents a novel valid marker for discerning Richter's Syndrome. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(6):1474-7.
11. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, Truong MT, Keating MJ, Marom EM, et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(8):1267-73.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.
13. Papajik T, Myslivecek M, Urbanova R, Buriankova E, Kapitanova Z, Prochazka V, et al. 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(2):314-9.
14. Conte MJ, Bowen DA, Wiseman GA, Rabe KG, Slager SL, Schwager SM, et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(9):2079-84.
15. Mauro FR, Chauvie S, Paoloni F, Biggi A, Cimino G, Rago A, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. *Leukemia*. 2015;29(6):1360-5.
16. Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Cheson BD, Coutre SE, Choi M, et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic

- lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104(11):2258-64.
17. Rhodes JM, Mato AR. PET/Computed Tomography in Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation. *PET Clin*. 2019;14(3):405-10.
 18. Siminoff L, Thomson M, Dumenci L. Factors associated with delayed patient appraisal of colorectal cancer symptoms. *Psychooncology*. 2014;23(9):981-8.
 19. Wang Y, Rabe KG, Bold MS, Shi M, Hanson CA, Schwager SM, et al. The role of 18F-FDG-PET in detecting Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia in patients receiving therapy with a B-cell receptor inhibitor. *Haematologica*. 2020.
 20. Hewitt RJ, Wright C, Adeboyeke D, Ornadel D, Berry M, Wickremasinghe M, et al. Primary nodal anthracosis identified by EBUS-TBNA as a cause of FDG PET/CT positive mediastinal lymphadenopathy. *Respiratory medicine case reports*. 2013;10:48-52.
 21. Allan JN, Furman RR. Current trends in the management of Richter's syndrome. *Int J Hematol Oncol*. 2018;7(4):IJH09.
 22. Watanabe N, Yasuda H, Morishita S, Aota Y, Tomomatsu J, Tanaka M, et al. Richter's Syndrome with Hypercalcemia Induced by Tumor-Associated Production of Parathyroid Hormone-Related Peptide. *Case reports in oncology*. 2017;10(1):123-6.
 23. Briones J, Cervantes F, Montserrat E, Rozman C. Hypercalcemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia evolving into Richter's syndrome. *Leukemia & lymphoma*. 1996;21(5-6):521-3.
 24. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2000;343(24):1750-7.
 25. Rai KR, Hollweg A. Fludarabine versus chlorambucil: is the debate over? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1:S7-9.

26. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemeister FB, Fayad L, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2006;107(6):1294-302.
27. Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, Call TG, Ding W, Leis JF, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma. *American journal of hematology*. 2015;90(4):334-8.
28. Jamrozak K, Grzybowska-Izydorczyk O, Jesionek-Kupnicka D, Gora-Tybor J, Robak T. Poor prognosis of Hodgkin variant of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine. *British journal of haematology*. 2012;158(2):286-8.
29. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *British journal of haematology*. 2012;156(1):50-66.
30. Tadmor T, Shvidel L, Goldschmidt N, Ruchlemer R, Fineman R, Bairey O, et al. Hodgkin's variant of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia; a retrospective study from the Israeli CLL study group. *Anticancer Res*. 2014;34(2):785-90.
31. Aguilar C. Low-grade gastric MALT lymphoma as a second malignancy in chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2000; 108(3):660-1.
32. Bhagavathi S, Micale MA, Douglas-Nikitin V, Ballouz S, Neumann K, Blenc AM. Composite biclonal marginal zone lymphoma of lung and chronic lymphocytic leukemia: pathologic, phenotypic, cytogenetic, and molecular study. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(3):377-81.
33. Kose F, Kocer NE, Sumbul AT, Sezer A, Yilkan O. Kaposi's Sarcoma following Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rare Entity. *Case reports in oncology*. 2012;5(2):271-4.
34. Vucinic D, Dekanic A, Zamolo G, Belusic-Gobic M, Belac-Lovasic I, Batinac T. Kaposi's sarcoma in an HIV-negative chronic lymphocytic leukemia patient

without immunosuppressive therapy: A case report. SAGE open medical case reports. 2018;6:2050313X18799239.

