

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Funda ÜSTÜN

**LENFOMADA KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNU
DEĞERLENDİRMEDE F18 – FDG İLE PET/BT’NİN
TANISAL DEĞERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Seyed Hassan MOUSAVİ

EDİRNE 2016



TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Funda ÜSTÜN'e, fikir ve önerilerinden her zaman yararlandığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın hocalarım Prof. Dr. Ömer Nemci YİĐİTBAŐI'na, Prof. Dr. Ali SARİKAYA'ya, Prof. Dr. Gülay DURMUŐ ALTUN ve Yard. Doç. Dr. Gül EGE AKTAŐ' a katkı ve yardımlarından dolayı tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
YÖNTEM VE GEREÇLER	14
BULGULAR	18
TARTIŞMA	27
SONUÇLAR	33
ÖZET	35
SUMMARY	37
KAYNAKLAR	39
EKLER	

KISALTMALAR

aa-IPI	: Yaşa Göre ayarlanmış IPI (age-adjusted International Prognostic Index)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Dk	: Dakika
DDBHL	: Diffüz Büyük B hücreli lenfomalar
F	: Flor
FDG	: Fluoro-2-deoxy-D-glukoz
FLIPI	: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik indeks (Follicular lymphoma International Prognostic Index)
Ga	: Galyum
GLUT	: Glukoz taşıyıcı Protein (Glucose Transporter)
H₂O	: Su
HL	: Hodgkin's lymphoma
HC	: Hodgkin's cell
IPI	: Uluslararası Prognostik indeks (International Prognostic Index)
KeV	: Kiloelektron Volt
LR	: Lenfositten zengin (Lymphocyte Rich)
LD	: Lenfositten fakir (Lymphocyte Deficiency)
MALT	: Mukoza ilişkili Lenfoid Doku (Mucosa Associated Lymphocyte Tissue)
mBq	: Megabecquerel
mCi	: Milicuri
MHL	: Mantle Hücreli Lenfoma

MS	: Mikst Sellüler (Mixed Cell)
MIPI	: Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik indeksi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index)
mm	: Milimetre
mSv	: Milisievert
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NHL	: Non Hodgkin's lymphoma
NS	: Nodüler Sklerozan
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PO4	: Fosfat
ROI	: Region of Interest (ilgi Alanı)
REAL	: Revize Edilmiş Amerika-Avrupa Lenfoma Sınıflaması (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm)
RS	: Reed Sternberg
SPECT	: Single Photon Emission Computer Tomography
SUVmax	: Maksimum Standart Uptake Value (Maksimum Standart Tutulum Değeri)
SUVmean	: Ortalama Standart Uptake Value (Ortalama standart tutulum değeri)
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar, bağışıklık sistemi ya da prekürsor hücrelerden kaynaklanan heterojen bir hastalıklar grubudur. Vücutta hemen hemen herhangi bir organ ya da dokudan kaynaklanabilmektedir (1).

Lenfomalı hastaların takibi ve değerlendirmesinde rutin biyokimyasal testler, kemik iliği biyopsisi ve çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri arasında son yıllarda diğer onkolojik vakalarda olduğu gibi lenfomalarda da giderek artan 18F-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) kullanımı yer almaktadır. 18F-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (FDG-PET/BT) lenfomaların değerlendirilmesi için standart bir prosedür haline gelmiştir (2).

Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme yöntemi temel olarak dokulardaki glukoz kullanım hızını belirlemeye dayanmaktadır. Malign hücrelerde artmış glukoz kullanımı (glikoliz) nedeniyle bu dokular FDG-PET görüntülemelerinde normal dokulara oranla yüksek kontrast veren alanlar olarak görünür (3).

Lenfomalarda hastalığın doğru tanı evrelemesi, tedavi ve sağ kalımı belirlemede çok önemli yer tutmaktadır. Kemik iliği biyopsisi yapılırken teknik olarak mevcut olan bazı kısıtlamalar ile yetersiz veya yanlış örneklemelerle beraber hastalığın kemik iliği tutulum paternindeki farklılıklara göre, lenfoma olgularında kemik iliği biyopsisinin kemik iliği tutulumunu gösterme olasılığı değişmektedir. Kemik iliği biyopsisinin yanısıra rutin olarak her hastaya evreleme amacıyla görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (4). Bu amaçla kullanılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde lezyonun karakteri hakkında bilgi veren kantitatif parametrelerden biri ve lezyondaki FDG tutulum oranı olan standart tutulum değeri (SUV: Standart Uptake Value) tümörün metabolik olarak aktif şekilde glukoz tutulumunu

göstermektedir. Fakat SUV'un lenfomalı hastalarda tek başına yanıltıcı olabilmesi nedeniyle bu hasta grubunda yeni parametrelere ihtiyaç duyulmuştur (5,6).

Kemik iliği biyopsisi tek başına tam olarak kemik iliğini değerlendirmek için yeterli değildir. Bu nedenle çalışmamızda lenfoma tanılı hastalarda kemik iliği biyopsisi yerine alternatif olarak ilk aşamada PET/BT yöntemi ile kemik iliği tutulumunun varlığının değerlendirilip değerlendirilmeyeceğini araştırdık.

Geriye dönük olarak yapılan bu araştırmada, Hodgkin's lymphoma ve Non Hodgkin's lymphoma hastalarda biyopsi öncesi evreleme amaçlı yapılan başlangıç FDG-PET/BT görüntülemelerinde mediasten, dalak, karaciğer ve kemik iliği indekslerini hesapladık. Çalışmamızda; biyopsi öncesi görüntülemelerden elde edilen mediasten, karaciğer, dalak ve kemik iliği indekslerini iliak kemik iliği biyopsisi sonuçları ile karşılaştırarak kemik iliği tutulumunu tespit etme doğruluk açısından ve prognozunu belirlemedeki etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

LENFOMALAR

Lenfomalar, çoğunlukla lenf nodlarından kaynaklanan lenfoid hücrelerin anormal proliferasyonu ile karakterize olup biyoloji, tedavi ve prognoz bakımından heterojen hematolojik bir hastalık grubudur. Farklı morfolojik yapıları ile iki majör tip belirlenmiştir: Hodgkin Lenfoma (HL) ve non-Hodgkin Lenfoma (NHL) (7).

Hodgkin Lenfoma

Hodgkin Lenfoma, Sir Thomas Hodgkin tarafından 1932 yılında tanımlanan, malign Reed Sternberg ve Hodgkin hücreleri ve uygun selüler yapı ile karakterize lenfoid dokunun malignitesidir (7).

Dorothy Reed ve Carl Sternberg birbirinden bağımsız olarak 1898 ve 1902 yıllarında hastalığın tanısal hücresi olarak bilinen Reed-Sternberg (RS) hücrelerini tanımlamışlardır (8).

Reed-Sternberg (RS) hücrelerinin kökeni lenfoid hücre (özellikle B hücre tipi) olarak saptandığı için, “Hodgkin Hastalığı” yerine “HL” terimi kullanılmaktadır (9). HL, her yıl 7500- 8000 civarındaki insidansı ile genç Amerikan nüfusunun en sık malignitelerinden biridir (10,11). HL 4 alt tipe ayrılır: Nodüler sklerozan (en sık), mikst sellüler (2. en sık), lenfositten zengin (iyi prognozlu), lenfositten fakir (LD) (en kötü prognoz) (12). FDG tutulumu söz konusu olduğunda ise nodüler sklerozan (NS) tipin en fazla, lenfositten zengin (LR) tipin ise en düşük metabolik aktivite tutulumuna sahip olduğu görülmektedir (13).

Hodgkin lenfoma insidansı dünyada değişkenlik göstermektedir. Maksimum insidans Amerika, Kanada, İsviçre ve Kuzey Avrupa’da görölmektedir. Orta derecede insidans Güney ve Doğu Avrupa ve minimum insidans ise Doğu Asya’da görölür.

Hodgkin lenfoma etiyolojisinden sosyoekonomik koşullar, genetik faktörler, Epstein Barr Virüs ve birçok viral enfeksiyon öyküsü, otoimmün hastalıklar ve immüsupresyon sorumlu tutulmaktadır (14).

Hodgkin lenfomanın etyolojisinde rol alan faktörler immünite, enfeksiyöz faktörler ve genetik yatkınlık olarak 3 alt grupta toplanır (15)

Histopatoloji ve Sınıflandırma

Hodgkin Lenfomada, bugün kullanılan WHO sınıflamasının temeli 1963’de yapılmış ve daha sonra 1966’da Rye Konferansında basitleştirilerek modifiye edilen Lukes – Butler sınıflamasından almaktadır (16,17). 1994’de “International Lymphoma Study Group” yeni immunolojik ve moleküler verileri sınıflamaya entegre ederek “Revised European-American Lymphoma” (REAL) sınıflaması geliştirilmiştir (18), “Society for Hematopathology” ve “European Association of Hematopathologists” gruplarının ortak sınıflaması sonucunda ise WHO sınıflaması ortaya çıkmıştır (19).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda WHO sınıflamalarında HL’nin iki alt gruptan oluştuğu kabul edilmiş olup bu iki alt grubun morfolojileri, immünfenotipleri, klinik özellikleri ve davranışları, hücresel zemindeki içerikleri farklılık göstermektedir (Tablo 1) (9).

Tablo 1. Hodgkin lenfoma sınıflaması (9)

1- Klasik Hodgkin Lenfoma
Noduler Sklerozan HL (NS-HL)
Mikst Sellüler Tip HL (MS-HL)
Lenfositten Zengin Tip HL (LR-HL)
Lenfositten Fakir Tip HL (LD-HL)
2- Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

Lenfositten Zengin Tip

Hodgkin lenfomanın en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturur. Genellikle erken evrede tanı konur. Periferik lenf nodundan başlar, mediasten tutulumu nadirdir.

Hodgkin dışı lenfomaya özellikle diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşme riski diğer histopatolojik alt gruplardan daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (20,21).

Nodüler Sklerozan Tip

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Mediasten ve servikal lenf nodu tutulumu sıktır. Daha çok genç bayanlarda görülür. İyi prognozlu histopatolojik grupta yer almaktadır (22,23).

Mikst Sellüler Tip

Gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. Özellikle orta yaşlarda görülür. Daha kötü seyir gösterir (20,21).

Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma

Lenfositten fakir tip HL, Klasik HL'nin %5'inden azını oluşturmaktadır olup, ortalama yaş 37'dir. Çoğunlukla abdominal organlar, retroperitoneal lenf nodları ve kemik iliği tutulur. Hastaların %70'i ileri yaşta tanı alır ve yaklaşık %80'inde B semptomları görülür (9). Histopatolojik alt grupların yaşa göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir (24).

Tablo 2. Hodgkin hastalığında yaş grubuna göre histopatolojik alt grupların dağılımı (24)

Yaş grubu	LR (%)	NS (%)	MS (%)	LD (%)
<10 yaş	14	45	32	0
11-16 yaş	7	78	11	1
≥17 yaş	5	72	17	1

LR: Lenfositten zengin, NS: Nodüler sklerozan, MS: Karışık hücreli, LD: Lenfositten fakir.

Hodgkin Lenfomanın Kliniği

Hodgkin Lenfomada en önemli olan ilk bulgu, yaklaşık %90 hastada lenf bezlerinde büyümedir (25). Lenfadenopatilerin %80'i servikal bölgede yerleşmektedir. Servikal bölgenin tutulumu tek veya iki taraflı görülebilir (16). Lenfadenopati hastaların % 20'sinde diyaframanın altında yer almaktadır (26). Mediastende en çok tutulan bölgeler paratrakeal ve trakeobronşial lenf nodu gruplarıdır. Adolesanlarda mediastinal lenf nodu tutulumu NS tipte daha sık görülür (16).

