

LENFOMA VE LÖSEMİDE RADYONÜKLİT GÖRÜNTÜLEME

Mehmet ERDOĞAN ¹
Sevim Süreyya ŞENGÜL ²

Giriş

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansının 185 ülkede 36 kanser türü ile yaptığı en son araştırma verilerine göre 2020 yılı Hodgkin Lenfoma (HL) yeni vaka sayısı 83.087 (%0.4), ölüm sayısı 23.376 (%0.2), Non Hodgkin Lenfoma (NHL) yeni vaka sayısı 544.352 (%2.8), ölüm sayısı ise 259.793 (%2.6) olarak bildirilmiştir (1). 2017'de revize edilen en son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması 80'den fazla olgun lenfoid neoplazma varlığını içermektedir. Hibrit görüntüleme yöntemleri lenfomalarda özellikle tedavi yanıtının değerlendirilmesi olmak üzere evreleme, nüksün saptanması ve prognozu belirlemede oldukça yüksek öngörü değerine sahiptir. Galyum-67 (Ga-67) sintigrafisi: Lenfomanın fonksiyonel görüntülemesinde bir mihenk taşı olmakla birlikte entegre Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) sistemlerinin kullanıma girmesiyle yerini kademeli olarak flor-18 florodeoksiglikoz (F-18 FDG) PET/BT'ye bırakmıştır. Lenfoma alt gruplarının FDG avid olup olmamasına göre PET/BT kemosensitivite, evreleme, tedavi yanıtını izleme ve prognozu belirlemede farklı öngörü değerlerine sahiptir. Lenfomalarda FDG Pozitron Emisyon Tomografi/Manyetik Rezonans (PET/MR) görüntüleme, daha düşük radyasyon maru-

ziyeti ile FDG PET/BT'ye yeni ve umut verici bir alternatiftir.

Hematopoietik kök hücre hastalığı olan lösemiler de artan insidans ve mortalite oranları nedeniyle yaşamı tehdit etmeye devam etmektedir. F-18 FDG PET/BT lösemi değerlendirmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak PET/BT, özellikle ekstramedüller infiltrasyonun değerlendirilmesinde, nüksün izlenmesinde, akut lösemi ile ilişkili enflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde ve richter dönüşümünün saptanmasında önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

Lenfomada Sınıflandırma

DSÖ'nün son güncellenen 2017 lenfoid neoplazma sınıflandırmasında, 80'den fazla lenfoma türü üç ana kategoride (Hodgkin Lenfomalar, B Hücreli Neoplazmalar ve T Hücreli/Natural Killer Hücreli Neoplazmalar) sınıflandırılmıştır. Klinik özellikleri, morfolojileri, immünofenotipleri, genetik özellikleri, moleküler profilleri ve hücresel türevlerine göre tanımlanırlar (2). Dört alt grubu bulunan Klasik Hodgkin Lenfomalar, tüm HL'ların %90'ını içerir. Altı paterni bulunan Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfomalar ise HL'ların %10'unu oluşturur (3). NHL'ların %80'den fazlasını B Hüc-

¹ Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Kliniği, mehmederdogan@sdu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-7724-778X

² Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Kliniği, sevim.sureyya.sengul@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4009-369X

da da gözlemlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (44).

Ekstramedüller Akut Lösemi, kemik iliği dışındaki herhangi bir anatomik bölgede meydana gelen lezyonları ifade eder. Monositik ve Miyelomonositik lösemide yaygındır. Miyeloid Sarkom veya Kloroma olarak da bilinen Granülositik Sarkom (GS), özellikle AML'li hastalarda bulunan nadir bir ekstramedüller hastalıktır. GS ilk tedaviden sonra nüks sırasında ortaya çıkabilir. F-18 FDG PET/BT'nin ekstramedüller AML'yi saptamada ve biyopsileri yönlendirmede yararlı bir araç olabileceği birçok makalede bildirilmiştir (45,46).

Lösemi nüksü, intramedüller veya ekstrapedüller veya her ikisi birden olabilir. Lösemi hücrelerinin periferik kanda yeniden ortaya çıkması veya tam remisyondan sonraki iki yıl içinde ortaya çıkması lösemi hücrelerinin ekstramedüller invazyonu anlamına gelir. FDG-PET/BT'nin ekstramedüller nüksü saptamada yardımcı olabileceği birçok makalede bildirilmiştir. PET/BT ekstrapedüller hastalığı olan akut lösemi hastaları için hastalığın yaygınlığının belirlenmesine ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olabilir (47).

