



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**MATÜR T VE B HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF
HASTALIKLARDA TANI ANINDA KEMİK İLİĞİ
TUTULUMUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYA VE AKIM
SİTOMETRİ YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Aylin YILMAZ AYGÜN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL

ANKARA
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MATÜR T VE B HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF
HASTALIKLARDA TANI ANINDA KEMİK İLİĞİ
TUTULUMUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYA VE AKIM
SİTOMETRİ YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Aylin YILMAZ AYGÜN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL

ANKARA
2022

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Matür T ve B Hücreli Lenfoproliferatif Hastalıklarda Tanı Anında Kemik İliği Tutulumunun İmmünohistokimya ve Akım Sitometri Yöntemi ile Karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’u tarafından, 31.01.2022 tarihinde, İ11-716-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Aylin YILMAZ AYGÜN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Aylin Yılmaz Aygün
Ödev başlığı: MATÜR T VE B HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA...
Gönderi Başlığı: MATÜR T VE B HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA...
Dosya adı: AYL_N_TEZ.docx
Dosya boyutu: 236.45K
Sayfa sayısı: 43
Kelime sayısı: 9,858
Karakter sayısı: 64,215
Gönderim Tarihi: 13-Kas-2022 01:35ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1952044897

MATÜR T VE B HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA
TANI ANINDA KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNUN
İMMÜNOHİSTOKİMYA VE AKIM SİTOMETRİ YÖNTEMİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% **12**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **12**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **6**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Aylin YILMAZ AYGÜN	Sınav tarihi: 23/ 11 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Matür T ve B Hücreli Lenfoproliferatif Hastalıklarda Tanı Anında Kemik İliği Tutulumunun İmmünohistokimya ve Akım Sitometri Yöntemi ile Karşılaştırılması
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>

Prof. Dr. Pervin TOPÇUOĞLU
Jüri Başkanı
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL
Tez Danışmanı
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nilgün SAYINALP
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

İlkeleri ve gösterdiği yolda yürümeye and içtiğimiz, Türk kadınına ve bilime verdiği değer için ulu önderimiz Mustafa Kemal ATATÜRK'e,

Uzmanlık eğitimi ve tez sürecimde bilgi ve tecrübesiyle bana ışık tutan, yoğun çalışma programına rağmen her zaman vakit ayırmaya çalışan, iyi bir hekim olmanın yanı sıra iyi bir insan olmaya bizi teşvik eden değerli hocam ve tez danışmanım Prof Dr Meltem KURT YÜKSEL'e,

Klinik bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitim sürecime önemli katkıları olan başta sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof Dr Ahmet DEMİRKAZIK ve tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyeleri ile uzman doktorlarımıza,

Beraber başladığımız asistanlık sürecinde her daim desteklerini hissettiğim, beraber gülüp beraber ağladığımız başta sevgili eşkıdemlerime ve asistan arkadaşlarıma,

Koşulsuz sevgilerini uzakta olsalar da her zaman hissettiğim, her kararında beni desteklemekten asla vazgeçmeyen, hayattaki en büyük şansım sevgili annem Nuray YILMAZ, babam Ömral YILMAZ, abim Ahmet YILMAZ'a,

Tıp eğitimim ve asistanlığım boyunca yoğun ve stresli çalışma temposuna rağmen desteğini, hoşgörüsünü, sabrını, empati yeteneğini asla kaybetmeyen, beni her konuda destekleyen ve motive eden yol arkadaşım, eşim Kaan AYGÜN'e,

Teşekkür ederim.

Dr. Aylin YILMAZ AYGÜN

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Non-Hodgkin Lenfoma	6
4.1.1. Tanım	6
4.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans	6
4.1.3. Risk Faktörleri ve Etiyoloji	7
4.1.4. Lenfoproliferatif Hastalık Sınıflaması (16)	8
4.1.5. Klinik Özellikler	10
4.1.6. Tanı Yöntemleri	11
4.1.7. Evreleme	11
4.1.8. Risk Değerlendirme	11
4.2. Lenfomalarda Kemik İliği İncelemesi	12
4.2.1. Kemik İliği İncelemesinin Önemi	12
4.2.2. Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Analizin Rolü	13
4.2.3. Akım Sitometrik Analizin Rolü	14

5. GEREÇ ve YÖNTEM	17
5.1. Araştırmanın Özellikleri ve Hastaların Seçimi	17
5.2. Kemik İliği Tutulumunun Değerlendirilmesi	18
5.3. İstatistiksel Analiz	18
6. BULGULAR	19
7. TARTIŞMA	33
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	41
9. KAYNAKLAR	42
10. EKLER	46
EK-1. DSÖ 2016 Matür B ve T hücreli lenfoma sınıflaması	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CVID	: Yaygın değişken immün yetersizlik sendromu
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr virus
ECOG PS	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu
FL	: Foliküler lenfoma
GİS	: Gastrointestinal sistem
HCL	: Tüylü hücreli lösemi
HCV	: Hepatit C virus
HHV8	: İnsan herpesvirus tip 8
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HSTL	: Hepatosplenik T hücreli lenfoma
HTLV-1	: İnsan T hücre lenfotropik virüs tip 1
IPİ	: Uluslararası Prognostik İndeks
KLL/SLL	: Kronik lenfositik lösemi / küçük hücreli lenfositik lenfoma
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LPL	: Lenfoplasmasitik lenfoma
MCL	: Mantle hücreli lenfoma
MF	: Mukozis fungoides
MZL	: Marjinal zon lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
PLL	: Prolenositik lösemi
RT	: Radyoterapi
SMZL	: Splenik marjinal zon lenfoma
TART	: Tutulu alan radyoterapi
T-LGL	: T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1. Tanı anındaki evrelerin dağılımı	28
---	----



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Non-hodgkin lenfoma risk faktörleri.....	7
Tablo 4.2.	Enfeksiyon ilişkili lenfoma alt tipleri.....	8
Tablo 4.3.	2022 DSÖ matür B ve T Hücreli Lenfoma Sınıflaması.....	9
Tablo 4.4.	Lugano Sınıflandırması (primer nodal lenfomaların revize evreleme sistemi)...	11
Tablo 4.5.	Non-hodgkin lenfoma alt tiplerinde kemik iliği tutulum	12
Tablo 4.6.	Kemik İliği İnfiltrasyon Paternleri ve sık görüldüğü NHL alt tipleri	13
Tablo 4.7.	Tanısal İmmünohistokimyasal Kriterler.....	14
Tablo 4.8.	Tanısal immünofenotipik özellikler	15
Tablo 6.1.	Hastaların Demografik Özellikleri	20
Tablo 6.2.	Patoloji ve Akım sitometri ile kemik iliği tutulum sonuçları.....	21
Tablo 6.3.	NHL alt tiplerinde yöntemlerin tanısal tutarlılığı.....	23
Tablo 6.4.	NHL alt tipleri ile KİB ve AS arasındaki korelasyon	24
Tablo 6.5.	Kemik İliği Tutulumunun NHL alt tipleri ile ilişkisi	25
Tablo 6.6.	Hastaların NHL alt tipleri ve dağılımı.....	26
Tablo 6.7.	Kemik iliği tutulum paterni ile KİB ve AS arasındaki ilişki.....	27
Tablo 6.8.	Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Evresi ile KİB ve AS ilişkisi	28
Tablo 6.9.	Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Evresi ile Kemik İliği Tutulumu.....	29
Tablo 6.10.	PET BT ile kemik iliği tutulumu.....	30
Tablo 6.11.	PET BT’de kemik iliği tutulumu ile KİB ve AS ilişkisi	30
Tablo 6.12.	Akım Sitometri ve Kemik iliği biyopsi patoloji yöntemlerinin tanısal değerleri.....	30
Tablo 6.13.	Hastaların nüks, exitus ve takip durumu	31
Tablo 6.14.	Hastaların son durumu ile KİB ve AS arasındaki ilişki	31
Tablo 6.15.	Hastaların son durumu ile Kemik İliği Tutulumu	32

1. ÖZET

Amaç: Kemik iliği biyopsisinin morfolojik ve immünohistokimyasal analizi ile kemik iliği aspirasyonunun akım sitometrik incelemesi non-Hodgkin lenfoma hastalarında evreleme için yapılmakta olup hastalığın tutulum derecesi prognoz ve tedavi stratejilerini belirlemektedir. Biyopsi preparatlarından çalışılan immünohistokimyasal tekniklerin gelişmesiyle kemik iliği tutulumunun daha doğru bir şekilde histopatolojik tanının konulması mümkün olmuştur. Akım sitometrisi ise klonal lenfoid popülasyonların ve spesifik lenfoproliferatif hastalık alt tiplerinin tipik immünofenotipik özelliklerinin saptanmasında ve bening-malign süreçleri ayırt etmede son derece yararlıdır. Bu retrospektif çalışma matür B ve T hücreli lenfomalarda tanı anında kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için immünohistokimyasal analiz ile akım sitometrik immünofenotiplendirmeyi karşılaştırılarak tanısal değerlerini ölçmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 2015 ile Haziran 2022 tarihleri arasında takip edilen matür B ve T hücreli lenfoproliferatif hastalık tanısı mevcut hastalardan, tanı anında alınan kemik iliği biyopsi immünohistokimya sonucu ile aynı örnekten gönderilen aspirasyonun akım sitometri sonucu sistemde mevcut olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma retrospektif olup hastaların yaş, cinsiyet, lenfoma alt tipi, evre, PET/BT'deki kemik iliği tutulumu, kemik iliği infiltrasyon paterni, fibrozis derecesi, sellülarite, immünohistokimyasal boyama, immünofenotipik özellikleri analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 736 hastanın 518'inde (%70,3) kemik iliği patolojisi ve akım sitometri sonuçları uyumlu saptandı. 53 hastada (%7,2) her iki yöntem arasında uyumsuz sonuçlar görüldü. Bu hastaların 13'ünde (%1,8) akım sitometri ile tutulum saptanırken patolojide tutulum saptamadı (KİB-/AS+), 40'ında (%5,4) tutulum patoloji ile saptanırken akım sitometri ile görülmedi (KİB+/AS-). Her iki yöntem arasında %90,7 oranında uyum görüldü. Uyumsuz sonuçlar FL ve LPL alt tiplerinde ve paratrabeküler tutulum paterninde anlamlı olarak daha fazla oranda gözlemlendi.