Hastaların %13'ünde dalak subdiyaframatik olarak tutulan tek yerdir. Hastaların %26'sında laporotomi sırasında doku tutulumu görülmüştür. F-18 FDG PET/BT dalak tutulumunu ayırt etmede HL'de %92 oranında duyarlıdır. Dalak tutulumun sıklığı histolojik tip ile ilişkilidir. MS tipte %59, NS tipte %35, LR tipte %16, LD tipte %83 oranında dalak tutulumu izlenir. Dalağın büyük olarak ele gelmesi dalak tutulumunun bir göstergesi değildir, kesin tanı splenektomi ile konulur. Karaciğer tüm vakaların %2'sinde tutulum gösterir. Karaciğer tutulumunu göstermek için tek metod karaciğer biopsisidir. HL'li hastaların %17'sinde pulmoner hastalık vardır. Pulmoner hastalık mediastinal ve hiler tutulum, plevral efüzyon, mediastinum veya hiler bölgedeki lenfatik obstrüksiyondan kaynaklanabilir. Kemik tutulumu vakaların %2'sini oluşturur. Tipik bulgusu kemik ağrısı ile klinik bulgu verir. Kemik tutulumunun olması kötü prognoz göstergesidir. Semptomatik vakalarda özellikle anemi, lökopeni veya trombositopeni olan vakalarda kemik iliği tutulumu gözlenebilir (24). İleri evre vakalarda ilk bulgu otoimmün trombositopenik purpura (27) veya otoimmün hemolitik anemi (28) olabilir.

Hastalığın başlangıcındaki tutulum bölgelerinin sıklığı Tablo 3'de gösterilmiştir (16).

Tablo 3. Hodgkin Lenfomalı çocuklarda başlangıçtaki tutulum bölge sıklığı (%) (16)

Boyun (servikal, supraklaviküler, oksipital, preauriküler)	76
Mediasten	60
Dalak	26
Aksilla-pektoral	24
Hiler	24
Paraaortik, çölyak, dalak hilusu	22
Akciğer	15
İliak	7
Kemik iliği	5
İnguinal, femoral	5
İnfraklaviküler	5
Perikard	4
Plevra	2
Karaciğer	2

HODGKİN LENFOMA EVRELEMESİ

Ann Arbor evreleme sistemi dünyada yaklaşık olarak 30 senedir kullanılmaktadır (25). HL aynı zamanda klinik bulgulara göre A, B ve E olarak alt evrelere ayrılır. A, asemptomatik hastalığı belirtir. B semptomlarını içerir ve bunlar 3 gün boyunca devam eden 38°C'yi aşan aksiller ateş, gece terlemesi ve son 6 ay içinde % 10'dan fazla kilo kaybı olarak tanımlanır. E

minimal ekstralenfatik hastalığı gösterir. Bu sınıflamanın modifikasyonu Tablo 4'te gösterilmiştir (7).

Tablo 4. Ann Arbor evreleme sınıflamasının Cotswolds modifikasyonu (7)

Evre	Açıklama
I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında iki ve daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (II) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu ve diyaframın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE)
III ₁	Splenik hiler, çölyak veya portal nodları içeren veya içermeyen tutulum
III ₂	Paraaortik, iliak veya mezenterik nodların tutulumu
IV	Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı
A	Semptom yok
B	Altı ayda açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybı Açıklanamayan 38°C üzerinde ateş Gece terlemesi
X	Bulky hastalık Nodal kitlenin ≥ 10 cm olması Mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5 –T6' daki transvers çapına oranının 0.33 den büyük olması
E	Sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu

NON-HODGKİN LENFOMA

Non-Hodgkin Lenfoma lenf nodları ya da lenf nodu dışı lenfatik dokulardan köken alan B veya T hücrelerinin klonal proliferatif hastalığıdır (4). NHL biyolojik davranışlarına göre şu gruplara ayrılmıştır: indolent, agresif, yüksek derecede agresif, lokalize indolent (29).

İndolent Lenfoma

Sıklıkla ileri yaş grubunda görülmekte olup; hastaların %80' inden fazlası tanı anında ileri evrededir. Kemik iliği ve periferik kan tutulumu sıktır. Çoğalma hızı düşüktür. Büyük hücreli lenfomaya dönüşebilir.

Agresif Lenfoma

Tüm yaş gruplarında görülür. Tanı anında hastalığın yaygınlığı değişken olup; yüksek çoğalma hızına sahiptir. Tedavi edilmez ise sağkalım kısadır. Tedaviden sonra %70-80 tam remisyon sağlanır.

Yüksek Dereceli Agresif Lenfomalar:

Sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmekte olup; tanı anında ileri evrededir. Kemik iliği ve periferik kan tutulumu sıktır. Tedavi edilmez ise çok hızlı ilerleme gösterirler. Santral sinir sistemi tutulumu sıktır.

Lokalize İndolent Lenfomalar

Her yaş grubunda görülebilir. Hastalık sınırlı kalma eğilimindedir. Tedavi ile tam remisyon sağlanabilir.

Genellikle, NHL hastalarının gelişmiş tedavi yöntemleri ile tedavi sonrası ortalama 5 yıllık sağkalım süreleri %50-60 olmakla birlikte, relapsların çoğu tedaviden sonra ilk 2 yıl içerisinde gerçekleşmektedir. Relaps riski hem indolent lenfoma, hem de agresif lenfoma tipi için değişik histolojik tipe sahip olan hastalarda daha yüksektir.

En sık NHL tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Erkeklerde biraz daha sık olup; ortalama 60 yaş civarında görülür. Hızlı büyüyen nodal/ekstranodal kitleler şeklinde agresif tümörlerdir. Kombinasyon kemoterapisi ile %60–80 oranında tam remisyon sağlanabilir.

Non-Hodgkin Lenfomanın Epidemiyolojisi

Non-Hodgkin Lenfoma insidansı; coğrafi bölge, yaş, infeksiyöz etkenlere maruz kalma, ırka bağlı faktörler ile değişmektedir (30).

Amerika Birleşik Devletlerinde en sık tanı konulan 5. kanserdir ve tüm malignitlerin %4'ünü oluşturmaktadır (31).

Onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım mekanizmaları kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır. NHL olgularının %90'ında kromozomda translokasyonlar gösterilmiştir. Eşlik eden moleküler düzeyde, kromozomal delesyonlar ve mutasyonlar olsun ya da olmasın, translokasyonlar, onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır (32).

Non-Hodgkin Lenfoma hastalarının büyük bir bölümü servikal veya supraklavikular bölgede bulunan ağrısız lenfadenopati ile başvururlar. Başlangıçta ekstranodal hastalık ile başvuranlar, hastaların %40'nı kadar oluşturmaktadır. Sistemik semptomlar hastaların %25'inden azında görülmektedir (33).

Non-Hodgkin Lenfomanın Evrelemesi ve Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler

Non-Hodgkin Lenfoma evrelemesinde kullanılan sistem, Ann Arbor evreleme sistemi (Tablo 4) hastalığın anatomik yayılımına ve sistemik semptomların varlığına dayanır (34).

Non-Hodgkin Lenfoma'de hastaları risk gruplarına ayırmak ve yüksek veya düşük risk gruplarını tanımlamak; tedavi yaklaşımını belirlemede, tedaviye yönelik çalışmaları tasarlamada ve yorumlamada fayda sağlar. NHL'da tedaviye yanıt oranlarına ve sağ kalıma etki eden çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir (35).

Ann Arbor evreleme sisteminin bazı NHL alt tipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ile birlikte tedavi sonuçlarını öngörmeye yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için 1993'te; hastanın yaşı, hastalığın evresi, performans durumu, tutulan ektranodal bölge lenf nodu sayısı, LDH düzeyleri kullanılarak belirlenen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir. Bu parametrelerden her birine bir puan verilerek kötü prognostik faktör sayısı belirlenir. Bu faktörlerin sayısı arttıkça beş yıllık sağkalım ve tam remisyon oranları düşmektedir (Tablo 5).

Uluslararası Prognostik indeks skoruna göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları; düşük risk grubunda %73, yüksek risk grubunda %26'olarak belirlenmiştir (36).

Uluslararası Prognostik indeks, indolent lenfomalarda da kullanılmakta olup; ancak hastalık biyolojisinde önemli olan başka faktörleri içermemesi nedeni ile ideal bir yöntem değildir. Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi, daha yoğun ve agresif tedavi rejimlerinin uygulanması açısından önem taşımaktadır. Foliküler lenfomaların büyük bölümü ileri evrede ve yaşta olması nedeniyle IPI kullanılarak yapılan risk ayırımı yetersiz kalmaktadır. Buna göre IPI den farklı olarak; performans durumu yerine hemoglobün değeri ve ektranodal bölgeler yerine nodal bölge sayısının kullanıldığı Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) skorlaması geliştirilmiştir (Tablo 6) (37).

Tablo 5. Uluslararası Prognostik indeks (IPI) (36)

Prognostik faktörler		Risk kategorisi	Prognostik faktör
Yaş	>60	Düşük	0-1
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)	Düşük orta	2
Performans durumu	ECOG 2-4	Yüksek orta	3
Serum LDH düzeyi	> Normal	Yüksek	4-5
Extranodal tutulum	>1		

Her bir parametre bir puan kabul edilir.

0-1 = düşük risk, 2= düşük-orta risk, 3= orta-yüksek risk, 4- 5 =yüksek risk

Tablo 6. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (37)

Prognostik faktörler		Risk kategorisi	Prognostik faktör
Yaş	>60	Düşük	0-1
Ann-Arbor Evresi	III-IV	Orta	2
Hemoglobin düzeyi	<12mg/dl	Yüksek	>2
Serum LDH düzeyi	>Normal		
Nodal bölge sayısı	>4		

LENFOMADA GÖRÜNTÜLEME PRENSİPLERİ

Hodgkin hastalığı için, tanı anındaki tümör hücre tipi ve evre, hastanın prognozunu ve tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önemli rolü vardır (38). Hastalık yaygınlığının, relapsız veya tüm yaşam süresini etkileyen en önemli faktör olup ; tedavi öncesi doğru evreleme, uygun tedavi için temel unsuru oluşturmaktadır (39) .

Lenfomada başarılı tedavi sağlanabilmesi için öncelikle hastalığın anatomik yayılımının doğru belirlenmesi ve ardından etkin takibi gerekir. Evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, kemosenitiviteyi ve hastalığın takibi sırasında oluşabilecek nükslerin belirlenmesinde görüntüleme yöntemlerinden yararlanabilir (40).

Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

Hem hastalığın evrelemelerinde hem de takibinde ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi anatomik görüntüleme yöntemleri vazgeçilmez öneme sahiptir (5).

1- USG'nin yeri Lenfomada kısıtlıdır. Servikal, aksiller ve inguinal bölgeler gibi yüzeysel alanların değerlendirilmesi ile biyopsiye yol göstermede kullanılır (5).