KLL, batı ülkelerinde en yaygın lösemi türüdür. Richter'in Dönüşümü (RD), KLL'nin daha agresif başka bir lenfoma veya lenfoide dönüşmesini ifade eder. En yaygın olarak DBBHL'ye dönüşümü görülür. Ölümcül hızla ilerleyen jeneralize lenfadenopati ve hepatosplenomegali gözlenir. RD, KLL'nin son aşamasını temsil edebilir. Prognoz kötüdür ve medyan sağkalım süresi beş ay ile sekiz ay arasında değişmektedir. RD'den şüpheleniliyorsa, F-18 FDG PET/BT tanıyı doğrulamada son derece yararlıdır (48).

Hematopoetik kök hücre naklinin, hayatı tehdit eden çeşitli maligniteler için önemli bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, kök hücre nakli, Graft Versus Host Disease (GVHD) olarak adlandırılan konakçı dokuların immünolojik olarak tanınması ve yok edilmesi ile sınırlıdır. Bazı araştırmalar, F-18 FDG PET/BT'nin GVHD ile ilişkili enflamatuvar aktiviteyi değerlendir-

dirmek için hassas ve spesifik invaziv olmayan bir teknik olabileceğini göstermiştir (49).

Lösemide FDG Dışındaki Radyoizleyiciler

F-18 FLT bir timidin analogudur. Bazı çalışmalar F-18 FLT'nin AML'nin ekstramedüller hastalık bölgelerini gösterebildiğini ve hastalık aktivitesini yansıttığını bildirmiştir (50).

Ga-68 Pentixafor, CXCR4 ekspresyonu gösteren yeni bir PET radyoizleyicidir. Bazı araştırmacılar KLL hastalarının kemik iliğinde Ga-68 Pentixafor alımının arttığını bulmuşlardır. Ga-68 Pentixafor alımı, KLL hastalarında tespit ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için muhtemelen bağımsız bir parametre olarak rol oynayabilir (51).

C-11 Kolin PET, prostat kanseri, akciğer kanseri ve beyin tümörü dâhil olmak üzere çeşitli tümörlerin görüntülenmesi için kullanıma sunulmuştur. C-11 kolinin normal beyinde ihmal edilebilir düzeyde tutulumunun olması, ekstramedüller akut lösemisinin beyindeki tutulumu göstermede yardımcı olabileceği bildirilmiştir (52).

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer*. 2017.
3. Laurence de Leval, Elaine S. Jaffe. Lymphoma classification. *The Cancer Journal*. 2020;26(3):176-185.
4. Moffitt AB, Dave SS. Clinical applications of the genomic landscape of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Onco*. 2017;35:955-962.
5. Einat Even-Sapir & Ora Israel. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30(1):65-81.
6. Aldo N. Serafini. Somatostatin receptor scintigraphy of malignant lymphoma current status. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 1997;70(5-6):555-559.
7. Laurence de Leval & Elaine S. Jaffe. Lymphoma classification. *The Cancer Journal*. 2020;26(3):176-185.
8. Ivan Platzek. F-Fluorodeoxyglucose PET/MR imaging in lymphoma. *PET Clin*. 2016;11(4):363-373.

9. Lee H, Kim SK, Kim YI, et al. Early determination of prognosis by interim 3deoxy3 18F-fluorothymidine PET in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2014;55(2):216–22.
10. McLaughlin AF, Magee MA, Greenough R, et al. Current role of gallium scanning in the management of lymphoma. *Eur J Nucl Med*. 1990;16:755–771.
11. Front D, Bar-Shalom R, Epelbaum R, et al. Early detection of lymphoma recurrence with gallium-67 scintigraphy. *J Nucl Med*. 1993;34:2101–2104.
12. Zinzani PL, Zompatori M, Bendandi M, et al. Monitoring bulky mediastinal disease with gallium-67, CT-scan and magnetic resonance imaging in Hodgkin's disease and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1996;22:131–135.
13. Mansberg R, Wadhwa SS, Mansberg V. Tl-201 and Ga-67 scintigraphy in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nucl Med*. 1999;24(4):239–242.
14. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann Oncol*. 2013;24:3070–3076.
15. Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013;34:25–31.
16. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: a Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2015;90:1041–1046.
17. Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol*. 2014;25:442–447.
18. Casulo C, Schöder H, Feeney J, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:2163–2167.
19. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1209–19.
20. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394:2271–2281.
21. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, et al. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Ann Oncol*. 2016;27:1095–1099.
22. Abe Y, Kitadate A, Usui Y, et al. Diagnostic and prognostic value of using 18F-FDG PET/CT for the evaluation of bone marrow involvement in peripheral T-cell lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2019;44:e336–41.
23. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2013;24:2108–2112.
24. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132:1647–1656.
25. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059–3068.
26. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:571–578.
27. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:3048–3058.
28. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the second international workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 3-5 october 2012. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;51:2171–2180.
29. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128:2489–2496.
30. Kobe C, Goergen H, Baues C, et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132:2273–79.
31. Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International working group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017;28:1436–1447.
32. Burggraaff CN, de Jong A, Hoekstra OS, et al. Predictive value of interim positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:65–79.
33. Mehta-Shah N, Ito K, Bantilan K, et al. Baseline and interim functional imaging with PET effectively risk stratifies patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2019;3:187–97.
34. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Positron-emission tomography-based staging reduces the prognostic impact of early disease progression in patients with follicular lymphoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:78–90.
35. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, Southwest Oncology Group, United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059–3068.