Sonuç: Akım sitometrisi FL ve LPL hariç diğer non-hodgkin lenfoma alt tiplerinde tanı anında kemik iliği tutulumunu değerlendirmede kemik iliği patolojisi yerine kullanılabilir bir yöntemdir. Başarısız kemik iliği biyopsisi, yetersiz ve uygun olmayan patoloji alınması veya şüpheli patoloji sonucu gibi durumlarda kemik iliği örneğinin tekrarlanması yerine akım sitometri ile kemik iliği tutulumunu değerlendirmek faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: lenfoma, non-hodgkin lenfoma, kemik iliği biyopsisi, kemik iliği tutulumu, immünohistokimya, akım sitometrisi, immünofenotip

2. ABSTRACT

Aim: Morphological and immunohistochemical analysis of bone marrow biopsy and flow cytometric examination of bone marrow aspiration are performed for staging in non-Hodgkin lymphoma, and the degree of disease involvement determines prognosis and treatment strategies. With the development of immunohistochemical techniques studied from biopsy preparation, it has become possible to make a more accurate histopathological diagnosis of bone marrow involvement. Flow cytometry, on the other hand, is extremely useful in detecting typical immunophenotypic features of clonal populations and specific lymphoproliferative disease subtypes and in distinguishing benign from malignant processes. In this retrospective study, it was aimed to measure the diagnostic values by comparing immunohistochemical analysis and flow cytometric immunophenotyping to evaluate bone marrow involvement at the time of diagnosis in mature B, T and NK cell lymphomas.

Materials and Methods: From the patients with a diagnosis of mature B and T/NK cell lymphoproliferative disease followed by the Ankara University Faculty of Medicine, Department of Hematology between January 2015 and June 2022, bone marrow biopsy immunohistochemistry results obtained at the time of diagnosis and flow cytometry of aspiration sent from the same sample. Patients whose results were available in the system were included in the study. The study was retrospective and the patient's age, gender, lymphoma subtype, stage, bone marrow involvement in PET/CT, bone marrow infiltration pattern, fibrosis degree, cellularity, immunohistochemical staining, immunophenotypic features were analyzed.

Results: Bone marrow pathology and flow cytometry results were found to be compatible in 518 (%70,3) of 736 patients included in the study. Discordant results were seen between both methods in 53 patients (%7,2). While involvement was detected in 13 (%1,8) of these patients with flow cytometry, no involvement was detected in pathology (BMB-/FC+), and in 40 (%5,4) involvement was detected with pathology but no with flow cytometry (BMB+/FC-). There was a %90,7 agreement between both methods. Discordant results were observed more frequently in follicular lymphoma and lymphoplasmacytic lymphoma subtypes. Discordant results were observed in FL and LPL subtypes and the paratrabecular involvement pattern.

Conclusions: Flow cytometry is a method that can be used instead of bone marrow pathology in evaluating bone marrow involvement at the time of diagnosis in non-Hodgkin lymphoma subtypes except follicular lymphoma and lymphoplasmacytic lymphoma. In cases such as unsuccessful bone marrow biopsy, insufficient and inappropriate pathology, or

suspicious pathology result, it may be useful to evaluate bone marrow involvement with flow cytometry instead of repeating the bone marrow sample.

Key Words: lymphoma, non-hodgkin lymphoma, bone marrow biopsy, bone marrow involvement, immunohistochemistry, flow cytometry, immunophenotype



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma, lenfatik doku, kemik iliği ve ektranodal bölgeleri içerebilen lenfositlerden kaynaklanan heterojen bir malignite olup Non-Hodgkin lenfoma, B ile T lenfositler ve NK hücrelerinden orijin alan kronik lenfoproliferatif hastalıkların bir grubunu oluşturmaktadır.

Kemik iliği incelemesi lenfoproliferatif hastalıkların tanı anında klinik evrelendirilmesi ve tedavi kararında önemli bir yere sahiptir. İmmünofenotipik özelliklerin saptanması hematolojik malignitelerin tanısı, tedavisi ve prognozunda önemlidir. (1) Akım sitometrisi, klonal lenfoid popülasyonların ve spesifik lenfoproliferatif hastalık alt tiplerinin tipik immünofenotipik özelliklerinin saptanmasında ve benign-malign süreçleri ayırt etmede son derece yararlıdır. Bunun yanı sıra, biyopsi preparatlarından çalışılan immünohistokimyasal tekniklerin gelişmesiyle kemik iliği tutulumunun daha doğru bir şekilde histopatolojik tanının konulması mümkün olmuştur. Birçok merkezde immünohistokimya ve akım sitometrik immünofenotiplendirme ile kemik iliği histolojik incelenmesi rutin olarak aynı zamanda yapılmaktadır. Her iki teknik birbirine denk olmamakla birlikte birbirlerini tamamlayıcı yöntemler olduğu düşünülmektedir. Kemik iliği biyopsi ve aspirasyonunun morfolojik değerlendirilmesi standart yaklaşım olarak kullanılmakta olup aspirasyonun akım sitometri ile immünofenotiplendirme yöntemiyle duyarlılığı arttırmakta, klonaliteyi değerlendirmesiyle tanısallık fayda sağlamaktadır. (2) Birçok çalışma ile kemik iliği biyopsi histolojik bulguları ile akım sitometri sonuçları karşılaştırılmış olup iki teknik arasında tutarsızlık olduğu görülmüştür. İki yöntem arasındaki tutarlılık genelde %80-90 oranında olup önemli bir oranda tutarsız sonuç verileri de mevcuttur.

Kemik iliği patolojisi, kemik iliği aspirasyonuna kıyasla daha acı verici ve daha invaziv bir işlem olup patoloji örneği alabilmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu çalışmada; tekrarlamaları engellemek, zaman ve maliyet kaybını önlemek açısından aspirasyondan çalışılan akım sitometrisi sonucunun kemik iliği patolojisi ile ne derecede tutarlı olduğu, tutarsız sonuçların hangi alt tiplerinde daha sık olduğu ve bundan yola çıkarak hangi hastalara biyopsi tekrarı yapılması, hangi hastalarda aspirasyona güvenilmesi gerektiği gibi sorulara cevap vermek amaçlanmıştır.

Yaptığımız bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 2015 ile Haziran 2022 tarihleri arasında takip edilen matür B ve T hücreli lenfoproliferatif hastalık (2016-WHO sınıflamasına göre (3)) tanısı mevcut hastaların, tanı anında kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için kullanılan immünohistokimya ile akım sitometri yöntemleri karşılaştırılmış ve aralarındaki tanısallık tutarlılık değerlendirilmiştir.

Ocak 2015 ile Haziran 2022 tarihleri arasında merkezimizde takip edilen matür B ve T hücreli lenfoproliferatif hastalık tanısı mevcut hastaların sayısı, lenfoproliferatif hastalık alt tiplerinin sıklığı, tanı anında kemik iliği tutulum oranının ve tutulum paterninin saptanması, kemik iliği tutulumunun patoloji ve PET BT ile karşılaştırılması ise çalışmanın ikincil amaçlarındandır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Non-Hodgkin Lenfoma

Lenfoma, lenfatik doku, kemik iliği ve ektranodal bölgeleri içerebilen lenfositlerden kaynaklanan heterojen bir malignite grubudur. Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma olarak ayrılmaktadır. Non-Hodgkin lenfoma, B ile T lenfositler ve NK hücrelerinden orijin alan kronik lenfoproliferatif hastalıkların heterojen bir grubunu oluşturmaktadır.

4.1.1. Tanım

Non-Hodgkin Lenfoma, B ve T hücre progenitörlerinden, olgun B ve T hücrelerinden veya doğal öldürücü hücrelerden kaynaklanan lenfoid dokuların bir malignitesidir(5). Monoklonal lenfositlerin, periferik kanda, kemik iliğinde, lenf nodunda ve diğer lenfoid dokularda anormal proliferasyonu ile karakterize olup dünya çapında en yaygın hematolojik malignitedir. (6) NHL vakalarının %80-85'ini B hücreli lenfoma oluşturmakta, %15-20 oranında T hücreli lenfoma görülmektedir. NK hücreli lenfoma ise nadirdir (7).

4.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

GLOBOCAN veri tabanına göre, 2020 yılında 544.352 kişi NHL tanısı almış olup yeni kanser tanısı alan tüm hastaların %2,8'ini oluşturmaktadır. 259.793 kişi ise NHL nedeniyle hayatını kaybetmiş, kanser nedeni tüm ölümlerin %2,6'sını oluşturmaktadır. Bu veriler ile NHL, 2020 yılında tüm dünyada yeni kanser tanısı alan ve kanser nedeniyle ölümlerin en sık 11. Nedenini oluşturmaktadır (8) (9).

2022 yılında ABD'de ortalama yılda 81.000 kişi lenfoma tanısı alacağı tahmin edilmekte olup yeni kanser tanısı alacak olan hastaların %4,2'sine denk gelmektedir. 2022 yılında yaklaşık 21.000 kişinin lenfomadan öleceği tahmin edilmekte olup kanser nedeniyle ölümlerin %3,'ünü oluşturmaktadır. İnsidansı erkeklerde daha yüksektir ve yaşla birlikte artmaktadır. (10)

NHL insidansı ve alt tiplerinin görülme sıklığı yaşa ve coğrafik dağılıma göre değişiklik göstermektedir. Ortalama tanı yaşı 67 olup hastaların %57'si 65 yaş üstünde tanı almaktadır. Ortalama ölüm yaşı 76 olup hastaların %78,5'i 65 yaş üstünde ölmektedir. Bimodal dağılım gösteren Burkitt lenfoma, LPL ve anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi alt tipleri ise daha genç yaşlarda görülebilmektedir. T hücreli lenfomalar daha çok Asya'da yayginken foliküler lenfoma gibi B hücreli lenfoma alt tipleri Batı ülkelerinde daha sık görülmektedir.