2- BT ya da MR lenfoma hastalarının değerlendirilmesi ve evrelemesi için kullanılan ilk görüntüleme yöntemleri olmakta birlikte, hastalık tutulumunu anatomik olarak gösterilebilirler. Bu yöntemler ile tümöral yayılımı tanımlamada lenf nodu boyutu kullanılır. Genelde 1 cm'den büyük lenf nodu varlığı (anatomik lokalizasyona da bağlı olarak), hastalık tutulumu açısından şüpheli olup; normal boyutta olan lenf nodlarının malignite olasılığı gibi,

büyümüş lenf nodları varlığında enfeksiyon olasılığı da mevcuttur. Aynı zamanda karaciğer, dalak ve kemik iliği tutulumları da konvansiyonel yöntemlerle tespit edilemeyebilir (41).

Bilgisayarlı Tomografi lenfoma değerlendirilmesinde en sık kullanılan anatomik görüntüleme yöntemidir. İntraabdominal ve pelvik nodların saptanmasında BT'nin duyarlılığı %68-100 ve yanlış pozitif oranı ise %0-25 arasında bildirilmiştir (42,43).

3-MR, parankim ve kemik dokusu değerlendirmede, yüksek uzaysal rezolüsyon ve mükemmel yumuşak doku kontrastına sahip olduğu için, ideal görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MR yaygın kemik iliği tutulumunu değerlendirmede tercih edilen görüntüleme yöntemi olup, özellikle vertebralardaki fokal lezyonlarda, duyarlılığı daha yüksektir. NHL'da kemik iliği tutulumu yaygın olup ve bazen bilateral iliak kanat biyopsisi ile bile tespit edilmesi zor olabilir (44).

Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Galyum-67 sintigrafisi: Lenfoma görüntülemede kullanılan Galyum-67'in bir çok sınırlamaları vardır. Galyum-67 çalışmasının tamamlanması birkaç gün sürer. İkinci olarak tümör-zemin aktivite oranı, PET'de galyuma göre daha fazla olmaktadır (42).

Galyum-67 torakal görüntüleme için yeterlidir, ancak abdominal değerlendirmede karaciğer ve barsaklardaki fizyolojik aktivite tutulumu nedeni ile sensitivitesi oldukça düşer (45).

Üçüncü olarak Galyum-67 çalışması, düşük anatomik ve uzaysal rezolüsyonuna bağlı olarak FDG-PET ile kıyslandığında, küçük lezyonları saptamada yetersiz kalmaktadır (42, 46).

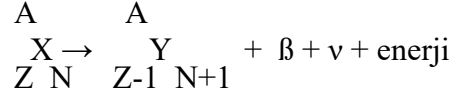
Galyum-67'nin, lenfoma tutulumunun belirlenmesindeki duyarlılığı, lezyonun boyutu, hücre tipi ve lokalizasyonu ile ilişki göstermekte olup, Orta ve yüksek dereceli NHL tanılı hastalarda duyarlılık yüksekken (%75-100); düşük dereceli lenfomalarda duyarlılığı tutulum yerine bağlı olarak %32-56 arasında değişmektedir (47).

FDG PET/BT Görüntüleme

Pozitron Emisyon Tomografisi birçok malign hastalığın tanı, evreleme ve takibinde; fonksiyonel ve non invaziv bir görüntüleme yöntemi olup; pozitron yayan radyonüklidler ile işaretlenmiş glukoz, aminoasit, H₂O gibi bileşiklerin in vivo olarak dağılımlarının görüntülenmesi esasına dayanmaktadır (48).

Pozitron Emisyon Tomografisi, yok olma (anihilasyon) fotonu ışınması prensibine dayanan bir nükleer tıp görüntüleme yöntemi olup; çekirdeğinde proton fazlalığı olan

izotoplar, kararlı hale gelebilmek için β^+ (pozitron) yayması ve bunun dedeksiyon (tespiti) esasına dayanır.



Hastaya pozitron yayımı yapan radyoizotoplar enjekte edildiği zaman, vücut içerisinde bulunan elektronlar ile bu pozitronlar etkileşime girerek birbirine zıt yönde eşdeğer enerjiye sahip (511 KeV) iki anihilasyon fotonu oluşur. Bu fotonlar dedekte edilerek kaynak organ görüntüsü elde edilir.

Malignensi kavramındaki glikoz metabolizmasının önemi, kanser biyolojisinin anlaşılmasına önemli bir temel oluşturmuştur.

Beyin, kalp ve visseral organlarda, glikoz metabolizması kan akımı ile yakından ilişkili olup, bazı malignensilerde bu akım bozulması ile birlikte tümöral glikoz metabolizmasında çevre dokuya oranla artış göstermektedir. Glikozun hücrelere girişi, glikoz transport proteini (GLUT) kullanarak, kolaylaştırılmış transport ile gerçekleşir. Tüm dokularda, tümörler dahil insülininden bağımsız olarak çalışan GLUT1 bulunmaktadır (49).

Glukoz analogu olan 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) bir radyoaktif (F-18, yarı ömrü 110 dakika) olup; tümör hücreleri tarafından GLUT aracılığıyla hücre içine alınır. Hexokinase enzimi ile d-glukoza fosforile olur ve hücrede FDG-6 PO₄ olarak tutulur. Bundan sonra FDG- 6-fosfat, glukoz-6-fosfat izomeraz için substrat olmadığı için daha fazla metabolize olamaz. Glukozun aksine glikolizisin diğer basamaklarına devam edemez. Malign hücrelerde FDG-6 –fosfat, glukoz-6-fosfataz düşük düzeyde olduğundan defosforilize edilemediği için tümör dokusunda birikerek görüntülemeye izin verir. Malign hücrelerde artmış glukoz GLUT ekspresyonu ve heksokinaz aktivitesi artmış olup, FDG uptake'ine neden olmaktadır (50).

Pozitron Emisyon Tomografisi görüntülerinde radyofarmasötik tutulumunu derecesini ifade eden ve FDG konsantrasyonunun semi-kantitatif, yaklaşık bir değeri olan standardize edilmiş tutulum değeri (SUV) kullanılmaktadır (49).

$$SUV = \frac{\text{Seçilen alandaki ortalama aktivite (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz(mCi)/Vücut ağırlığı (kg)}}$$

SUV hesaplamada değişik yöntemler mevcuttur. SUV_{mean}, lezyonun konturlarını içine alan ROI (Region Of Interest) alanındaki pixellerdeki SUV'ların hesaplanan ortalama

değerdir. SUVmax lezyonda en yüksek pixel değeridir. Gürültüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değer in altında hesaplanmakta birlikte kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değer olmaktadır (51).

Fluoro-2-deoxy-D-glucose- Pozitron Emisyon Tomografisi görüntülemenin, lenfoma hastalarının yönetiminde önemli role sahip olduğu belirlenmiştir (52). Anormal lenf nodlarının gösterilmesinde duyarlılığı oldukça yüksek bir yöntemdir (39).

Yapılan çalışmalarda FDG-PET'in tutulum yerlerini saptamadaki duyarlılığı %62-100 arasındadır. Ancak bu çalışmalar oldukça heterojen gruplarda yapılmıştır (53) .

Buna rağmen FDG PET'in lenf nodlarını saptamada BT'ye kıyasla daha güvenilir olduğu kanıtlamıştır (54).

Ekstranodal organ tutulumu (dalak, karaciğer ve kemik iliği), izole nodal hastalıkla kıyaslandığında kötü prognoz göstergesi olup, PET görüntülemeye BT'ye kıyasla %57 daha fazla ekstranodal hastalık tespit edildiği belirlenmiştir (55).

Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumu evre IV hastalık anlamına gelir ve daha kötü prognozlu gösterir. Yeni tanı HL hastalarının %5-15'inde (ortalama %10), NHL hastalarının ise %19-83'ünde (ortalama %25) tanı anında kemik iliği infiltrasyonu mevcuttur (56).

Kemik iliğinde karaciğerden daha fazla FDG tutulumu, yaygın kemik iliği infiltrasyonu durumunda gözlenmiştir. Lenfomalarda PET/BT diğer endikasyonları: Rekürrensi değerlendirme (yeniden evreleme); Tedavi cevabını değerlendirme ve prognoz tahmini; Skar-rezidüel tümör ayırımının yapılması (55).

YÖNTEM VE GEREÇLER

ÇALIŞMA PLANI VE HASTALAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezine Temmuz 2009 ve Aralık 2015 tarihleri arasında müracaat etmiş, histopatolojik olarak lenfoma tanısı almış ve PET/BT taraması yapılan, 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniği'nde takip edilmiş olup; hastaların kemik iliği biyopsisi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri ve histopatolojik değerlendirme sonuçları kaydedilmiştir. Hastalar patolojik olarak lenfoma tanısı aldıktan sonra, ilk evreleme amacıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çekilmiş olan PET/BT görüntüleri ve raporları retrospektif olarak incelendi.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 15.07.2015 tarih, 16 no.lu karar numarası ve 2015/144 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı (Ek 1).

Araştırmaya Alınma Kriterleri

- 1- Patolojik olarak Hodgkin ve Non Hodgkin lenfoma tanısı almış olması,
- 2- Temmuz 2009 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Primer evreleme amacıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında PET/BT çekilmiş olması.
- 3- Kemik iliği biyopsisinin Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş ve yeterli bulunmuş olması .

Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları yaş, cinsiyet, B semptomlarının varlığı, tanı ve laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. PET/BT bulguları kullanılarak Ann Arbor sistemi ile evrelendirilmiştir. Hastaların IPI prognostik risk skoru hesaplanmıştır.

Hastaların rutin kemik iliği patoloji raporları ve mevcut ise primer tanı aldıkları doku patoloji raporları incelenmiştir. Lenfoma alt grupları not edilmiştir ve hastalıklarının son durumları da dosyalar gözden geçirilerek not edilmiştir.

Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1- Non Hodgkin lenfoma ön tanısıyla PET/BT görüntülemesi yapılmış, fakat patoloji sonucu benîgn hastalık gelen hastalar.

2- Temmuz 2009 ile Aralık 2015 tarihleri arasında 2 kez veya çok PET/BT taraması yapılan fakat ilk tarama öncesinde tedavi alan hastalar.

Çalışmada, tüm olgularda;

1- PET/BT görüntülemesindeki kemik iliği ile mediasten, karaciğer ve dalak arasındaki indeks,

2- PET/BT görüntülemesindeki mediasten, karaciğer indeksi ve dalak/karaciğer oranı ile klinik evre, IPI skoru ve sonuç arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmada HL ve NHL hastalarda evreleme amacı ile yapılan PET/BT görüntülemesinde kemik iliği FDG tutulumu ile biyopsi sonuçları ele alarak karaciğer, mediasten değeri belirlendi ve bu değerlerin hastalığın prognozunu öngörmedeki yeri araştırıldı.

Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesinde kemik iliği tutulumu saptanan hastalarda en yüksek patolojik SUVmax ve SUVmean değeri, istatistiksel değerlendirmeye esas olacak değerler olarak belirlendi.

İndeks değerleri oluşturulurken FDG PET/BT görüntülemesinde elde edilen indeks modelleri ile ilgili çok sayıda literatür değerlendirilerek modelleme çalışması yapıldı .