36. Kickingereder P, Wiestler B, Sahm F, et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging. *Radiology*. 2014;272(3):843–50.
37. Gu J, Chan T, Zhang J, et al. Whole-body diffusion-weighted imaging: the added value to whole-body MRI at initial diagnosis of lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(3):384–391.
38. Giraudo C, Raderer M, Karanikas G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance in lymphoma: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and with the addition of magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *Invest Radiol*. 2016;51(3):163–169.
39. Platzek I, Beuthien-Baumann B, Langner J, et al. PET/MR for therapy response evaluation in malignant lymphoma: initial experience. *MAGMA*. 2013;26(1):49–55.
40. Platzek I, Beuthien-Baumann B, Ordemann R, et al. FDG PET/MR for the assessment of lymph node involvement in lymphoma: Initial results and role of diffusion-weighted MR. *Acad Radiol*. 2014;21(10):1314–1319.
41. Heacock L, Weissbrot J, Raad R, et al. PET/MRI for the evaluation of patients with lymphoma: initial observations. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204 (4):842–848.
42. Mayerhoefer ME, Archibald SJ, Messiou C, et al. MRI and PET/MRI in hematologic malignancies. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(5):1325–1335. doi:10.1002/jmri.26848.
43. Alvarez JV, Belka GK, Pan TC, et al. Oncogene pathway activation in mammary tumors dictates FDG-PET uptake. *Cancer Res*. 2014;74(24):7583–7598. doi:10.1158/0008-5472.Can-14-1235.
44. Alam MS, Fu L, Ren YY, et al. 18F-FDG super bone marrow uptake: a highly potent indicator for the malignant infiltration. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52):e5579. doi:10.1097/MD.0000000000005579.
45. Li H, Xu C, Xin B, et al. (18)F-FDG PET/CT radiomic analysis with machine learning for identifying bone marrow involvement in the patients with suspected relapsed acute leukemia. *Theranostics*. 2019;9(16):4730–4739. doi:10.7150/thno.33841.
46. Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, et al. Granulocytic sarcoma: A systematic review. *Am J Blood Res*. 2013;3(4):265–270.
47. Zhou M, Chen Y, Liu J, Gang H. A predicting model of bone marrow malignant infiltration in (18)F-FDG PET/CT images with increased diffuse bone marrow FDG uptake. *J Cancer*. 2018;9(10):1737–1744. doi:10.7150/jca.24836.
48. Shaikh F, Janjua A, Van Gestel F, Ahmad A. Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia: a review of fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography and molecular diagnostics. *Cureus*. 2017;9(1):e968. doi:10.7759/cureus.968.
49. Ciarallo A, Makis W, Novales-Diaz JA, Rene PM. Extramedullary gastric relapse of acute lymphoblastic leukemia following allogeneic stem cell transplant: staging with F-18 FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2011;36(8):e90–e92. doi:10.1097/RLU.0b013e318217af1c.
50. Holter JL, Thorp K, Smith ML, et al. [18F]-Fluorothymidine PET imaging in the diagnosis of leptomeningeal involvement with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):140–143. doi:10.1102/1470-7330.2011.0020.
51. Mayerhoefer ME, Jaeger U, Staber P, et al. [68 Ga]-Pentixafor PET/MRI for CXCR4 imaging of chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. *Invest Radiol*. 2018;53(7):403–408. doi:10.1097/RLI.0000000000000469.
52. Qin C, Wu Z, Li J, et al. Differences in uptake of 18F-FDG and 11C-choline in a case of acute myeloid leukemia. *Clin Nucl Med*. 2016;41(10):799–801. doi:10.1097/RLU.0000000000001324.
53. Sally F Barrington, N. George Mikhael, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3048–3057. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.