4.1.3. Risk Faktörleri ve Etiyoloji

NHL için risk faktörleri Tablo 4.1.'de belirtilmiştir (11). Erkekler, yaşam boyu NHL gelişmesi açısından 2 kat riske sahiptir. (4, 12) NHL hastalarının birinci derece akrabalarında lenfoma gelişme riski 1,7 kat artmıştır. Doğumsal (Klinefelter sendromu, Ataksi-telenjektazi sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, CVID) immün yetmezlik hastalıkları, otoimmün hastalıklar (şögren sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, çölyak hastalığı) ise NHL için diğer değiştirilemez risk faktörleridir (11). Otoimmün hastalıklar; hastalığı özgü inflamatuvar nedenler ve immünsupresif ilaçların kronik kullanımıyla lenfoma riskini arttırmaktadır. (13, 14)

Tablo 4.1. Non-hodgkin lenfoma risk faktörleri

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Yaş	Radyasyon
Cinsiyet	Kimyasal Maruziyet
İrk / Etnik köken	Obezite
Aile Öyküsü	Tütün kullanımı ve Alkol
Otoimmün Hastalıklar	Meme İmplantı
İmmünsupresyon	Vitamin Eksikliği

Sigara ve obezite en önemli değiştirilebilir risk faktörleridir. Kimyasal veya ilaç maruziyeti (fenitoin, digoksin, radyasyon, kemoterapi ve radyoterapi), solid organ ve kemik iliği transplantasyonu, edinsel (iyatrojenik immünsupresyon, HIV1 enfeksiyonu, kazanılmış hipogamaglobulinemi) immün yetmezlik hastalıkları ise NHL için diğer değiştirilebilir risk faktörleridir(11, 15). Enfeksiyon; lenfositlerin transformasyonu, immünsupresyon, immün yanıtın azalması ve kronik antijenik uyarım mekanizmaları ile lenfoma riskini arttırmaktadır (16). Tablo 4.2.'de enfeksiyon ajanları ile ilişkili lenfoma alt tipleri verilmiştir.

Tablo 4.2. Enfeksiyon ilişkili lenfoma alt tipleri

HIV	DBBHL, Burkitt lenfoma, Primer efüzyon lenfoması, Plasmablastik lenfoma
EBV	Burkitt lenfoma, DBBHL, Nazal tip Ekstanodal NK/T hücreli lenfoma, Posttransplant lenfoma, Primer SSS DBBHL, HL
HTLV-1	Erişkin T hücreli lenfoma, DBBHL
HHV-8	Primer efüzyon lenfoması, Multisentrik Castleman hastalığı
HCV	DBBHL, Splenik MZL, Lenfoplazmositik lenfoma
Helicobakter pylori	Mide MALTOMA
Campylobacter jejuni	İntestinal MALTOMA
B. burgdorferi	Cilt MALTOMA
C. psittaci	Göz MALTOMA

4.1.4. Lenfoproliferatif Hastalık Sınıflaması (16)

Lenfoma, ilk olarak 1960 yıllarında neoplastik hücrelerin sitolojik görünümüne göre sınıflandırılmıştır. Rappaport 1966 yılında kemik iliği tutulum paterni ile hücrelerin morfolojik özelliklerine (hücre boyutlarına göre) göre lenfomaları sınıflandırmıştır ancak hücrelerin immünolojik özellikleriyle uyumlu olmaması nedeniyle yetersiz kalmıştır. İmmünohistokimya, sitogenetik ve moleküler testlerin geliştirilmesiyle sınıflama kriterleri de değişmiştir. (17) Günümüzde en sık kullanılan 2022 yılında yenilenmiş olan Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması olup alt tipler morfolojik, immünohistotipik, genetik ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. 2022 DSÖ lenfoproliferatif hastalık sınıflamasında köken aldıkları hücreye göre B hücreli lenfoid proliferasyonlar ve lenfomalar (B hücre baskın tümör benzeri lezyonlar, prekürsör ve matür B hücreli neoplazmlar, plazma hücre neoplazmları), T ve NK hücreli lenfoid proliferasyonları ve lenfomaları (T hücre baskın tümör benzeri lezyonlar, prekürsör T hücreli neoplazmlar, matür T ve NK hücreli neoplazmlar) ve lenfoid dokunun stroma kaynaklı neoplazmları (mezenkimal dentritik hücreli neoplazmlar, miyofibroblastik tümör, dalak spesifik vasküler stromal tümör) olarak sınıflandırılmaktadır. (18)

80'den daha fazla NHL alt tipi bulunmakta olup bu alt tipler klinik özellikleri, histolojisi, fenotipleri ve genetik anormalliklerine göre sınıflandırılmaktadır. En sık matür B hücreli lenfoma; foliküler lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, mantle hücreli lenfoma, marjinal zon lenfoma, primer SSS lenfoması olarak görülmektedir. En sık matür T hücreli lenfoma ise periferik T hücreli lenfoma ve mukozis fungoidestir (19).

Tablo 4.3. 2022 DSÖ matür B ve T Hücreli Lenfoma Sınıflaması (18)

Matür B Hücreli Lenfomalar	Matür T Hücreli Lenfomalar
Pre-neoplastik ve neoplastik küçük lenfositik proliferasyon • Kronik lenfositik lösemi / Küçük lenfositik lenfoma • Monoklonal B hücreli lenfositoz Splenik B hücre lenfomalar ve lösemiler • Tüylü hücreli lösemi • Splenik marjinal zon lenfoma • Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoma • Splenik B hücreli lenfoma/lösemi, belirgin nükleol ile Lenfoplazmasitik lenfoma • Lenfoplazmasitik lenfoma Marjinal zon lenfoma • Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT) • Primer kutanöz marjinal zon lenfoma • Nodal marjinal zon lenfoma • Pediatrik marjinal zon lenfoma Foliküler lenfoma • İn situ foliküler B hücreli neoplazi • Foliküler lenfoma • Pediatrik tip foliküler lenfoma • Duodenal tip foliküler lenfoma Kutanöz folikül merkez lenfoma • Primer kutanöz folikül merkez lenfoma Mantle hücreli lenfoma • İn situ mantle hücreli lenfoma • Mantle hücreli lenfoma • Lösemik nodal olmayan mantle hücreli lenfoma İndolent B hücreli lenfomanın transformasyonu • İndolent B hücreli lenfomanın transformasyonu Büyük B hücreli lenfoma • Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS • T hücre/ histiositten zengin büyük B hücreli lenfoma • Diffüz büyük B hücreli lenfoma / yüksek dereceli B hücreli lenfoma, MYC ve BCL2 rearanjmanı ile • ALK+ büyük B hücreli lenfoma • Büyük B hücreli lenfoma, IRF4 rearanjmanı gösteren • Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, 11q sapması ile • Lenfomatooid granülomatozis • EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma • Kronik inflamasyonla ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma • Fibrin ilişkili büyük B hücreli lenfoma • Aşırı sıvı yüklemesi ilişkisi büyük B hücreli lenfoma • Plasmablastik lenfoma • İmmün ayrıcalıklı bölgelerin primer büyük B hücreli lenfoma • Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoması, bacak tipi • İntravasküler büyük B hücreli lenfoma • Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma	Matür T ve NK hücreli lösemiler • T hücreli proliferatif lösemi • T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi • NK hücreli büyük granüler lenfositik lösemi • Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma • Sezary sendromu • Agresif NK hücreli lösemi Primer kutanöz T hücreli lenfoma • Primer kutanöz CD4+ küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif hastalık • Primer kutanöz akral CD8+ lenfoproliferatif hastalık • Mikozis fungoides • Primer kutanöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalık: Lenfomatooid papülozis • Primer kutanöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalık: Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma • Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma • Primer kutanöz gamma/delta T hücreli lenfoma • Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma • Primer kutanöz periferel T hücreli lenfoma, NOS İntestinal T ve NK hücreli lenfoid proliferasyon ve lenfomalar • Gastrointestinal sistemin indolent T hücreli lenfoması • Gastrointestinal sistemin indolent NK hücreli lenfoproliferatif hastalığı • Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma • Monomorfik epiteliotropik intestinal T hücreli lenfoma • İntestinal T hücreli lenfoma, NOS Hepatosplenik T hücreli lenfoma • Hepatosplenik T hücreli lenfoma Anaplastik büyük hücreli lenfoma • ALK pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma • ALK negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma • Meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma Nodal T-foliküler helper (TFH) lenfoma • Nodal TFH hücreli lenfoma, anjiyoimmünoblastik tip • Nodal TFH hücreli lenfoma, foliküler tip • Nodal TFH hücreli lenfoma, NOS Diğer periferel T hücreli lenfoma • Periferel T hücreli lenfoma, NOS EBV pozitif NK/T hücreli lenfoma • EBV pozitif nodal T ve NK hücreli lenfoma

• Mediastinal gri zon lenfoma • Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS Burkitt lenfoma • Burkitt lenfoma KSHV/HHV8 ilişkili B hücreli lenfoid proliferasyon ve lenfomalar • Primer efüzyon lenfoması • KSHV/HHV8 pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma • KSHV/HHV8 pozitif germinotropik lenfoproliferatif hastalık İmmün yetersizlik ve disregülasyon ilişkili lenfoid proliferasyon ve lenfomalar • İmmün yetersizlik/disregülasyonda ortaya çıkan hiperplazi • İmmün yetersizlik/disregülasyonda ortaya çıkan polimorfik lenfoproliferatif hastalıklar • EBV+ mukokutanöz ülser • İmmün yetersizlik/disregülasyonda ortaya çıkan lenfomalar • Doğuştan gelen hastalık ile ilişkili lenfoid proliferasyon ve lenfomalar	• Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip Çocukluk çağıının EBV pozitif T ve NK hücreli lenfoid proliferasyon ve lenfomaları • Ciddi sivrisinek ısırık alerjisi • Hidroa vaksiniforme lenfoproliferatif hastalık • Sistemik kronik aktif EBV hastalığı • Çocukluk çağıının sistemik EBV pozitif T hücreli lenfoması
---	--

4.1.5. Klinik Özellikler

NHL kliniği, lenfomanın histolojik alt tipi ve tutulum alanına ve B semptomlarının varlığına göre değişmektedir. (19) Spesifik bir alt tipte bile hastalar arasında klinik farklılıklar görülmektedir. Klinik olarak B semptomları olarak bilinen ateş (38 derece üstü), son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan daha fazla açıklanamayan kilo kaybı ve gece terlemesi şikayetleri görülmektedir. B semptomları yüksek dereceli NHL tiplerinde daha yaygındır. Hastaların çoğunda bir kitle veya ağrısız lenfadenopati ilk başvuru nedeni olmaktadır. Bazı alt tiplerinde yıllarca süren çeşitli büyüklükte lenfadenopati görülürken, agresif alt tiplerde hızlı değerlendirme ve tedavi gerektiren katastrofik bir gidiş görülmektedir (20).

Agresif seyirli lenfomalar genellikle akut olarak hızlı büyüyen kitle, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi B semptomları ve tümör lizis sendromu ile ortaya çıkmaktadır. DBBHL, Burkitt lenfoma, B hücreli prolenfositik lenfoma, prekürsör B ve T lenfoblastik lösemi/lenfoma ve diğer periferik T hücreli lenfoma tipleri agresif lenfomalara örnektir.