35. Hacıoglu MB, Sahin S, Karatas F, Aytekin A. A rare coexistence--Chronic lymphocytic leukemia and Kaposi sarcoma: Case report and review of the literature. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2015;11(4):954-6.
36. Chen W, Jaffe R, Zhang L, Hill C, Block AM, Sait S, et al. Langerhans Cell Sarcoma Arising from Chronic Lymphocytic Lymphoma/Small Lymphocytic Leukemia: Lineage Analysis and BRAF V600E Mutation Study. *North American journal of medical sciences*. 2013;5(6):386-91.
37. Dolcetti R, Carbone A. Epstein-Barr virus infection and chronic lymphocytic leukemia: a possible progression factor? *Infect Agent Cancer*. 2010;5:22.
38. Brynes RK, McCourty A, Sun NC, Koo CH. Trisomy 12 in Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia. *American journal of clinical pathology*. 1995;104(2):199-203.
39. Liso V, Capalbo S, Lapietra A, Pavone V, Guarini A, Specchia G. Evaluation of trisomy 12 by fluorescence in situ hybridization in peripheral blood, bone marrow and lymph nodes of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 1999;84(3):212-7.
40. Autore F, Strati P, Laurenti L, Ferrajoli A. Morphological, immunophenotypic, and genetic features of chronic lymphocytic leukemia with trisomy 12: a comprehensive review. *Haematologica*. 2018;103(6):931-8.
41. Pula B, Salomon-Perzynski A, Prochorec-Sobieszek M, Jamroziak K. Immunochemotherapy for Richter syndrome: current insights. *Immunotargets Ther*. 2019;8:1-14.

8. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Alican KARAKOÇ

Doğum yeri ve tarihi: Sarıyer/İSTANBUL-22.09.1990

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşı

İletişim adresi ve telefonu: Kazımkarabekir Paşa Mah. Özsümbül Sok. No:53
Sarıyer/İSTANBUL-05556345014

E-posta: alicankarakocc@gmail.com

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden-eskiye doğru)

1996-2001: Mehmet İpgin İlköğretim Okulu

2001-2004: Sarıyer İlköğretim Okulu

2004-2008: Arnavutköy Korkmaz Yiğit Anadolu Lisesi

2008-2015: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa/Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Mesleki Deneyimi

22.11.2015-22.12.2015: Erzurum Çat İlçe Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekim)

01.02.2016 itibariyle İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa/Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı (Asistan Hekim)

9. İNTİHAL RAPORU



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TEZ BENZERLİK RAPORU BAŞVURU VE UYGUNLUK FORMU**



ÖĞRENCİNİN

Numarası :
Adı Soyadı : Alican KARAKOÇ
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları
Bilim Dalı/Programı : İç Hastalıkları
Öğretim Yılı/Dönemi : 2016-2020

Tez Adı	:	KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ BULGULARININ KLİNİK KARARLARA ETKİSİ
Programda Taranan Sayfa Sayısı	:	57
Tezin İntihal Yönünden Taranma Tarihi	:	24.06.2020
Taranan Tezin Benzerlik Yüzdesi (%)	:	4
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Benzerlik Ölçütü (%)	:	20
Uygunluk	:	Uygun
Tezin Taratılma Gerekçesi	:	İntihal varlığı açısından değerlendirme

Danışmanımın gözetiminde tamamladığım Uzmanlık/Doktora tezimin benzerlik ön değerlendirmesi ile ilgili yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu ve tezime ilgili her türlü oluşabilecek hukuki sonuca razı olduğumu bilgilerinize arz ederim.

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ BULGULARININ KLİNİK KARARLARA ETKİSİ

ORIJINALLIK RAPORU

%4

BENZERLİK ENDEKSİ

%3

İNTERNET
KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