PET/BT'de kemik iliğine ait odağın (iliak kanadın posterior bölgesi) SUVmax ve SUVmean değeri ve ardından PET/BT görüntülerinde mediasten, karaciğer ve dalak bölgelerinde SUVmax ve SUVmean değerleri hesaplandı. başlangıç PET/BT görüntülemesinde belirlenen primer odak (iliak kanadın posterior bölgesi) SUVmax değerleri mediasten, karaciğer SUVmean değerlerine oranlanarak aşağıda sıralanan indeksler hesaplandı:

Karaciğer İndeksi = Kemik iliği SUV_{max}/ Karaciğer SUV_{mean}

Mediasten İndeksi = Kemik iliği SUV_{max}/ Mediasten SUV_{mean}

PET/BT görüntülemelerine göre hastalar Ann Arbor evreleme sistemine göre evrelendi ve PET/BT görüntülerindeki kemik iliği ile mediasten, karaciğer indeksleri arasındaki ilişki tüm IPI skoru ile ilişkileri incelendi.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Çalışmamızda hastaların PET/BT görüntülemesi, Anabilim Dalı'mızdaki PET/BT cihazı (G.E. Discovery STE) ile yapıldı. Hastalardan PET/BT taramasından en az 4 saat öncesine kadar aç kalmaları istenildi. İşlem öncesi tüm hastaların kan glikoz değerleri glikometre ile ölçüldü. Kan glikoz değeri 180 mg/dl'nin altındaki hastalara, 0.2 mci/kg FDG intravenöz yoldan enjekte edildikten sonra radyofarmasötik maddenin biyodağılımının tamamlanması ve ideal tutulumunun oluşması için hastalar rahat ve sakin bir ortamda, hareket etmemesi tavsiye edilerek 60 dakika bekletildi. Bekleme süresi sonunda hastaların mesaneleri boşaltıldıktan sonra sırtüstü pozisyonda PET/BT tarayıcı yatağına yatırılıp, entegre PET/BT kamerada, verteksten uyluk üst kısmına kadar, yaklaşık 30 dakika süreli 3D modunda emisyon ve transmisyon görüntüleme yapıldı. Çekim kapsamına giren bölgelerin koronal, transaksiyel ve sagittal düzlemlerde 0,6 cm kalınlıkta ardışık kesitleri oluşturuldu.

Görünüm olarak anormal olduğu düşünülen tüm FDG birikimlerinde iş istasyonu bilgisayarından PET Rewiev görüntüleme programı kullanılarak SUV değerleri saptandı.

PET/BT değerlendirmesinde Maximum İntensity projection (MIP) görüntülerinden görsel olarak aksiyel iskelette FDG tutulum paterni kemik iliği tutulumu açısından değerlendirildi. Aksiyel iskelette normal FDG dağılımından daha yoğun olmak üzere diffüz veya fokal hipermetabolik görünüm kemik iliği tutulumu lehine yorumlandı.. Ayrıca kemik iliği (iliak kanat posterior bölge) , mediasten, karaciğer ve dalak bölgelerinde elde edilen görüntüler, en aktif gözükten alan üzerine ilgi alanları (ROI) çizilerek , maksimum standart uptake (SUV_{max}) değerleri hesaplandı.

Mediastenden SUV değeri alınırken PET/BT füzyon imajlarının katkısıyla yumuşak doku aktivitesi dışlandı. ROI aort kökü düzeyindeki kan havuzuna çizildi. Karaciğer ve dalak SUV alırken homojen olduğu alanlar vizüalize edilerek en optimal alanlara ROI çizilerek standardizasyon sağlandı.. Mediasten, karaciğer ve dalak ROI'leri tüm hastalara, her organ için aynı boyutta çizildi.

PET/BT görüntülerinde hastaların nodal ve ektranodal tutulum istasyonları ve sayısı (4 ün altı veya üzeri) belirlendi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar ortalama, standart sapma ve yüzde (%) olarak tanımlanmıştır. Nicel değişkenlerde normal dağılıma uygunluğu tek örnekleri Kolmogorou Smirnou testi ve Spearman analizi ile incelendi. Nicel karşılaştırılmasında verilerin dağılımı normal olmadığından Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bütün analizlerde $p < 0.05$ olduğu durumlarda fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın 32'si kadın, 36'si erkek; yaş ortalaması 50 ± 20 (7-90) idi. Çalışmaya toplam 68 lenfoma (NHL 46, HL 22) hastası alınmıştır. NHL tanılı hasta grubu 8 farklı alt gruptan oluşmaktaydı; 29 hasta diffüz büyük B hücreli, 6 Burkitt lenfoma, 3 T hücreli, 4 mantle hücreli lenfoma, 2 foliküler lenfoma, 1 marjinal zon, 1 Low grade B hücreli lenfoma yer almaktadır. HL'li olguların 7'si mikst, 8'i nodüler sklerozan, 3'u lenfositten zengin, 5 hasta da sınıflanmamış grupta yer almaktadır. Hastaların histopatolojik alttürlerine göre dağılımları ile demografik verilerine ait bilgiler Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hastaların demografik verileri ve tanısal histopatolojik alttürleri

Yaş (n=68) (ortalama±standart sapma) (min-max)	50±20 (7-90)
Cinsiyet	
Kadın (n)	32
Erkek (n)	36
Histopatolojik alttür	
NHL	
Diffüz Büyük B hücreli lenfomalar	29
Burkitt lenfoma	6
Mantle hücreli lenfoma	4
T Hücreli lenfoma	3
Foliküler lenfoma	2
Low grade B hücreli lenfoma	1
Marjinal zon	1
HL	
Nodüler sklerozan HL	8
Mikst sellüler lenfoma	7
Lenfositten zengin lenfoma	2
Sınıflanmamış HL	5

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma.

Hodgkin lenfoma ve Non Hodgkin lenfoma hastalarının evrelerine göre dağılımları Tablo 8’de verilmektedir.

Tablo 8. Hodgkin lenfoma ve Non Hodgkin lenfoma hastalarının evrelere göre dağılımları

	HL%	NHL%	Total
Evre I	0 (%0)	1 (% 2)	1 (%1.5)
Evre II	5 (%23)	4 (%9)	9 (%13)
Evre III	12 (%54.5)	20 (%43)	32 (%47)
Evre IV	4 (%18)	21 (% 46)	25 (% 37)
Evrelenmemiş	1 (%4.5)	0 (%0)	1 (%1.5)
Toplam	22 (%100)	46 (%100)	68 (%100)

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma.

Araştırmamızda 68 hastadan 33’ünde kemik iliği ve 35’ inde ise lenf nodu biyopsisi alınmıştır. 33 kemik iliği biyopsi yapılan hastanın 28’inde kemik iliğinde lenfoma tutulumu izlenmiştir.33 kemik iliği biyopsisi yapılan hastada, olguların demografik, laboratuvar özellikleri ve PET bulguları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Kemik iliği biyopsi yapılan hastalarda olguların demografik, laboratuvar özellikleri ve PET bulguları

	Kemik iliği biyopsisi pozitif	Kemik iliği biyopsisi negatif	p
Olgu sayısı	28	5	AD
Yaş	51±18	46±22.7	AD
Cinsiyet Erkek/Kadın	14/14	4/1	AD
Hb (mg/dl)	10.5±1.9	8.9±5.6	AD
LDH (U/L)	423±383	220±164	AD
Dalak /Karaciğer	1.6 ±0.96	1.21 ±0.32	AD
Karaciğer indeksi	2.18±1.29	2.14 ±1.09	AD
Mediasten indeksi	5.48±5.14	5.08 ±2.35	AD
Kemik İliği suv mean	2.81 ±1.83	2.5 ±1.29	AD
B.G aort SUV mean	1.25±0.26	1.16±0.25	AD
HL	4	3	p< 0.05
NHL	24	2	p< 0.05

AD: Anlamli değil, Hb:Hemoglobin, LDH: Laktat dehidrogenaz, SUVmean: Ortalama standart tutulum değeri, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma, B.G:Back Ground.

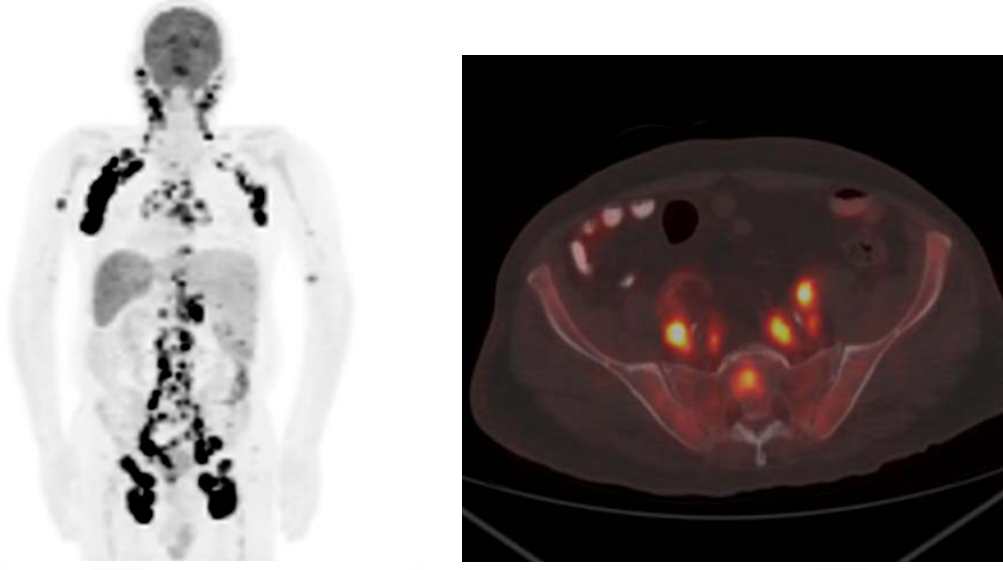
. Kemik iliği tutulumu gösteren hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri lenfoma grubuna göre ayrılarak Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kemik iliği F18-FDG tutulum gösteren hastalarda lenfoma grubuna göre olguların demografik, laboratuvar ve PET bulguları.

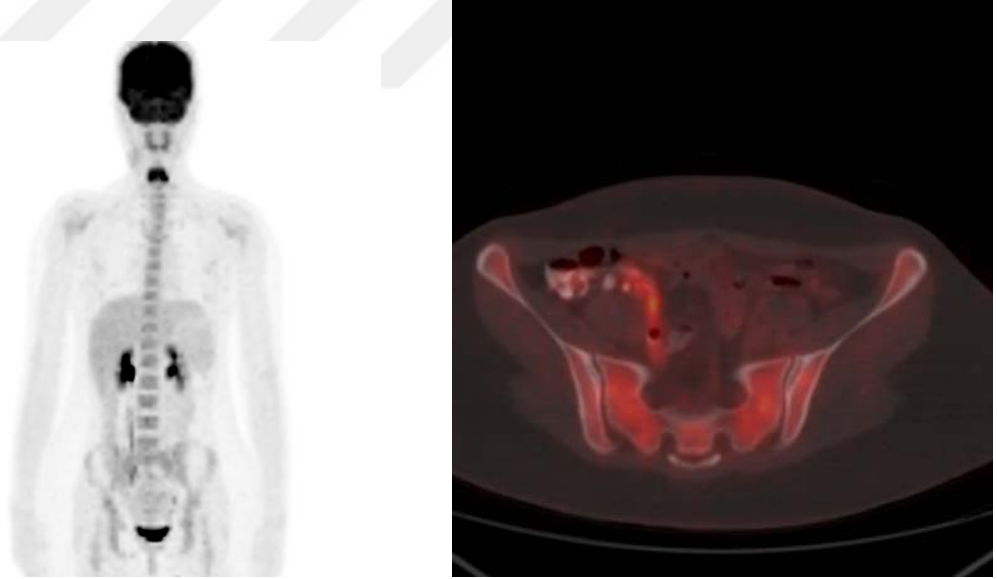
	HL	NHL	p
Olgu sayısı	13	19	AD
Yaş	42±18	54±19.6	0.01
Cinsiyet Erkek/Kadın	3/4	13/13	AD
Hb (mg/dl)	11.3±3.3	11.5±4.7	AD
LDH (U/L)	276±125	449±335	0.01
FDG Kİ tutulum var(diffuz)	8	16	0.14
FDG Kİ tutulum var(fokal)	5	3	0.06
BackGround aort SUV mean	1.26±0.25	1.16±0.31	AD
Dalak /Karaciğer	1.13 ± 0.56	1.47 ± 1.04	AD
Karaciğer indeks	1.76 ±0.70	1.94 ± 1.15	AD
Mediasten indeks	3.62 ±2.08	4.93±4.34	AD
Kemik iliği Pozitif/Negatif sonucu	4/3	24/2	P< 0.05

AD: Anlamli değil, **Hb:**Hemoglobin, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **FDG:** Fluoro-2-deoxy-D-glukoz, **K.İ:** Kemik İliği.

Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi yöntemiyle 68 hastadan 32’sinde kemik iliğinde FDG tutulum artışı gözlenmiştir. 36 hastada PET-BT’de kemik iliği tutulumu gözlenmemiştir. PET-BTde kemik iliği tutulum paternine göre diffüz ve fokal olarak incelendiğinde biyopsi ile tutulumun olduğu vakaların 24’ sinde (%75) diffüz, 8’sinde (%25) ise fokal tutulum vardı (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı olan hastaya evreleme amacıyla uygulanan PET/BT görüntüsü (sol) ve aynı hastanın fokal bilateral eksternal iliak kemik tutulumu (sağ).



Şekil 2. Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı olan hastada PET/BT görüntüsünde koronal kesitinde diffüz kemik iliği tutulumu görülmektedir (sol) ve aynı hastanın transaksiyel kesitte bilateral eksternal iliak kemik tutulumu (sağ).

Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi kemik iliği tutulum paternine göre özellikler Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. PET-BTde kemik iliği tutulum paternine göre olguların dağılımı

	Diffüz (n,%)	Fokal (n,%)	Toplam (n)
HL	8 , %61.5	5 , %38.5	13
NHL	16 , %84	3 , %16	19
Toplam	24 , %75	8 , %25	32

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma.

Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi’de kemik iliğinde fokal ve diffüz tutulum paternine göre laboratuvar verileri karşılaştırıldığında diffüz tutulum olanlarda Hb değeri daha düşük olma eğilimindeydi ($p<0.05$). Fokal tutulumu olanlarda ise LDH değeri daha yüksek olma eğilimindeydi ($p>0.05$) (Tablo12).

Tablo 12. PET-BT’de kemik iliğinde fokal ve diffüz tutulum paternine göre laboratuvar verileri karşılaştırma sonuçları

	Diffüz Tutulum	Fokal Tutulum	p
Cinsiyet(K/E)	13 / 11	2 / 6	AD
Yaş	49±19	47 ±23	AD
HL/ NHL	8 / 16	5 / 3	0.08
Hb(gr/dl)	10.12±1.56	11.08 ±1.79	0.01
LDH(U/L)	454 ± 403	376 ±169	0.58

AD: Anlamlı değil, **Hb:**Hemoglobin, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **NHL:** Non-Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma.

Kemik iliği F18-FDG tutulumu gösteren 32 hastada, Tablo 13’de gruplar arasında kemik tutulumu, Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Dalak/K.C SUV, B.Gron d aort SUV mean, Mediasten indeks değerleri sunulmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastalardaki PET/BT bulguları

Bulgular	Kemik iliği tutulumu			p
	Diffüz	Fokal	Neg	
Yaş	49±19	47 ±23	52±20	AD
Cinsiyet Erkek/Kadın	13 / 11	2 / 6	17/19	AD
Hb(gr/dl)	10.12±1.56	11.08 ±1.79	12.4±5.5	0.01
LDH (u/l)	454 ± 403	376 ±169	357 ± 223	0.58
Dalak /Karaciğer	1.55 ±1.08	1.12 ±0.39	1.28 ±0.88	0.15
Karaciğer indeksi	2.58 ± 1.19	1.64 ± 0.77	1.47 ±0.65	<0.001
Medyasten indeksi	5.76 ± 5.39	3.89 ± 2.43	3.81 ± 2.3	0.36
Kemik iliği suv mean	3.2 ±1.9	2.13 ± 0.45	1.78 ± 0.4	<0.001
B.G aort SUV mean	1.1 ± 0.28	1.2 ± 0.21	1.25 ± 0.3	0.1
NHL	16	3	27	AD
HL	8	5	9	AD

AD: Anlamli değil, **Hb:** Hemogloblin, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **SUVmean:** Ortalama standart tutulum değeri, **NHL:** Non-Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma, **B.G:**BackGround.

Kİ SUV mean, K.C indeksi ve Hb değeri kemik iliği tutulumunu saptama yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır.

KİB pozitif- PET negatif 11 ve KİB negatif- PET negatif 3 olgunun yaş, cinsiyet ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılma sonuçları Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. KİB pozitif- PET negatif ve KİB negatif- PET negatif olguların karşılaştırılması

	KİB Pos PET Neg	KİB Neg PET Neg	p
Yaş	54.4 ± 18.4	34.3 ± 22.8	AD
Cinsiyet E/K	6/5	0/3	<0.05
NHL	11	1	<0.05
HL	0	2	<0.05
Hb (mg/dl)	11.17 ± 2.20	6.83 ± 6.90	AD
LDH (U/L)	361 ± 232	256 ± 222	AD

AD: Anlamli değil, **Hb:** Hemogloblin, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **NHL:** Non-Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma, **E:** Erkek, **K:** Kadın, **Pos:** Pozitif, **Neg:** Negatif, **KİB:** Kemik İliği Biopsisi

KİB negatif- PET pozitif 2 ve KİB pozitif -PET pozitif 17 olgunun yaş, cinsiyet ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılma sonuçları Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Olguların karşılaştırılması KİB negatif- PET pozitif ve KİB pozitif -PET pozitif

	KİB Pos	PET Pos	KİB Neg	PET Pos	p
Yaş	63.5±3.54		48.9±18		AD
Cinsiyet E/K	8/9		1/1		AD
NHL	13		1		AD
HL	4		1		AD
Hb (mg/dl)	10.1±1.66		12±0.56		> 0.05
LDH (U/L)	463 ±457		166.5±12		<0.05

AD: Anlamli değil, **Hb:**Hemoglobin, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **NHL:** Non-Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma, **Pos:** Pozitif, **Neg :**Negatif, **KİB:** Kemik İliği Biopsisi

Spearman analizine göre; biyopsi öncesinde yapılan başlangıç PET/BT görüntülemesinde; kemik iliği uptaki; karaciğer indeksi (p=0.001) ve Hb değeri ile (p=0.015) anlamlı ilişki izlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Biyopsi öncesinde yapılan başlangıç PET/BT’de hesaplanan karaciğer ve Hb değeri ile ilişkisi

	Karaciğer indeksi	Hb değeri
Kemik iliği uptake	r=0.381 P=0.001*	r=0.294 p=0.015*

*Spearman’s Rho Korelasyon analizine göre anlamlı, **Hb:** Hemoglobin.

Aynı analizine göre; biyopsi sonucuna göre lenfoma alt tipi’ile (HL ve NHL) yaş , Ann Arbor evreleme sistemi ve LDH değerleri ile anlamlı ilişki izlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Biyopsi sonucuna göre lenfoma alt tipi’ile, yaş, Ann Arbor evreleme sistemi ve LDH değeri ile ilişkisi

	Yaş	Ann Arbor evreleme	LDH
Lenfoma alt tipi	r=0.304 p=0.012*	r=0.295 p=0.015*	r=0.305 p=0.011*

*Spearman’s Rho Korelasyon analizine göre anlamlı, **LDH:** Laktat dehidrogenaz.

Biyopsi öncesinde yapılan başlangıç PET/BT’de hesaplanan Kemik iliği Suv max (p=0.020), karaciğer Suv max (p=0.05) , karaciğer Suv mean (p=0.028), mediasten indeksi (p=0.001), yaş (p=0.01) ve Hb (p=0.002) değerleri dalak/karaciğer oranı ile anlamlı olarak ilişkili idi (Tablo 18).

Tablo 18. Kemik iliği SUV, karaciğer SUV, mediasten indeksi, yaş ve Hb değerleri ile dalak/karaciğer oranı ile ilişkisi

	yaş	Karaciğer SUV max	Karaciğer SUV mean	Mediasten indeksi	Kemik iliği SUV	Hb
dalak/karaciğer	r=0.311 P=0.01*	r=-0.339 P=0.005*	r=-0.266 P=0.03*	r=0.311 P=0.001*	r=0.282 P=0.02*	r=-0.37 P=0.002*

*Spearman’s Rho Korelasyon analizine göre anlamlı, **SUVmax**: Maksimum standart tutulum değeri, **SUVmean**: Ortalama standart tutulum değeri, **Hb**: Hemoglobin.

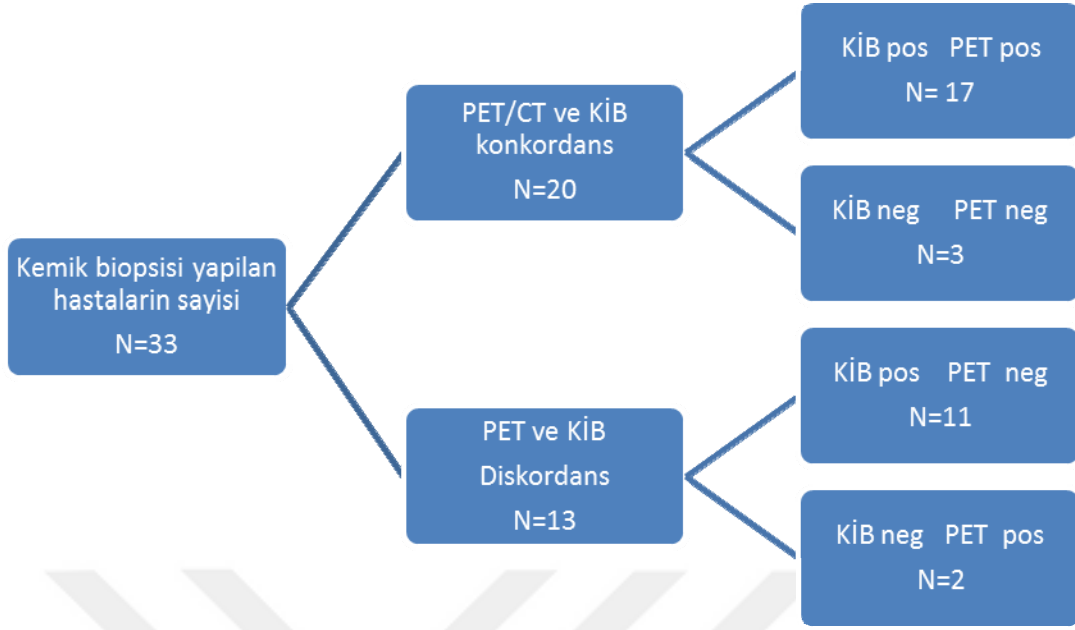
PET/BT görüntüleri kullanılarak elde edilen Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Dalak SUV değerleri biyopsi altın standart alınarak ve biyopsi sonucuna göre (HL ve NHL) Spearman’s analizi ile incelenmiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Kİ SUV, KC indeksi, Dalak SUV değerleri biyopsi sonucuna göre lenfoma alt tipi ile ilişkisi

	Karaciğer indeksi	Dalak SUVmax	Kemik iliği SUV max
Lenfoma alt tipi	r=-0.07 P=0.1	r=0.05 P=0.1	r=-0.174 P=0.15

SUVmax: Maksimum standart tutulum değeri, **SUVmean**: Ortalama standart tutulum değeri

Çalışmamızda PET/BT ve Kemik iliği biyopsisi karşılaştırıldığında her iki yöntemin konkordansı (%61) ve diskordansı (%39) saptandı (Şekil 3).