İndolent lenfomalar ile sinsi, aylar veya yıllar içinde yavaş büyüyen veya büyüme-küçülme şeklinde lenfadenopati, hepatosplenomegali veya sitopeni ile ortaya çıkar. Foliküler lenfoma, KLL/SLL, LPL ve marjinal zon lenfoması indolent lenfoma olarak kabul edilmektedir. Mikozis fungoides, kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi bazı kutanöz T hücreli lenfoma alt tipi de indolent olarak kabul edilmektedir.

4.1.6. Tanı Yöntemleri

NHL'nin tanısı morfoloji, immünohistokimya, flow sitometri ve moleküler çalışmalara dayanmaktadır.(21) Kesin tanı lenf nodundan veya tutulum olan dokudan eksizyonel biyopsi ile örnekleme yapılarak konulmaktadır. Kitleden aspirasyon ise, biyopsi yapılmasının mümkün olmayan bir bölgede bulunması, akım sitometrik, sitogenetik, moleküler genetik çalışmalar için gerekli örnek elde edilmesi ve nüks olan hastalarda yapılabilir. Kemik iliği biyopsisinin morfolojik ve immünohistokimyasal analizi ise hastalığının evreleme ve takibinde kullanılmaktadır.

4.1.7. Evreleme

Evreleme için hastanın anamnezi ve fizik muayene bulguları, hemogram, periferik kan yayması, iki yönlü akciğer grafisi, servikotorakoabdominal BT, kemik iliği ince iğne aspirasyon biyopsisi ve PET BT sonuçları önem taşımaktadır. Birçok NHL tanılı hastada evreleme için Lugano sınıflandırması kullanılmakta olup bazı alt tiplerde spesifik evreleme sistemleri kullanılmaktadır.

Lugano sınıflandırmasında, tümör alanlarının nodal ve ektranodal alandaki sayısına ve diğer lokasyonların tutulumu değerlendirilmekte olup Ann Arbor evreleme sistemine dayanmaktadır. Lugano sınıflandırması evre 1 ile 2 olan hastalar erken evre, evre 3 ile 4 olan hastalar ileri evre olarak kabul edilmektedir. (21)

Tablo 4.4. Lugano Sınıflandırması (primer nodal lenfomaların revize evreleme sistemi) (21)

Evre	Tutulum	Ekstranodal tutulum
1	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal tutulum
2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulumu olan lenf nodu grubu	Evre 1 veya 2 nodal yayılımı sınırlı ve bitişik ekstranodal tutulum
2 bulky*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyon ile Evre 2 hastalık	Uygulanabilir değil
3	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanabilir değil
4	Komşu olmayan ekstralendenfatik tutulum	Uygulanabilir değil

*Bulky: Kriterleri histolojisine göre değişmekte olup boyut için eşik değer doğrulanamamıştır. Ancak FL için 6cm, DBBHL için 6-10cm eşik değer olarak kullanılmaktadır. (21, 22)

Not: Hastalığın yayılımı, PET BT ile tutulumu olan lenfomalar için PET BT ile, PET BT ile tutulumu olmayan lenfomalar için BT ile saptanmıştır.

4.1.8. Risk Değerlendirme

NHL tanılı hastalarda prognoz büyük ölçüde histopatolojiye bağımlı olup yaş, ektranodal tutulum, performans durumu ve evre gibi klinik parametrelerden daha az etkilenmektedir.

Spesifik alt tipler arasında ise prognoz; sitogenetik, immüfenotip, büyüme faktörleri ve sitokin üretimi gibi tümör hücresi biyolojisine göre değişmektedir. Tümör yükü evreleme açısından önemsiz olsa da prognoz açısından önemlidir ve tedaviyi de etkileyebilmektedir.

Prognostik indeksler standart tedavi sonrası ortalama sağ kalımı tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. Prognoz belirleme indeksleri arasında Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) en sık kullanılan indeks olup foliküler lenfomada FLIPI, FLIPI-2, M7-FLIPI, PRIMA-PI, mantle hücreli lenfomada MIPI ve NK/T hücreli lenfomada NKPI gibi hastalık spesifik prognostik indeksler de kullanılmaktadır. (23) Kötü prognozlu hastalarda daha anlamlı olduğu belirtilen Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı – Uluslararası Prognostik İndeks (NCCN-IPI) ise kullanılması önerilen diğer prognostik parametrelerdendir. (24)

4.2. Lenfomalarda Kemik İliği İncelemesi

4.2.1. Kemik İliği İncelemesinin Önemi

Lenfoid malignitelerde kemik iliği en yaygın ektranodal tutulum alanlarından biri olup lenfoma alt tipine göre tutulum sıklığı değişmektedir. Kemik iliği biyopsisinin morfolojik ve immünohistokimyasal analizi ise hastalığının evreleme ve takibinde kullanılmaktadır. Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmakta olup kemik iliği tutulumu Evre 4 olarak kabul edilmektedir.

Agresif lenfomalarla karşılaştırıldığında indolent lenfomalarda kemik iliği tutulum daha yaygın görülmektedir. (25) Tablo 4.5’de sık görülen non-hodgkin lenfoma alt tiplerindeki kemik iliği tutulumu oranları gösterilmektedir.

Tablo 4.5. Non-hodgkin lenfoma alt tiplerinde kemik iliği tutulum (26)

NHL alt tipi	Kemik iliği tutulumu (%)
KLL/SLL	>75
Mantle hücreli lenfoma	55-90
Foliküler lenfoma	55-60
Splenik marjinal zon lenfoması	70-100
Diğer marjinal zon lenfomalar	30-40
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	20-30
T hücre/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma	25-60
Burkitt lenfoma	>40
Hepatosplenik T hücreli lenfoma	>95
Periferik T hücreli lenfoma	40

Kemik iliği tutulumunun saptanması hastaların prognozu için de önemlidir. Kemik iliği tutulumunun bilinmesi, IPI parametrelerinden olan evre ve ektranodal tutulumu etkilemektedir. (23)

4.2.2. Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Analizin Rolü

Kemik iliği biyopsisi, lenfoma tutulumunu değerlendirmek için altın standart bir yöntem halinde gelmiş olup aynı zamanda kemik iliği tutulumunun paterni, fibrozis ve tutulum derecesi ile ilgili de bilgi sağlamaktadır.

Kemik iliği tutulum paterni, tanısal anlamda kesin bir spesifitesi olmasa da lenfoma alt tipleri arasında ayırıcı tanı yaparken yardımcı olmaktadır, özellikle sitolojik özelliklerin benzer olduğu küçük ve orta hücreli lenfomalarda tanı koymada faydalıdır. (27) Sıklıkla mikst patern görülürken hastalığın seyri sırasında paternde değişiklik görülebilmektedir. Fokal, paratrabeküler, intravasküler, intrasinüzoidal, paratrabeküler, diffüz ve nodüler kemik iliğinde görülen infiltrasyon tipleridir. Tablo 4.6’da non-hodgkin lenfoma alt tiplerinde sık görülen kemik iliği infiltrasyon paternleri gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Kemik İliği İnfiltrasyon Paternleri ve sık görüldüğü NHL alt tipleri (26)

Patern	Alt tip
Fokal, paratrabeküler	FL, MCL
İntravasküler, intrasinüzoidal	SMZL, HSTL
İnterstisyel, diffüz	Burkitt lenfoma, Lenfoblastik lenfoma, Anaplastik büyük hücreli lenfoma, Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma
Diffüz	Burkitt lenfoma, Periferik T hücreli lenfoma, LPL, KLL/SLL, Lenfoblastik lenfoma, FL, SMZL

İmmünohistokimyasal çalışmanın avantajı, hücre morfolojisi ile antijen ekspresyonunun korelasyonun sağlama ve düşük sayıda bile neoplastik hücreleri tespit edebilme yeteneğidir. Tablo 4.7’de en sık görülen matür B hücreli lenfoma alt tiplerinin tanısında kullanılan antijen ekspresyon belirteçleri gösterilmektedir. Bcl-2, Bcl-6, SiklinD1, ALK gibi bazı antijenler parafin dokuda değerlendirilebilir, bu da lenfoma alt tiplerinin ayırıcı tanısında fayda sağlamaktadır. (28)

Tablo 4.7. Tanısal İmmünohistokimyasal Kriterler (6)

	CD19	CD20	CD23	CD5	CD79	CD10	BCL-2	BCL-6	SiklinD1
KLL/SLL	+	+	+	+	+	-	+	-	-
NHL (sınıflandırılmayan)	+	+	+	+	+	-	-	-	-
MCL	+	+	-	+	+	-	-	-	+
FL	+	+	-	-	+	+	+	-	-
DBBHL	+	+	-	+	+	+	-	+	-

Mikozis fungoides nadir olarak kemik iliği tutulumu yapmasına rağmen ileri hastalık durumunda ya da Sezary sendromu olan vakalarda küçük, kıvrımlı serebriform çekirdekli helper T lenfositler kemik iliğini spesifik bir patern olmadan infiltre edebilmektedir. Bu hücreler immünohistokimyasal olarak CD2, CD3, CD5, CD7 (vakaların %30'u) ve CD4 pozitif ve CD25 negatiftir. Periferik T hücreli lenfomalarda interstisyel ve paratrabeküler patern yaygın olarak görülmekte olup neoplastik lenfoid hücreler CD3, CD2, CD5 ve CD7 pozitifdir (26).

Kemik iliği biyopsisinin dezavantajları; yetersiz kemik iliği dokusu, kanama veya ezilme artefaktlarının görülebilmesi ve tutulumun olmadığı yerden örnek alınarak yanlış negatif sonuçlara neden olabilmesidir (29). Bening lenfoid agregatlar, lenfoma tutulumunu taklit edebilmekte olup neoplastik agregatların yağ infiltrasyonu, paratrabeküler yerleşimi ve kenarlarının açılı olması gibi özellikleri ile bening agregatlardan ayrılmaktadır ancak hiçbir spesifik özellik kesin tanıya götürmemektedir (30). Kemik iliği biyopsisi işlemi teknik beceri gerektiren acı verici invaziv bir işlem olup aspirasyonla birlikte yapılan vakaların %0,08'inde advers olaylar bildirilmiştir. (29)

İnvaziv bir işlem olan kemik iliği biyopsisinin yetersiz ve şüpheli sonuçlandığı veya başarısız işlem gibi biyopsinin tekrarlanması gereken durumlarda, daha az invaziv aynı zamanda kemik iliği patolojisi kadar diagnostik yeni bir tekniğe olan ihtiyacı arttırmaktadır.