Pos: Pozitif, **Neg:** Negatif, **KİB:** Kemik İliği Biopsisi

Şekil 3. Kemik iliği biyopsi ile PET/CT arasında konkordans ve diskordans ilişkisi

Çalışmadaki biyopsi yapılan 33 hastada kemik iliği biyopsisi ile PET/CT sonuçları kullanılarak; gerçek pozitif 17 hasta, yanlış pozitif 2 hasta, gerçek negatif 3 hasta ve yanlış negatif 11 hasta olarak gruplandırılmıştır. Bu bulguları kullanarak Negatif Prediktif Değer %21 ve Pozitif Prediktif Değer %37 hesaplandı.

TARTIŞMA

Lenfomalar, çoğunlukla lenf nodlarından kaynaklanan lenfositlerin anormal proliferasyonu ile karakterize olup; biyoloji, tedavi ve prognoz bakımından heterojen hematolojik bir hastalık grubudur. Farklı morfolojik yapıları ile iki majör tip belirlenmiştir: Hodgkin Lenfoma (HL) ve non-Hodgkin Lenfoma (NHL) (7). FDG-PET görüntülemenin, lenfoma hastalarının yönetiminde önemli role sahip olduğu belirlenmiştir (52).

Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme, lenfoma hastalarının evrelemede, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve hastaların takibinde yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip bir görüntüleme yöntemidir (57-59). Çalışmamızda lenfoma tanılı hastalarda kemik iliği biyopsisi yerine alternatif olarak ilk aşamada PET/BT yöntemi ile kemik iliği tutulumunun varlığı değerlendirildi.

Çalışmamızda lenfoma tanılı olan ve kemik iliği biyopsi yapılan 33 hastanın 28'inde kemik iliği biyopsisinde lenfoma tutulumu görülmüştür. 33 kemik iliği biyopsisi yapılan hastaların demografik, laboratuvar özellikleri ve PET bulguları Tablo 9'da gösterilmiştir. Biyopsi sonucu pozitif olan hastaların 24'ü NHL ve 4'ü HL tanısına sahiptir (%86'sı NHL ve %14'ü HL'dır). Kemik iliği biyopsisinde histolojik alt tipe göre hastaların yaklaşık %50 ile %80'i düşük dereceli NHL, %25 ile %40'ı yüksek dereceli NHL ve %5 ile %14'ü HL bulunmuştur (60).

Lenfomaların evrelemede önemli bir yer alan kemik iliği biyopsisi küçük bir alanın incelenmesine dayanan invaziv bir yöntemdir. Kemik iliği biyopsi HL ve NHL'da rutin evrelemenin önemli bir parçasıdır. Kemik iliği tutulumunun varlığı lenfomanın ileri evre hastalığı olduğunu gösterir ve tedavi ve prognozunda da etkili olabilir.

Fluoro-2-deoxy-D-glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi lenfoma histolojik tipine bağlı olarak kemik iliği infiltrasyonu değerlendirilmesi için önemli bir değişken duyarlılık göstermektedir. literatürde PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermedeki rolü ve önemi konusunda yayımlanan çalışmalarda histopatolojik değerlendirme altın standart olarak alınmamış olup; onun yerine kemik iliğinde izlenen artmış 18F-FDG tutulumun tedavi ile kaybolması altın standart olarak kabul edilmiştir. David Fuster ve ark. 106 HL ve NHL hastası ile yaptıkları çalışmalarında biyopsiyi, tedavi cevabı ile birlikte altın standart olarak kabul etmişler ve PET/BT'yi biyopsiden daha duyarlı bulmuşlardır (PET/BT duyarlılık %86, biyopsi %57) (61).

18F-FDG'nin hassasiyeti HL için çok iyi olmakla birlikte bizim çalışmamızda bu sonuca ulaşılamamıştır. Çalışmamızda HL'lı olgularda az sayıda kemik iliği tutulumu izlenmiştir. Daha fazla sayıda ve kemik iliği tutulumu çeşitli düzeylerde olan hasta grubunda çalışılması uygun olacaktır. Tersine, toplam duyarlılık NHL'lı olguda ılımlı idi. Genel olarak, NHL olgularda kemik iliği tutulumu oranları HL ile karşılaştırıldığında, NHL'da yüksek olduğu gözlendi. Çalışmamız NHL hastalığının tespiti için 18F-FDG PET'in, lenfoma histolojik tipine bağlı olarak kemik iliği tutulum çok iyi olduğunu gösterdi. Bu durum, muhtemelen bu tümörlerin geniş kemik iliği tutulumu nedeniyle yüksek metabolik aktivitesine bağlıdır. Aksine, daha yavaş seyirli histolojik alt tipteki NHL'larda kemik iliği 18F-FDG tutulumu daha düşük metabolik aktivite ile tespit edildi. Bu vakalarda çoğunlukla kemik iliği tutulumu sınırlı olabilir.

18F-FDG PET/BT'de fokal kemik iliği tutulumu izlenen vakaların özellikle ayrıntılı kemik iliği biyopsisinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu konuda standart referans yöntemlerin geliştirilmesi için geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

18F-FDG PET/BT'de kemik iliği için negatif bir sonuç elde edilmesi kemik iliğinin tutulumu olmadığı anlamına gelmemektedir. Özellikle bu hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Ancak kemik iliği biyopsisi tek başına tam olarak kemik iliğini değerlendirmek için yeterli değildir. Her hlkrda lenfomada evreleme için kemik iliği biyopsisi ihtiyacı olup olmadığı araştırmacılar arasında tartışma konusu olmuştur (62).

Çalışmalarda kemik iliği biyopsisinin NHL lenfomaların özellikle ileri evresinde ve bazı alt tiplerinde, hastalığın yönetiminde etkili olmadığı gösterilmiştir (63).

PET/BT lenfoma evreleme ve tedavi algoritmalarının önemli bir parçası haline gelmiştir (64-66). Ayrıca, kemoterapi sonrasında kalıcı FDG tutulumunun varlığı hastalığın tekrarını tahmin etmek için yüksek bir duyarlılık ve özgüllük değerine sahiptir (66).

Bu konuda yapılmış çalışmalarda yazarlar ayrıca 18F-FDG PET/BT tarafından biyopsi bölgelerinde anormal FDG tutulumu olan hastalarda daha anlamlı kemik iliği biyopsi sonuçlar saptamışlar ve 18F-FDG PET/BT'nin yüksek hassasiyet ve doğruluk ve önemli tamamlayıcı değere sahip olduğunu göstermişlerdir (67).

Birçok çalışma PET/BT'nin histolojik doğrulama ile birlikte kemik iliği infiltrasyonu değerlendirilmesinde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerden üstün olduğunu göstermiştir (68-69).

PET/BT ile laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması:

Çalışmamızda kemik iliğinde F18-FDG tutulumu olan lenfomalı hastalarda Kİ SUV, Kİ/KC SUV (KC indeksi) değerlerinin tümünün kemik iliği tutulumu negatif olan vakalara oranla yüksek olarak ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bulunmuştur (Tablo 13).

Kemik iliği tutulumu olan hastalarda Hb düzeyleri diğer hastalara oranla daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 12).

Kemik iliği infiltrasyonlarında hematopoetik rezervin azaldığı bilinmektedir. İndolant lenfomalarda kemik iliği tutulumu olasılığı daha yüksektir (70). Bizim çalışmamızda da kemik iliği tutulumu olan vakalarda indolant NHL'nin agresif NHL'ye oranla yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Bizim çalışmamızda PET/BT yöntemiyle 68 hastadan 32'sinde kemik iliğinde FDG tutulum artışı gözlenmiştir. 36 hastada PET/BT'de kemik iliği tutulumu izlenmemiştir. PET/BT'de kemik iliğinde tutulum izlenen hasta grubunda paternine göre incelendiğinde; vakaların 24'ünde (%75) diffüz ve 8'inde (%25) fokal tutulum vardır. Bu hastaların tutulum paterninin çoğunlukla diffüz olduğu ve tanının çoğunlukla NHL olduğu görülmüştür. Özellikle NHL'li olgularda myeloid hiperplazi nedeniyle PET'te diffüz tutulum izlenmiş ve bu durum da çalışmamızda bu oranın yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir.

PET/BT'de kemik iliği tutulumuna göre diffüz tutulumu olan vakalarda Hb değeri daha düşük olma eğilimindeydi (Tablo 11). Diffüz kemik iliği tutulumu olan grupta Hb değerinin daha düşük olması, kemik iliği infiltrasyonu sonucunda üretimin azalması veya diğer nedenlere bağlı gelişen anemi ile ilişkili olup; PET/BT görüntülerinde de kemik iliğinde diffüz metabolik aktivite tutulumuna neden olabilir. Aksine kemik iliğinde fokal tutulum sergileyen hasta grubunun sayısal olarak az olmasından dolayı ($n=8$), karşılaştırmaya olanak vermemektedir. Bu konuda literatürde çalışmaya rastlanmamış olması yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Inoue ve ark. (71), 65 lenfoma hastası ile yaptıkları araştırmada PET/BT'de kemik iliği SUV değerlerini, kan parametreleri ve hastaların yaşları ile karşılaştırmıştır. Bu

çalışmada lomber vertebralardan alınan kemik iliği SUVmean değerleri ve karaciğerden alınan değerler ile orantılanarak karşılaştırılmıştır. Kemik iliği tutulumunun karaciğer tutulumuna orantılanmasının, tek başına değerlendirilmesinden daha doğru sonuçlar verdiği bulunmuştur. Çalışmada ayrıca yaş ile kemik iliği karaciğer SUV oranının azaldığı ve serum CRP seviyesi yükseldikçe arttığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların yaş ve LDH düzeyleri ile kemik iliği tutulumları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır, ancak Hb düzeyleri ile kemik iliği tutulumları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.013$). Çalışmamızda ROI eğrileri ile en yüksek SUV değeri dalak SUVmean (3.18 ± 2.3) ve Kİ SUVmean (2.33 ± 1.35) ile elde edilmiştir.

Emilios E. Pakos ve ark.(72), yaptıkları meta-analizde, PET/BT'nin lenfomalı olgularda kemik iliği tutulumunu değerlendirmedeki rolünü araştırmışlardır. Toplam 13 çalışmada 587 olgu incelenmiştir. Bu yayında PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu saptamadaki duyarlılığı %51, özgüllüğü %91 olarak bulunmuştur. Meta-analize 2 çalışmanın yeniden biyopsi sonuçları eklenerek değerlendirildiğinde, duyarlılık %74 ve özgüllük %95 olarak artmıştır (72).

Çalışmamızda PET/BT görüntüleri kullanılarak elde edilen Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Dalak SUV değerleri biyopsi altın standart alınarak ve biyopsi sonucuna göre (HL ve NHL) Spearman's analizi ile incelenmiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 19).

Çalışmadaki biyopsi yapılan 33 hastada kemik iliği biyopsi ile PET/CT sonuçları kullanılarak; Negatif Prediktif Değer (NPD) ve Postif Prediktif Değer (PPD) hesaplandı. Genel olarak PET/BT'nin duyarlılığı ve pozitif prediktif değeri (PPD) düşük, özgüllük ve negatif prediktif değeri (NPD) yüksek olarak değerlendirilmiştir. Bulduğumuz NPD ve PPD değerleri bu konuda yapılan metaanaliz ile uyumluluk göstermektedir (73).

PET/BT ile kemik iliği biyopsi sonuçları ile laboratuvar bulgularının ilişkisi:

KİB pozitif – PET pozitif ve KİB negatif – PET pozitif olgular karşılaştırıldığında; KİB pozitif – PET pozitif olgu grubunun yaşları daha ileri idi (63.5 ± 3.5); ancak anlamlı değildi. Hb değeri KİB pozitif PET pozitif olgularda anlamlı olarak daha düşük iken; LDH seviyesi anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgu hastaların ileri evrede olmaları ile uyumludur. Histolojik tipin agresif olması, kemik iliği tutulumu, serum LDH yüksekliği (500 ve üzeri), ileri klinik evre (evre III veya IV), ektranodal tutulan bölge sayısının 2 veya daha fazla oluşu, hastalığın kötü prognoz kriterleridir (74).

KİB negatif – PET pozitif hastalarda, PET pozitif ancak kemik iliği biyopsisi negatif olan (yanlış pozitif) NHL tanılı olgularda diffüz büyük B hücreli tanısı ile izlenmekte olup;

PET/BT görüntülerinde multiple kemik ve karaciğer metastazları mevcuttur. Bu hastalarda kemik iliğinin lenfoma hücreleri tarafından yamalı şekilde infiltrasyonu nedeni ile, kemik iliği biyopsisinde örnekleme hatası meydana geldiğini ve böylelikle yalancı negatif kemik iliği biyopsisi sonucuna neden olduğunu düşünüyoruz. Bir meta-analizde incelenen 2 çalışmada PET/BT’de kemik iliğinde tutulum olan, ancak biyopsi sonucu negatif olarak değerlendirilen 12 olguya PET/BT’de kemik iliğinde tutulum olan yerden biyopsi tekrar yapıldığında 6 hastada biyopsinin pozitif geldiği bildirilmiştir (75). Bu olgularda PET’in tekrar biyopsi yapılmasında ve lezyon lokalizasyonunun tariflenmesinde yol gösterici olacağı kanaatine varılmıştır.

KİB negatif – PET negatif ve KİB pozitif – PET negatif olgular karşılaştırıldığında; KİB pozitif – PET negatif olgularda yaş ileri olma eğiliminde değildi (54.5 ± 18.4). KİB pozitif – PET negatif olgularda LDH yüksek ve Hb düşük olmakla birlikte her iki parametrenin değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızda PET/BT ve kemik iliği biyopsisi karşılaştırıldığında her iki yöntemin konkordansı (%61) ve diskordansı (%39) saptandı (Şekil 2).

Carr ve ark. (76) yaptıkları bir çalışmada toplam 50 HL ve NHL’lı hastada konkordans oranı %78, diskordans oranı %22 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda konkordans ve diskordansın diğer çalışmalarla benzer orandadır. Ancak güvenli sonuçlar sergilemesi için; Alınan hasta sayısının az olması nedeni ile daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca kemik iliği yamalı infiltrasyonuna bağlı olarak örnekleme hatası meydana gelmiştir.

Juneja ve ark. (77) kemik iliği yamalı infiltrasyonuna bağlı olarak yüksek dereceli NHL ve HL’da %33 ile %50 arasında negatif biyopsi sonucu elde etmişlerdir.

Fluoro-2-deoxy-D-glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi ve kemik iliği biyopsi bulguları arasındaki farklılığın bir diğer açıklaması NHL hücre tipine bağlanabilir. Önceki bazı araştırmalar düşük dereceli NHL’larda 18-F FDG tutulumunun düşük veya hiç olmadığını bildirmiştir ve bu tip lenfomalı hastalarda FDG uptake’inin hiç tutulum sergilemediği için, 18F-FDG PET kullanımı sınırlanmıştır (78).

Primer lenfoma hastalarında kemik iliği biyopsisi dışında, infiltrasyonu değerlendirmek için kullanılan diğer görüntüleme teknikleri Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve kemik iliği sintigrafisidir. MRG lenfoma evrelemede BT ile karşılaştırmada çok sınırlı olmasına karşın (79), lenfomada nodal görüntü izlenmesinin yanı sıra kemik iliği infiltrasyonunun teşhisinde bir avantaj elde edebilmektedir (80). MRG lenfomada kemik iliği infiltrasyonunun teşhisinde kemik iliği biyopsisinden daha duyarlı ve muhtemelen bölgesel

değerlendirmede seçilecek görüntüleme tekniğidir. Ancak, rutin PET/BT ile mümkün olduğu gibi, MR ile tüm kemik iliği değerlendirmek mümkün değildir (78-81).

Vincent Ribrag ve ark. (82) yaptıkları prospektif çalışmada 9 hastada PET/BT ve MR görüntülerinde tedavi sonrası düzelen artmış kemik iliği tutulum alanları tanımlamaktadır. Bu 9 hastanın sadece 2 tanesinde rutin histopatolojik inceleme pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda kemik iliği biyopsisi ile pozitif tutulum sergileyen sadece 1 hastada MRG yapılmış olup; takip radyolojik görüntülemesi bulunmamaktadır.

Klinikte yeni kullanıma giren ve özellikle PET/BT'nin başarısız olduğu durumlarda PET/MR yönteminin diffüz kemik iliği tutulumunu göstermede daha başarılı olduğunu belirten yayınlar çıkmaya başlamıştır (83). İleri teknolojinin kullanıldığı görüntüleme teknikleri gelecek yıllarda klinik kullanıma girdiği zaman invaziv bir yöntem olan kemik iliği biyopsisine ihtiyaç giderek azalabilir ve bu şekilde evrelemede kolaylık sağlanabilir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezine Temmuz 2009 ve Aralık 2015 tarihleri arasında müracaat etmiş, histopatolojik olarak lenfoma tanısı almış ve evreleme amacıyla PET/BT taraması yapılan, 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırmamızda yer alan 68 hastadan PET/BT görüntüleri yapıldıktan sonra 33'üne kemik iliği ve 35'ine ise lenf nodu biyopsisi yapılmıştır. Bu araştırmada kemik iliğinden biyopsi yapılan 33 hasta ele alınmıştır.

Çalışmamızda; biyopsi öncesi PET/BT görüntülerinden hesaplanan indeksler ile iliak kemik iliği biyopsisi sonuçları ile karşılaştırılarak kemik iliği tutulumunu tespitinde FDG PET/BT'nin hem doğruluk açısından hem de prognozunu belirlemedeki etkinliğini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir;

1. Çalışmamız lenfoma hastalığının tespiti için 18F-FDG PET/BT'nin histolojik tipine bağlı olarak kemik iliği tutulumunu belirlemede duyarlılığının çok iyi olduğunu gösterdi. Bu durum muhtemelen bu tümörlerin geniş kemik iliği tutulumu nedeniyle yüksek metabolik aktivite göstermemesine bağlanmıştır.

2. Çalışmamızda kemik iliği tutulumu olan vakalarda indolant NHL'nin agresif NHL'ye oranla yüksek olduğu bulunmuştur Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

3. Kemik iliğinde F18-FDG tutulumu olan lenfoma hastalarında Kİ SUV, Kİ/KC SUV (KC indeksi) değerlerinin tümü Kİ tutulumu negatif olan vakalara oranla yüksek olarak ve istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p<0.001$) bulunmuştur.

4. Kİ tutulumu olan hastalarda Hb düzeyleri diğer hastalara oranla daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0.05$).

5. Çalışmamızda hastaların yaş ve LDH düzeyleri ile kemik iliği tutulumları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır, ancak Hb düzeyleri ile kemik iliği tutulumları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0.013) .

6. Bu hastaların tutulum paterninin çoğunlukla diffüz olduğu ve tanının çoğunlukla NHL olduğu görüldü. Özellikle NHL'li olgularda myeloid hiperplaziye bağlı PET'te diffüz tutulumuna sebep olması da bu oranın çalışmamızda yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir.

7. Çalışmamızda PET/BT görüntüleri kullanılarak elde edilen Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Dalak SUV değerleri biyopsi altın standart alınarak ve biyopsi sonucuna göre (HL ve NHL) Spearman's analizi ile incelenmiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

8. KİB pozitif – PET pozitif (konkordans) olgularda yaş daha ileriydi, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hb değeri anlamlı olarak daha düşük ve LDH seviyesi anlamlı olarak daha yüksektir.

9. 18F-FDG PET / BT negatif bulunan durumda, kemik iliği biyopsisi değerli bir işlemdir, ancak kemik iliği biyopsisi tek başına tam olarak kemik iliği değerlendirmek için yeterli değildir.

10. KİB negatif – PET pozitif (diskordans) olgularda PET'in tekrar biyopsi yapılmasında yardımcı olabileceği, olası kemik iliği tutulum alanı için yol gösterici olabileceği kanaatine varılmıştır. Ayrıca FDG-pozitif lezyon alanına doğrudan kemik iliği biyopsisi yapılabileceği gibi MRI ile de değerlendirilebilir.

11. Çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması nedeni ile incelenen bazı kriter arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Bu nedenle, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

18F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT) lenfomaların değerlendirilmesi için standart bir prosedür haline gelmiştir. Kemik iliği yanlış negatif sonuçlar nedeniyle hastalığın doğru evrelemesinde ve tedavisinde hatalara neden olabilir.

Çalışmamızda; evreleme amacıyla Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmiş, kemik iliği biyopsisi yapılmış lenfoma tanılı hastalarda, biyopsi öncesi görüntülemelerden elde edilen mediasten, karaciğer, dalak ve kemik iliği indekslerinin iliak kemik iliği biyopsisi sonuçları ile karşılaştırarak, kemik iliği tutulumunu tespit etme doğruluk açısından ve prognozunu belirlemede PET/BT'nin etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

Geriye dönük olarak yaptığımız bu çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda, toplam 68 lenfoma tanılı (Non Hodgkin's lymphoma 46; Hodgkin's lymphoma 22; kadın 32, erkek 36; yaş ortalaması 50 ± 20 (7-90) hasta çalışmaya alınmış. PET/BT'de kemik iliğinde diffüz tutulum olanlarda Hb değeri daha düşük olma eğiliminde iken ($p < 0.05$); fokal tutulumu olanda LDH değeri daha yüksek olma eğilimindeydi ($p > 0.05$). PET/BT'de kemik iliği tutulumu olan olgularda Kİ SUV, Kİ/KC SUV (KC indeksi) değerlerinin tümü Kİ tutulumu negatif olan vakalara $p < 0.001$ bulunmuştur. Kİ SUV, Kİ/KC SUV, Dalak SUV değerleri biyopsi altın standart alınarak ve biyopsi sonucuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Genel olarak PET/BT'nin duyarlılığı ve pozitif öngörü değeri düşük, özgüllük ve negatif öngörü değeri ise yüksek olarak değerlendirilmiştir. yanlış pozitif hastalarda kemik iliğinin lenfoma hücreleri tarafından yamalı infiltrasyonu nedeniyle, kemik iliği biyopsisinde örnekleme hatası meydana geldiğini

düşünüyoruz. Bu olgularda PET'in biyopsi alanı için yol gösterici olabileceği veya MR için alan belirlemeye yardımcı olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Non Hodgkin Lenfoma, karaciğer, dalak, mediasten, kemik iliği, indeks, pozitron emisyon tomografisi (PET), SUV (standart tutulum değeri)



DIAGNOSTIC VALUE IN EVALUATION OF BONE MARROW INVOLVEMENT WITH F18 FDG- PET/CT

SUMMARY

¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography (FDG- PET/CT) has become a standard procedure for the evaluation of lymphomas. Bone marrow biopsy can lead to incorrect staging and progression of the disease due to false negative results.