4.2.3. Akım Sitometrik Analizin Rolü

Kemik iliği aspirasyonunun akım sitometri ile immünofenotipik analizi hematopoetik malignitesi olan hastaların değerlendirilmesi ve takibinde birçok merkez tarafından standart haline gelmiştir. Akım sitometri hızlı ve duyarlı bir yöntem olup miyelom, KLL/SLL ve akut lösemide minimal rezidüel hastalık tanısında kullanılmaktadır (31). İmmünofenotiplendirme bening ve malign lenfoproliferatif hastalıkların ayırımında ve NHL alt tiplerinin

belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. (32) Akım sitometrisi, kappa ve lambda kısıtlılığının saptanmasıyla klonal lenfoid proliferasyona işaret etmekte olup hafif zincir oranlarında değişiklikler veya matür B hücrelerindeki anormal antijen ekspresyonu lenfoma tutulum şüphesini kuvvetle desteklemektedir. (33)

Akım sitometrisi ile süspansiyon halindeki hücreler lazer ışığından geçerlerken verdikleri sinyaller analiz edilmektedir. Bu şekilde hücrelerin immünofenotipleri, DNA içerikleri, enzim aktiviteleri ve hücre membran potansiyelleri ile ilgili verilere ulaşılmaktadır.

Akım sitometrisi ile CD19'un B hücre serisi, CD3'ün T hücre serisi ve CD56'nın NK hücre serisinden köken aldıklarını göstermektedir. B hücre panelinde CD19, CD5, CD20, CD22, CD23, CD103, CD10, kappa ve lambda hafif zincirleri, yüzey Ig, CD25, CD79b, CD38; T hücre panelinde CD3, CD2, CD4, CD5, CD8, CD7; NK hücre panelinde CD56, CD16, CD57, CD45, CD158, CD94 bakılması önerilmektedir. Tablo 4.8'de lenfoproliferatif hastalık alt tiplerinin tanısında akım sitometri ile bakılan yüzey antijenleri gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Tanısal immünofenotipik özellikler

KLL/SLL	CD5+, CD19+, CD20 z+, HLA DR+, CD23 p+, FMC7-, CD10-, CD22-, sIgM/D z+
MCL	CD5+, CD23-, CD19+, CD20+, HLA DR+, CD22+, CD43+, CD10-, sIgM p+
FL	CD5-, CD10+, CD23+/-, CD19+, CD20+, HLA DR+, CD22+, CD43-, CD11c-, sIg p+
MZL	CD19+, CD20+, HLA DR+, CD22+, CD11c+, CD5-, CD10-, CD23-, CD21-, CD24-, CD25-, sIg+, CD79b+, FMC7+, CD200+
WM	CD19+, CD5-, CD23-, CD79b+, CD20+, FMC7+, CD10-, CD25+, sIg+
SMZL	CD19+, CD20+, CD22+, CD24+, CD5-, CD103-, sIg p+
HCL	CD19+, CD20+, HLA DR +, CD79b+, CD25+, CD103+, CD123+, FMC7+, CD21-, CD5-, CD10-, CD23-, CD11c+, CD22+, sIg +, CD200+, CD43+
T-LGL	CD2+, CD3+, CD4-, CD5-, CD7-, CD8+, CD16+, CD11b+, CD56-, CD57+, CD25-
MF	CD2+, CD2+, CD5+, CD4+, CD7-, CD8-, CD25-
Erişkin T hücreli Lenf	CD2+, CD3+, CD5+, CD7-, CD4+, CD8-, CD25p+
Mikozis Fungoides	CD3+, CD4+, CD8-/+, CD7-/+, CD5-/+, CD2+, CD25-, CD56-, CD16-, CD57-
Periferik T hücreli Lenf	CD3+, CD4-/+, CD8-/+, CD7-/+, CD5-/+, CD2+, CD25-, CD56-, CD16-, CD57-
Anaplastik büyük h Lenfoma	CD3-/+, CD4+/-, CD8-/+, CD7-/+, CD5-/+, CD2+/-, CD25++, CD56+/-, CD16-
Anjiyoimmünoblastik T hücreli Lenfoma	CD3+, CD4+, CD8-, CD7+, CD5+, CD2+, CD25-, CD56-, CD16-, CD57-

Akım sitometrisi ile kısa bir sürede binlerce hücrede birçok belirtecin çalışılmasına olanak sağlaması, hızlı bir şekilde yanıt alınarak klinisyene yol göstermesi ve immünglobulin hafif zincir gibi bazı belirteçleri daha güvenilir bir şekilde saptamasından dolayı tercih edilmektedir. Ayrıca ince iğne aspirasyonu örnekleri için de kullanılmaktadır.

Kemik iliği aspirasyon morfolojisi ile lenfoma tutulumunun değerlendirilmesinin birçok sınırlaması vardır. İndolent lenfomalardaki malign hücreler normal hücrelerle karışabilmekte ve aspirasyon ile hücrelerin yapısının değerlendirilmesinde zorluklar olabilmektedir. Ancak agresif lenfoma hücreleri kemik iliği aspirasyonu ile hızlı bir şekilde tespit edilebilmektedir. Aspirat örneklerinin periferik kan ile dilüe olması, kemik trabeküllerine yapışma nedeniyle küçük lenfoid agregatların gözden kaçabiliyor olması, teknik nedenler ve klinisyenin deneyimi akım sitometrisinde yanlış negatifliğe neden olabilecek noktalardır (34).



5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Özellikleri ve Hastaların Seçimi

Bu araştırmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 2015 ile Haziran 2022 tarihleri arasında takip edilen matür B ve T hücreli lenfoproliferatif hastalık (2016 DSÖ sınıflamasına göre) tanısı mevcut hastalar çalışmaya alındı.

Çalışma bir retrospektif kohort araştırması olup hastalara ayrıca kemik iliği biyopsisi yapılmadı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 31.01.2022 tarihinde etik kurul onayı alındı. Sistemde mevcut tanı anında alınan kemik iliği biyopsi materyalinden çalışılan immünohistokimya ve akım sitometri sonuçları ve hastalık ile ilgili veriler toplanmış olup bu veriler hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla elde edildi.

Çalışmanın dahil etme ile dışlanma kriterleri belirlendi ve uygulandı. 18 yaşından büyük hastalar, 2016 WHO Lenfoma sınıflamasına göre matür B ve T hücreli lenfoproliferatif hastalık tanılı hastalar, Ocak 2015 ile Haziran 2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde takip edilmiş olan hastalar, tanı anında kemik iliği biyopsisi olan veya tanı anında dış merkezde alınan patoloji örneği Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümü tarafından değerlendirilmiş olan hastalar, aynı kemik iliği biyopsi örneğinden immünohistokimya ile akım sitometri çalışılan hastalar araştırmaya dahil edildi. 18 yaşında küçük hastalar, öncesinde veya eş zamanlı malignite tanısı mevcut olan hastalar, tanı öncesinde kemoterapi öyküsü olan hastalar, kemik iliği biyopsisi yetersiz olan hastalar, patoloji ve akım sitometri sonuçlarına ulaşılamayan hastalar ile tanı anında alınan kemik iliği biyopsisinin Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümü tarafından değerlendirilmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Primer sonlanım noktası; lenfoproliferatif hastalıklarda tanı anında kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi materyallerinin immünofenotipik ve immünohistokimyasal korelasyonu ile tanısal değerleri, sekonder sonlanım noktası ise lenfoma alt tiplerinin tanı anında kemik iliği tutulum oranı ve tutulum paterni olarak belirlendi.

Hastalar akım sitometri ve kemik iliği patoloji sonucu uyumlu olan grup ile uyumsuz olan grup olarak ikili ve her iki yöntem ile kemik iliği tutulumunun saptandığı grup (AS+/KİB+), her iki yöntem ile kemik iliği tutulumunun saptanmadığı grup (AS-/KİB-), akım sitometrisi ile kemik iliği tutulumu saptanırken kemik iliği patolojisinde tutulumun saptanmadığı grup (AS+/KİB-), kemik iliği patolojisi ile kemik iliği tutulumu saptanırken akım sitometrisinde tutulumun saptanmadığı grup (AS-/KİB+) olarak dörtlü gruplara ayrıldı.

5.2. Kemik İliği Tutulumunun Değerlendirilmesi

Kemik iliği preparatları merkezimizde patologlar tarafından incelenmekte olup klinik tanı, lenfoma alt tipi, örneğin boyutu ile yeterliliği, tutulum paterni, fibrozis derecesi, sellülaritesi, immünohistokimya sonuçları sistemden toplandı.

Merkezimizde immünohistokimyasal analiz için CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD15, CD20, CD22, CD23, CD25, CD26, CD30, CD34, CD38, CD43, CD45, CD56, CD57, CD61, CD68, CD79a, CD99, CD103, CD117, CD123, CD138, CD163, CD120, kappa, lambda, IgD, IgA, IgM, IgG, SiklinD1, Anneksin, LEF1, PAX5, MYC, MUM1, MPO, BCL1, BCL2, BCL6, TDT, TRAP, S-100, GlikoforinA, MNDA, BRAF, TIA1, Perforin, Granzim, Triptaz, PD1a, SOX1, Kalretikülin, Lizozim, PD-1, IRTA1, PAN CK, PLAP, AKL1, EMA, OCT2, BOB1, LMO2 bakılmıştır.

Merkezimizde akım sitometri incelemesinde lenfoma için rutin olarak CD5, CD10, CD19, CD45, HLA DR, CD38 antikor paneli kullanılmakta olup matür B lenfoma için FMC7, CD79b, CD19, CD27, CD23, CD22, CD20, CD45, kappa, lambda, CD43, CD200, CD11c, CD25, CD49d, ZAP70; HCL şüphesinde CD103 ile CD123; FL şüphesinde CD10 panele ek olarak çalışıldı. Matür T lenfoma için TCR gd, TCR ab, CD4, CD8, CD3, CD45, CD57, CD56, CD16, CD3, CD7 antikor paneline bakıldı.

5.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılmayan ikiden fazla sayısal değişkeni karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlı fark saptanması halinde ise ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi Bonferroni düzeltmesi yapılarak kullanıldı. Spearman testi kullanılarak klinik parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı. Kemik iliği tutulumunu tespit etmede akım sitometri ve kemik iliği biyopsisi sonuçları için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplandı. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Ocak 2015 ile Haziran 2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bilim dalı tarafından takip edilmiş olan matür B ve matür T/NK hücreli lenfoma tanılı hastaların verileri hastane bilgi işlem sistemi aracılığıyla elde edildi.

26197 hastanın verilerine ulaşıldı, tekrarlayan kayıtların çıkarıldı. Toplam 3098 hastanın verileri gözden geçirildi. 758 hastada tanıları doğrulanamadığı için, 1183 hasta tanı anındaki kemik iliği biyopsisi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmadığı veya hastanemiz patoloji bölümü tarafından incelenmediği için çalışma dışında bırakıldı. 40 hasta kemik iliği biyopsisi tanı anında olup olmadığı kesinleştirilemediği için, 26 hasta yetersiz kemik iliği biyopsisi nedeniyle, 42 hasta öncesinde malignite öyküsü olması nedeniyle, 64 hasta patoloji veya akım sitometri sonuçlarına ulaşamadığı için, 249 hasta kemik iliği aspirasyonundan akım sitometri yapılmadığı için çalışmaya dışında bırakıldı.

Toplamda 736 hasta çalışmaya alınarak tanı anında alınan kemik iliği biyopsi patolojileri ile akım sitometri sonuçları değerlendirildi. Hastaların 295'i kadın (%40,1), 441'i erkek (%59,9) cinsiyet olarak bulundu. Hastaların yaş aralığı 18 ile 94 olup ortalama yaş 59,1, ortanca değer 60 (19) olarak görüldü. 654 (%88,9) hasta B hücreli lenfoma, 82 (%11,1) hasta T hücreli lenfoma olarak saptandı. Hastaların 113'ünde (%17,8) agresif lenfoma mevcut olup 523'ü (%82,2) indolent lenfoma tipinde idi.

736 hastanın 477'sinde (%64,8) tanı anında histolojik olarak kemik iliği tutulumu saptanırken 224'ünde (%30,4) tanı anında kemik iliği patolojisinde tutulum saptanmadı. 35'inde (%4,8) ise kemik iliği patolojisi şüpheli olarak sonuçlandı. Tanı anında akım sitometri ile kemik iliği tutulumu 736 hastanın 407'sinde ise (%55,3) saptanırken 185'inde (%25,1) saptanmadı. 11 hastada (%1,5) şüpheli tutulum görülürken 133 hastada (%18,1) akım sitometri tanısal değildi. PET BT görüntülemesi mevcut 250 hastada PET BT ile kemik iliği tutulumu 202'sinde (%80,8) saptanmadı, 32 hastada (%12,8) tutulum saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 6.1'de verilmiştir.

Tablo 6.1. Hastaların Demografik Özellikleri

	n = 736
Cinsiyet*	
Kadın	295 (40,1)
Erkek	441 (59,9)
Yaş	
Ortalama±SS /	59,1±14
Aralık	18-94
Ortanca (ÇAA)	60 (19)
Tipi*, n=636	
Agresif	113 (17,8)
İndolent	523 (82,2)
Hücre tipi*	
B hücreli lenfoma	654 (88,9)
T hücreli lenfoma	82 (11,1)
Flow tutulum*	
Yok	185 (25,1)
Var	407 (55,3)
Şüpheli	11 (1,5)
Tanısal değil	133 (18,1)
Patoloji tutulum*	
Yok	224 (30,4)
Var	477 (64,8)
Şüpheli	35 (4,8)
PET tutulum*, n=250	
Yok	202 (80,8)
Var	32 (12,8)
Şüpheli	16 (6,4)
Boyut (mm), n=697	
Ortalama±SS	14,9±6,4
Ortanca (ÇAA)	15 (9)

*n (%)

736 hastanın %52,4'ünde (n=86) akım sitometrisi ve kemik iliği patolojisi ile kemik iliği tutulumu saptandı (AS+/KİB+). %17,9'unda (n=132) her iki yöntemle de kemik iliği tutulumu saptanmadı (AS-/KİB-). %5,4'ünde (n=40) kemik iliği patolojisi ile kemik iliği tutulumu saptanırken akım sitometri ile saptanamadı (AS-/KİB+). %1,8'inde (13) akım sitometri ile kemik iliği tutulumu saptanırken kemik iliği patolojisi ile saptanamadı (AS+/KİB-).

Akım sitometri sonucu şüpheli olan 11 hastanın (%1,5) 5'inde patoloji ile tutulum saptanırken 2'sinde patoloji ile tutulum görülmedi, 4 hastanın kemik iliği patolojisi de şüpheli sonuçlandı. Akım sitometri sonucu tanısal olmayan 138 hastanın (%18,1) 46'sında patoloji ile tutulum saptanırken 77'sinde patoloji ile tutulum görülmedi, 10 hastanın kemik iliği patolojisi şüpheli olarak geldi.

Kemik iliği patolojisi sonucu şüpheli olan 35 hastanın (%4,8) 8'inde akım sitometri ile tutulum saptanırken 13'ünde tutulum görülmedi, 4 hastanın akım sitometri sonucu şüpheli, 10 hastanın sonucu tanısal değildi.

Tablo 6.2. Patoloji ve Akım sitometri ile kemik iliği tutulum sonuçları

	Akım sitometri (AS)	Kemik İliği Patoloji (KİB)	n (%)
1	+	+	386 (52,4)
2	+	-	13 (1,8)
3	+	Şüpheli	8 (1,1)
4	-	+	40 (5,4)
5	-	-	132 (17,9)
6	-	Şüpheli	13 (1,8)
7	Şüpheli	+	5 (0,7)
8	Şüpheli	-	2 (0,3)
9	Şüpheli	Şüpheli	4 (0,5)
10	Tanısal değil	+	46 (6,3)
11	Tanısal değil	-	77 (10,5)
12	Tanısal değil	Şüpheli	10 (1,4)

736 hastadan sonuçları şüpheli ve tanısal olmayanlar çıkarıldıktan sonra kalan 571 hastadan her iki yöntemin tutarlı olarak sonuçlandığı 518 hasta (%70,3) olup patolojide ve akım sitometride tutulumu olan hastaların sayısı (İHK+/AS+) 386 (%52,4), patolojide ve akım sitometride tutulumu olmayan hastaların sayısı (İHK-/AS-) 132 (%17,9) olarak saptandı. Her iki yöntem arasındaki **uyum %90,7** olarak bulundu. İki yöntem arasındaki uyumun güvenilirliğini ölçen kappa indeksi 0,769 ile önemli derecede anlamlı bir tutarlılık olarak sonuçlandı (**p<0,001**). MZL, DBBHL, FL, HCL ve MCL tiplerinde her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı tutarlılık izlenmekte olup uyum %80 ile %100 arasında görüldü (**p<0,001**). KLL/SLL, MF ve LPL alt tiplerinde %65,4-97,6 arasında seyretmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bkz Tablo 6.3.

Uyumsuz sonuçları olan toplamda 53 hasta (%7,2) olup bunların 13'ünde (%1,8) patolojide tutulum saptanmayıp akım sitometrisinde tutulum saptandı (KİB-/AS+; 3 KLL/SLL, 1 MZL, 1 FL, 1 MCL, 1MF, 1 WM). 40 hastada (%5,4) patolojide tutulum saptanırken akım sitometrisi ile saptanmadı (KİB+/AS-; 8 FL, 8 WM, 7 MZL, 5 DBBHL, 4 MF, 2 KLL/SLL, 1 MCL). Uyumsuz sonuçların görüldüğü 53 hastanın lenfoma alt tiplerine bakıldığında, en sık

uyumsuz sonuç foliküler lenfoma (n=9, %17), lenfoplazmasitik lenfoma (n=8, %17) olduğu görüldü. Bunları marjinal zon lenfoma (n=8, %15,1), diffüz büyük B hücreli lenfoma (n=5, %9,4) izledi.

KLL/SLL tanılı hastaların (n=205) 200'ünde hem akım sitometri ile hem patoloji ile tutulum görüldü, 3'ünde sadece akım sitometrisi ile tutulum, 2'sinde sadece patoloji ile tutulum saptadı. Çalışmada hem patoloji hem de akım sitometrisinde tutulumu olmayan hasta görülmedi. Gruplar arasında KLL/SLL tanılı hastalarda anlamlı fark bulunmazken ($p=0,86$) uyum %97,6 olarak görüldü. MZL tanılı hastaların (n=88) 62'sinde hem akım sitometri ile hem patoloji ile tutulum görüldü, 1'inde sadece akım sitometrisi ile tutulum, 7'sinde sadece patoloji ile tutulum saptadı. 7 hastada akım sitometride de patolojide de tutulum saptanamadı. Gruplar arasında MZL tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$). Uyum %90,9 olarak görülürken uyumun güvenilirliği önemli derecede iyi sonuçlandı ($kappa=0,759$). DBBHL tanılı hastaların (n=42) 3'ünde hem akım sitometri ile hem patoloji ile tutulum görüldü, 5'inde sadece patoloji ile tutulum saptanırken sadece akım sitometri ile tutulumu olan hasta görülmedi. 18 hastada akım sitometride de patolojide de tutulum saptanamadı. Gruplar arasında DBBHL tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$). Uyum %88,1 olarak görülürken uyumun güvenilirliği orta derecede iyi sonuçlandı ($kappa=0,493$). FL tanılı hastaların (n=45) 10'unda hem akım sitometri ile hem patoloji ile tutulum görüldü, 1'inde sadece akım sitometrisi ile tutulum, 8'inde sadece patoloji ile tutulum saptadı. 26 hastada akım sitometride de patolojide de tutulum saptanamadı. Gruplar arasında FL tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$). Uyum %80 olarak görülürken uyumun güvenilirliği orta derecede iyi sonuçlandı ($kappa=0,554$). HCL tanılı hastaların (n=49) 48'inde hem akım sitometri ile hem patoloji ile tutulum görüldü, sadece akım sitometride tutulum veya sadece patoloji ile tutulumu olan hasta saptanmadı. 1 hastada akım sitometride de patolojide de tutulum saptanamadı. Gruplar arasında HCL tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$). Uyum %100 olarak görülürken uyumun güvenilirliği çok önemli derecede iyi sonuçlandı ($kappa=1$). MCL tanılı hastaların (n=37) 32'sinde hem akım sitometri ile hem patoloji ile tutulum görüldü, 1'inde sadece akım sitometrisi ile tutulum, 1'inde sadece patoloji ile tutulum saptadı. 3 hastada akım sitometride de patolojide de tutulum saptanamadı. Gruplar arasında MCL tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$). Uyum %94,6 olarak görülürken uyumun güvenilirliği önemli derecede iyi sonuçlandı ($kappa=0,720$). MF tanılı hastaların (n=28) arasında akım sitometri ile patolojide tutulum saptanan hasta görülmedi, 1'inde sadece akım sitometrisi ile tutulum, 4'ünde sadece patoloji ile tutulum saptadı. 23 hastada akım sitometride de patolojide de tutulum saptanamadı. Gruplar arasında MF tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,68$), uyum %82,1 olarak saptandı.