Patients with lymphoma diagnosed with FDG PET/CT and bone marrow biopsy were enrolled in the study. The mediastinum, liver, spleen and bone marrow indices obtained from pre-biopsy imaging were compared with iliac bone marrow biopsy results. We aimed to demonstrate the effectiveness of accuracy and prognosis of PET/CT for bone marrow involvement.

A total of 68 lymphoma patients (Non Hodgkin's lymphoma 46, Hodgkin's lymphoma 22, female 32, male 36, mean age 50 ± 20 (7-90)) were enrolled in this study in Trakya University Medical Faculty Department of Nuclear Medicine. Hb value' tended to be lower in patients with diffuse bone marrow involvement pattern in PET/CT ($p < 0.05$). Focal involvement was more likely to be higher in the LDH level ($p > 0.05$). Bone marrow SUV and Bone marrow / Liver SUV (Liver index) values were statistically significant between cases with bone marrow involvement in PET/CT ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the Liver SUV, Bone marrow / Liver SUV, Spleen SUV values. In

general, PET/CT sensitivity and positive predictive value are low, specificity and negative predictive value are high.

In the bone marrow biopsy negative cases (false positive) due to patchy infiltration by the lymphoma cells, despite PET positive bone marrow result may be cause sampling failure. In these cases, it has been concluded that PET may be a guide for the biopsy area or may help to determine the area for MRI.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, liver, spleen, mediastinum, bone marrow, index, PET (positron emission tomography), SUV (standart uptake value).



KAYNAKLAR

1. Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphomas in children. *Radiographics* 2007;27:1335–5.
2. Hutchings M, Barrington S. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):S21–30.
3. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998;206(2):475-81.
4. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer research* 1971;31(11):1860-1.
5. Couderc B, Dujols J, Mokhtari F, Norkowski J, Slawinski J, Schlaifer D. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;35(1):33-48.
6. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506-14.
7. Cotran RS, Kumar V, Robbin SL. Diseases of white cell, lymph nodes, and spleen. In: Cortan RS, Kumar V, SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 5th.ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994:629-72.
8. Reed D. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *John Hopkins Hosp Rep* 1902;10:133-193
9. Swerdlow SH, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008; IARC press: Lyon.
10. Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: A clinical perspective. *J Nucl Med* 2001; 42(4):609-10.

11. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med.* 2003; 44:25-31.
12. Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *J Nucl Med.* 2006; 47(8):1326-34.
13. Morita S, Ueno E, Masukawa A, Suzuki K, Machida H, Fujimura M. Hyperattenuating signs at unenhanced CT indicating acute vascular disease. *Radiographics* 2010;30(1):111-25.
14. Chang, E. T.Karin E,Hernik H,Anna P, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(19): 1466-74.
15. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller- Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory 2000; 36(1):69-86.
16. Klinik Gelişim, İstanbul Tabib Odası Süreli Bilimsel Yayını 2007; cilt 20, Sayı:2, 66.
17. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1063-83.
18. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML,et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
19. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Pres: Lyon, 2001.
20. Rosen PJ, Lavey Rs, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment.* 4th ed. Philadelphia. W. B. Saunder Company. 1995; 951-79.
21. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10th ed Egypt. Mass Pub 1999; 2538-2571.
22. Bernhards J, Fischer R, Hubner K et al. Histopatological classification of Hodgkin's Lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodgkin's trial. *Annals of Oncology* 1992;3(4):31-33.
23. Altuntaş F, Eser B, Kaplan B, Canöz Ö, Gündoğan K, Özkan M et al. Hodgkin hastalığı ilk basamak tedavi sonuçları: Tek merkez deneyimi. *THOD* 2003;2(13):79-86.
24. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology,* Philip Lanzkowsky. 5 th ed.2011;472-517.
25. Martin D, James O, Allen S, John E. *Clinical Oncology,* 2nd edition, 2000; 2620-57.
26. Yahalom J, Straus D. Hodgkin's lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ,Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach.* 9th ed.Lawrence, KS: CMP Healthcare Media;2005:675.

27. Rudders RA, Aisenberg AC, Schiller AL: Hodgkin's disease presenting as idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cancer* 30:220,1972 30.
28. Brice P, Marolleau JP, Agay MF, et al. Autoimmune hemolytic anemia disclosing Hodgkin's disease associated with Castleman's disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991;33:273.
29. Chan JKC. The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001;19:129–150.
30. Ades T, Alteri R, Bandi P, Bennett S, Brooks D, Chen A, et al. American Cancer Society. Cancer facts and figures. 2010. Available from: URL: www.cancer.org. 08 Haziran 2010 tarihinde ulaşılmıştır.
31. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute . 2009; 85-111.
32. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524–34.
33. Greer JP, Foerrster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008;517-32.
34. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-61.
35. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
36. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
37. Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-65.
38. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med*. 2002;43(8):1018-27.
39. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L, et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med*.1997 Mar;38(3):343-8.
40. Halliday T, Baxter G. Lymphoma: Pictorial review II. *Eur Radiol* 2003;13(6):1224-34.
41. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004;231(2):305-32.
42. Reinhardt MJ, Herkel C, Althoefer C, Finke J, Moser EC. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-

- Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG-PET. *Ann Oncol* 2005; 16(9):1524-9.
43. Mikhaeel N, Timothy A, Odoherty M, Hain S, Maisey M. F18-FDG-PET as a Prognostic Indicator in the Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-Comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000;39(5-6):543-53.
 44. Bäuerle T, Hillengass J, Fechtner K, Zechmann CM, Grenacher L, Moehler TM et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology* 2009;252(2):477-85.
 45. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, et al. Lymphoma: Role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology*. 1997;203(3):795-800.
 46. Romer W, Schwaiger M. Positron Emission Tomography in Diagnosis and Therapy Monitoring of Patients with Lymphoma. *Clin Positron Imaging*. 1998;1(2):101-10.
 47. Waxman AD, Eller D, Ashook G, Ramanna L, Brachman M, Heifetz L et al. Comparison of gallium-67-citrate and thallium-201 scintigraphy in peripheral and intrathoracic lymphoma. *J Nucl Med* 1996;37(1):46-50.
 48. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126(10):560-74.
 49. Lin E, Alavi A, Lin EPET, PET/CT. PET and PET/CT : a clinical guide. 2nd ed. ed. New York: Thieme; 2009;3-29
 50. Seam P, Juweid ME and Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110(10):3507-16.
 51. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007;48(6):932-45.
 52. Schoder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME, et al. Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 2001;42(8):1139-43.
 53. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol* 1999;38(6):799-804
 54. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med*. 1999;40(4):591-603.
 55. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998;206(2):475-81.

56. Lee J, Park CH, Kim HC, Kim HS. Dichotomy between Tc-99m MDP bone scan and fluorine-18 fluorodeoxyglucose coincidence detection positron emission tomography in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2000;25(7):532-5.
57. Fueger BJ, Yeom K, Czernin J, Sayre JW, Phelps ME, Auerbach MS. Comparison of CT, PET, and PET/CT for staging of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Molecular imaging and biology: MIB: the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2009;11(4):269-74.
58. Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Fuster D, Paredes P, et al. The value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of diffuse large B-cell lymphoma. *Medicina clinica* 2007;129(18):688-93.
59. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004;31(3):325-9.
60. McKenna RW: The bone marrow manifestations of Hodgkin's disease, the non-Hodgkin lymphomas, and lymphoma-like disorders, In Knowles DM (ed): *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1992, 1135.
61. Fuster D, Chiang S, Andreadis C, Guan L, Zhuang H, Schuster S, et al. Can [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging complement biopsy results from the iliac crest for the detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma? *Nucl Med Commun*. 2006 Jan;27(1):11-5.
62. Macintyre EA, Vaughan-Hudson B, Linch DC, Hudson G, Jelliffe AM: The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 1987; 39:66.
63. Pond GD, Castellino RA, Horning S, Hoppe RT: Non-Hodgkin's lymphoma: Influence of lymphography, CT and bone marrow biopsy on staging and management. *Radiology* 1989;170:159.
64. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110:3507-16.
65. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998;16:603-9.
66. Kostakoglu L, Leonard JP, Coleman M, Goldsmith SJ. The role of FDG-PET imaging in the management of lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004;2:115-121.
67. Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A, et al. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1469-76.
68. La Fougère C, Hundt W, Bröckel N, Pfluger T, Haug A, Scher B, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1417-25.

69. Okada M, Sato N, Ishii K, Matsumura K, Hosono M, Murakami T. FDG PET/CT versus CT, MR imaging, and ⁶⁷Ga scintigraphy in the posttherapy evaluation of malignant lymphoma. *Radiographics* 2010;30:939–57.
70. McKenna RW, Bloomfield CD, Brunning RD. Nodular lymphoma: bone marrow and blood manifestations. *Cancer*. 1975;36(2):428-40.
71. Inoue K, Goto R, Okada K, Kinomura S, Fukuda H. A bone marrow F-18 FDG uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. *Ann Nucl Med*. 2009;23(7):643-9.
72. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(6):958-63.
73. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*. 2003;101(10):3875-86.
74. Coiffier B, Bastion Y, Berger F, Felman P, Byron PA. Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin Oncol* 1993;20:89-95.
75. Coiffier B, Bastion Y, Berger F, Felman P, Byron PA. Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin Oncol* 1993;20:89-95.
76. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998;91(9):3340-6.
77. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA: Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1990;43:630.
78. Goldberg MA, Lee MJ, Fischman AJ, Mueller PR, Alpert NM, Thrall JH. Fluorodeoxyglucose PET of abdominal and pelvic neoplasms: potential role in oncologic imaging. *RadioGraphics* 1993;13:1047–62.
79. Hoane BR, Shields AF, Porter BA, Borrow JW: Comparison of initial lymphoma staging using computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging. *Am J Hematol* 1994;47-100.
80. Musemecci R, Tesoro-Tess JD: New imaging techniques in staging lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1994;6:464.
81. Linden A, Zankovich R, Theissen P, Diehl V, Schicha H: Malignant lymphoma: Bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology* 1989;173:335.
82. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, Lumbroso J, Couanet D, Bonniaud G, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol*. 2008 May;66(2):325-31.

83. Antoch G, Bockisch A. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(1):113-20.



EKLER



Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2015/144	
	PROTOKOL ADI	Lenfomada Kemik İliği Tutulumunu Değerlendirmede Flor-18 Florodeoksiglikoz ile Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi'nin Tanısal Değeri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Funda ÜSTÜN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 13/16		Tarih: 15.07.2015
	Fakültemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Funda ÜSTÜN'ün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Sayed Hassan MOUSAVI'nin tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazaretli
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazaretli
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rügül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazaretli
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazaretli B. Kurnaz

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
Dekan a.
Dekan Yrd.