LPL tanılı hastaların (n=26) 17'sinde hem akım sitometri ile hem patoloji ile tutulum görüldü, 1'inde sadece akım sitometrisi ile tutulum, 8'inde sadece patoloji ile tutulum saptadı. Çalışmada hem patoloji hem de akım sitometrisinde tutulumu olmayan hasta görülmedi. Gruplar arasında LPL tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,50), uyum %65,4 olarak saptandı.

Tablo 6.3. NHL alt tiplerinde yöntemlerin tanısal tutarlılığı

	n	AS+ KİB+	AS+ KİB-	AS- KİB+	AS- KİB-	Kappa indeks	p değeri	Uyum (%)
Tüm hastalar	571	386	13	40	132	0,769	<0,001	90,7
KLL/SLL	205	200	3	2	0	-0,012	0,86	97,6
MZL	88	62	1	7	18	0,759	<0,001	90,9
DBBHL	42	3	0	5	34	0,493	<0,001	88,1
FL	45	10	1	8	26	0,554	<0,001	80
HCL	49	48	0	0	1	1,000	<0,001	100
MCL	37	32	1	1	3	0,720	<0,001	94,6
MF	28	0	1	4	23	-0,061	0,68	82,1
WM	26	17	1	8	0	-0,073	0,50	65,4

İki yöntemin uyumlu olduğu grupta, uyumsuz gruba göre KLL/SLL, MZL, HCL, MCL ve diğer alt tipler daha yüksek oranda görüldü. Uyumsuz grupta ise DBBHL, FL, MF ve LPL daha yüksek oranda görüldü. Uyumlu grupta en sık KLL/SLL (n=200, %36,8), MZL (n=80, %15,4), HCL (n=49, %9,5), DBBHL (n=37, %7,1) alt tipleri görüldü. Yöntemlerin uyumsuz olduğu grupta ise en sık FL (n=9, %17) ve LPL (n=9, %17) alt tipleri görüldü. İki grup arasında KLL/SLL, FL, LPL ve HCL alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken diğer alt tiplerle fark bulunmadı. Uyumsuz sonuçların görüldüğü hastalar ile NHL alt tipleri arasındaki korelasyon analizinde foliküler lenfoma ve lenfoplasmasitik lenfomada uyumsuz sonuçların görülmesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (sırasıyla $p=0,027$ $p<0,01$). MZL ve DBBHL'da görülen uyumsuzluk istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,95$ $p=0,58$). Her iki yöntem arasında uyumlu sonuçlar ise en sık KLL/SLL alt tipinde (n=200, %38,6) gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,01$).

İki yöntemin uyumsuz olduğu grupta 46 hasta B hücreli lenfoma (%86,8), 7 hasta T hücreli lenfoma (%13,2) olarak görüldü. İki yöntemin uyumlu olduğu grupta 481 hasta B hücreli lenfoma (%92,9), 37 hasta T/NK hücreli lenfoma (%7,1) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,17). Uyumsuz grupta 9 hasta (%21,4) agresif, 33 hasta (%78,6) indolent lenfoma olup uyumlu grupta 60 hasta (%12,6) agresif, 417 hasta (%87,4) indolent lenfoma olarak görüldü. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,11).

Tablo 6.4. NHL alt tipleri ile KİB ve AS arasındaki korelasyon

Tanı*	AS-KİB uyumsuz n=53	AS-KİB uyumlu n=518	p değeri
KLL/SLL*	5 (9,4)	200 (38,6)	<0,001 ^a
MZL*	8 (15,1)	80 (15,4)	0,95 ^a
DBBHL*	5 (9,4)	37 (7,1)	0,58 ^c
FL*	9 (17)	36 (6,9)	0,027 ^c
HCL*	0 (0)	49 (9,5)	0,010 ^c
MCL*	2 (3,8)	35 (6,8)	0,56 ^c
MF*	5 (9,4)	23 (4,4)	0,17 ^c
WM*	9 (17)	17 (3,3)	<0,001 ^c
Hücre tipi*			0,17 ^c
B hücreli lenfoma	46 (86,8)	481 (92,9)	
T/NK hücreli lenfoma	7 (13,2)	37 (7,1)	
Tipi*, n=519			0,11 ^a
Agresif	9 (21,4)	60 (12,6)	
İndolent	33 (78,6)	417 (87,4)	

*n (%)

^aChi-Square^bMann-Whitney U^cFisher's Exact Test

Her iki yöntemle kemik iliği tutulumunun saptandığı grupta (AS+/KİB+) KLL/SLL ve HCL anlamlı olarak daha fazla oranda, her iki yöntemle kemik iliği tutulumunun saptanmadığı grupta (AS-/KİB-) DBBHL ve MF (**p<0,001**) anlamlı olarak daha fazla oranda saptandı. Kemik iliği tutulumu olan grupta B hücreli lenfoma anlamlı olarak daha fazla oranda görülürken, kemik iliği tutulumu olmayan grupta T hücreli lenfoma anlamlı olarak daha fazla oranda saptandı (**p<0,001**). Kemik iliği tutulumu olan grupta indolent lenfoma daha fazla oranda, kemik iliği tutulumu olmayan grupta agresif lenfoma anlamlı olarak daha fazla oranda saptandı (**p<0,001**).

Tablo 6.5. Kemik İliği Tutulumunun NHL alt tipleri ile ilişkisi

	AS+ KİB+ n=386	AS+ KİB- n=13	AS- KİB+ n=40	AS- KİB- n=132	p değeri
KLL/SLL*	200 (51,8)	3 (23,1)	2 (5)	0 (0)	<0,001 ^a
MZL*	62 (16,1)	1 (7,7)	7 (17,5)	18 (13,6)	0,76 ^a
DBBHL*	3 (0,8)	0 (0)	5 (12,5)	34 (25,8)	<0,001 ^a
FL*	10 (2,6)	1 (7,7)	8 (20)	26 (19,7)	<0,001 ^a
HCL*	48 (12,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	<0,001 ^a
MCL*	32 (8,3)	1 (7,7)	1 (2,5)	3 (2,3)	0,071 ^a
MF*	0 (0)	1 (7,7)	4 (10)	23 (17,4)	<0,001 ^a
WM*	17 (4,4)	1 (7,7)	8 (20)	0 (0)	<0,001 ^a
Hücre tipi*					<0,001 ^a
B hücreli lenfoma	382 (99)	11 (84,6)	35 (87,5)	99 (75)	
T hücreli lenfoma	4 (1)	2 (15,4)	5 (12,5)	33 (25)	
Tipi*, n=519					<0,001 ^a
Agresif	10 (2,6)	1 (12,5)	8 (23,5)	50 (51)	
İndolent	369 (97,4)	7 (87,5)	26 (76,5)	48 (49)	

*n (%)

^aChi-Square

Çalışmaya alınan hastalar arasında en sık görülen alt tipler 209 (%28,4) hasta ile KLL, 68 (%9,2) hasta ile DBBHL, 57 (%7,7) hasta ile FL ve MZL (48 hasta SMZL (%6,5), 26 hasta EMZL (%3,5), 12 hasta NMZL (%1,6) ve 43 hasta sınıflandırılmayan hasta (%5,8)) olarak saptandı. 82 matür T hücreli lenfoma tanılı hastaların en sık alt tipler Mikozis Fungoides (n=43, %5,8), periferik T hücreli lenfoma (n=10, %1,4) ve anaplastik büyük hücreli lenfoma (n=7, %1) olarak görüldü. Bütün alt tiplerin sayısı ve dağılımı Tablo 6.5’de gösterilmiştir.

Tablo 6.6. Hastaların NHL alt tipleri ve dağılımı

Tanı*	n (%)
Matür B hücreli lenfoma	654 (88,9)
KLL/SLL	209 (28,4)
DBBHL	68 (9,2)
FL	57 (7,7)
HCL	50 (6,8)
MZL	129 (17,5)
Splenik	48 (6,5)
Nodal	12 (1,6)
Ekstranodal	26 (3,5)
MCL	44 (6)
WM	34 (4,6)
B Hücreli Lenfoma	10 (1,4)
T-LGL	8 (1,1)
Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfoma, NOS	8 (1,1)
Burkitt Lenfoma	7 (1)
Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma	6 (0,8)
Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfoma, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanj	4 (0,5)
Plazmablastik Lenfoma	4 (0,5)
Primer Kutanöz DBBHL	4 (0,5)
B Hücreli Lenfoma, DBBHL ve HL arasında, sınıflandırılmayan	3 (0,4)
T hücre ve histiyosit zengin B hücreli lenfoma	3 (0,4)
B hücreli prolenfositik lösemi	2 (0,3)
İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma	2 (0,3)
Soliter plazmasitom (kemik)	1 (0,1)
Matür T ve NK hücreli neoplazmlar	82 (%11,1)
MF	43 (5,8)
Periferik T Hücreli Lenfoma	10 (1,4)
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ALK+ ve ALK-)	7 (0,5)
Erişkin T Hücreli Lenfoma	6 (0,8)
Anjioimmünoblastik T Hücreli Lenfoma	4 (0,5)
Ekstranodal NK T Hücreli Lenfoma, nazal tip	3 (0,4)
Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	2 (0,3)
Ekstranodal Ekstranazal NK T Hücreli Lenfoma	2 (0,3)
Primer Kutanöz CD8+ Agressif Epidermotropik Sitotoksik T Hücreli Lenf	1 (0,1)
Primer Kutanöz CD4+ küçük orta boyutlu T Hücreli Lenfoproliferatif Hast	1 (0,1)
Agresif T NK Hücreli Lenfoma	1 (0,1)
Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma	1 (0,1)
NK Hücrelerinin Kronik Lenfoproliferatif Hastalığı	1 (0,1)
Primer Kutanöz Follikül Merkez Lenfoma	1 (0,1)

*n (%)

Tanı anında kemik iliği tutulumu en sık KLL/SLL hastalarında görülmüş olup bunu sırasıyla MZL, HCL, MCL, WM, FL ve DBBHL izledi. Kemik iliği tutulum paternine

bakıldığında en sık patern mikst (n=192, %39,7) olup sırasıyla diffüz (n=120, %24,8) , interstisyel (n=92, %19) ve paratrabeküler (n=38, %7,9), intertrabeküler (n=17, %3,5), intrasinüzoidal (n=16, %3,3) ve nodüler (n=9, %1,9) tutulumlar görüldü. Mikst paternde ise en sık diffüz interstisyel (n=72, %14,7), interstisyel paratrabeküler (n=42, %8,7) ve paratrabeküler intertrabeküler (n=32, %6,6) görüldü. Kemik iliği patoloji ve akım sitometri sonuçları arasında tutarsızlığın görüldüğü hastalar ile kemik iliği tutulum paterni arasındaki ilişkiye bakıldığında; uyumlu sonuçlar en sık diffüz (n=111, %29,6) ve interstisyel (n=63, %16,8) paternde görülmüş olup diffüz patern ve uyumlu sonuç arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0,27). Uyumsuz sonuçlar ise en sık paratrabeküler paternde (n=9, %26,5) görülmüş olup bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (**p<0,01**).

Tablo 6.7. Kemik iliği tutulum paterni ile KİB ve AS arasındaki ilişki

Yerleşim paterni*, n=409	AS KİB uyumsuz	AS KİB uyumlu	P değeri
Diffüz*, n=409	4 (11,8)	111 (29,6)	0,027^a
İnterstisyel*, n=409	8 (23,5)	63 (16,8)	0,32 ^a
Paratrabeküler*, n=409	9 (26,5)	13 (3,5)	<0,001^a
İntertrabeküler*, n=409	0 (0)	12 (3,2)	0,61 ^a
İntrasinüzoidal*, n=409	0 (0)	13 (3,5)	0,61 ^a
Nodüler*, n=409	1 (2,9)	8 (2,1)	0,55 ^a

*n (%)

^aChi-Square

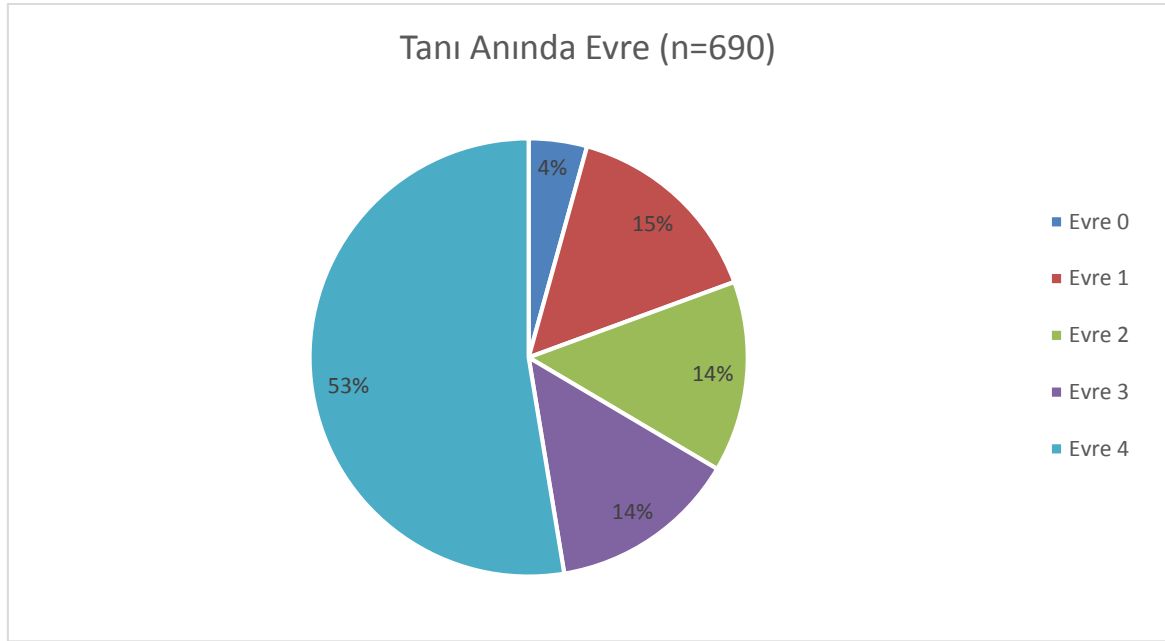
^bMann-Whitney U

^cFisher's Exact Test

Hastaların evrelerine bakıldığında, 363 hasta (%52,6) evre 4, 96 hasta (%13,9) evre 3, 97 hasta (%14,1) evre 2, 104 hasta (%15,1) evre 1 olarak saptandı. İki yöntem arasında uyumun olduğu grupta en sık evre 4 (n=262, %53,1) ve evre 1 (n=75, %15,2) hasta olup uyumsuz grupta en sık evre 4 (n=38, %74,5) hasta görüldü. Evre 4 olan hastalardan iki yöntemin uyumlu olduğu 262 hasta (%50,6), iki yöntemin uyumsuz olduğu 38 hasta (%71,7) saptandı. Her iki yöntemin uyumsuz sonuçlandığı grupta, Evre 4 hasta sayısının anlamlı olarak daha fazla oranda olduğu görüldü (**p=0,03**). Yanlış negatif akım sitometri sonucu olan grupta (AS-/KİB+), Evre 4 hasta anlamlı olarak daha fazla oranda saptandı (**p<0,001**).

İki yöntem arasında uyumsuz grupta 23 hasta (%43,4) kadın, 30 hasta (%56,6) erkek cinsiyette; uyumlu grupta 193 hasta (%37,3) kadın, 325 hasta (%62,7) erkek hasta saptandı. Uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,38). Yaş ortalaması uyumsuz grupta 59,8 iken uyumlu grupta 59,6 görüldü. İki grup arasında yaşa bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,88). Her iki

yöntemle de kemik iliği tutulumu olan grupta, kohortun yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$).



Şekil 6.1. Tanı anındaki evrelerin dağılımı

Tablo 6.8. Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Evresi ile KİB ve AS İlişkisi

	AS KİB uyumsuz	AS KİB uyumlu	P değeri
Cinsiyet*			0,38 ^a
Kadın	23 (43,4)	193 (37,3)	
Erkek	30 (56,6)	325 (62,7)	
Yaş			0,88 ^b
Ortalama±SS	59,8±14,1	59,6±13,4	
Ortanca (ÇAA)	58 (22)	61 (17)	
Evre*, n=544			0,020^a
0	3 (5,9)	27 (5,5)	
1	1 (2)	75 (15,2)	
2	3 (5,9)	64 (13)	
3	6 (11,8)	65 (13,2)	
4	38 (74,5)	262 (53,1)	
Evre 4*, n=544	38 (71,7)	262 (50,6)	0,003^a

*n (%)

^aChi-Square

^bMann-Whitney U

^cFisher's Exact Test

Tablo 6.9. Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Evresi ile Kemik İliği Tutulumu

	AS+ KİB+ n=386	AS+ KİB- n=13	AS- KİB+ n=40	AS- KİB- n=132	p değeri
Cinsiyet*					0,40 ^a
Kadın	137 (35,5)	5 (38,5)	18 (45)	56 (42,4)	
Erkek	249 (64,5)	8 (61,5)	22 (55)	76 (57,6)	
Yaş					<0,001 ^b
Ortalama±SS	61,6±12,5	57,9±17	60,5±13,2	53,6±14	
Ortanca (ÇAA)	62 (14)	57 (28)	58,5 (20)	53 (21)	
Evre 4*, n=544	236 (63,8)	3 (27,3)	35 (87,5)	26 (21,1)	<0,001 ^a

*n (%)

^aChi-Square^bKruskal-Wallis H

PET BT görüntülemesi olan 250 hastanın 32'sinde (%12,8) PET BT'de kemik iliği tutulumu saptanırken 224'ünde (%30,4) tutulum saptanamadı, 16'sı (%6,4) şüpheli tutulum olarak sonuçlandı. Kemik iliği patoloji ve akım sitometri sonuçları şüpheli ve tanısal olmayanlar çıkarıldıktan sonra geriye kalan 182 hastanın 24'ünde PET BT'de tutulum saptanırken 148'inde tutulum saptanmadı, 10 hastada şüpheli tutulum olarak sonuçlandı. Kemik iliği patoloji ve akım sitometri yöntemlerinin uyumsuz olduğu grupta PET BT ile tutulum 6 hastada (%22,2) saptanırken 17 hastada (%63) tutulum saptanmadı, 4 hastada (%14,8) şüpheli tutulum bulundu. Uyumlu grupta ise PET BT ile tutulum 18 hastada (%11,6) saptanırken 131 hastada (%84,5) tutulum saptanmadı, 6 hastada (%3,9) şüpheli tutulum görüldü. Her iki yöntemle uyumlu sonuçların olduğu grupta, PET BT ile kemik iliği tutulumu saptanmayan hastaların oranı daha fazla saptandı (**p=0,016**). PET BT'de kemik iliği tutulumu olan hastalarda kemik iliği patoloji ve akım sitometri sonucu uyumlu ve uyumsuz olan hastalar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0,14).

PET BT tutulumu ve kemik iliği patoloji tutulumu korelasyonuna bakıldığında, PET BT'de tutulum görülen hastaların sayısı 24 olup bu hastaların 19'unda kemik iliği patolojisinde de tutulum saptandı, 5'inde patoloji ile tutulum görülmedi. PET BT'de kemik iliği tutulumu olmayan 148 hasta olup bu hastaların 80'inde patoloji ile de tutulum görülmedi, 68'inde patoloji ile tutulum saptandı.

PET BT tutulumu şüpheli olan hastalar çıkartıldıktan sonra 172 hastada yapılan korelasyon çalışmasında, PET BT ile akım sitometrisi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken ($r_s=0,110$ p=0,15), patoloji ile arasında zayıf kuvvette anlamlı korelasyon görüldü (**$r_s=0,230$, p=0,02**).

Tablo 6.10. PET BT ile kemik iliği tutulumu

n=172	PET Tutulum	
	r _s	p değeri ^a
Akım sitometri	0,110	0,15
Patoloji	0,230	0,002

^aSpearman**Tablo 6.11.** PET BT’de kemik iliği tutulumu ile KİB ve AS ilişkisi

	AS KİB uyumsuz	AS KİB uyumlu	p değeri
PET tutulum*, n=182			0,016^a
Yok	17 (63)	131 (84,5)	
Var	6 (22,2)	18 (11,6)	
Şüpheli	4 (14,8)	6 (3,9)	
PET tutulum varlığı*, n=182	6 (22,2)	18 (11,6)	0,14 ^c

*n (%)

^aChi-Square^cFisher’s Exact Test

Patoloji altın standart olarak kabul edilirse akım sitometri yönteminin duyarlılığı %90,6, özgüllüğü %91, pozitif prediktif değeri %96,7, negatif prediktif değeri %76,6 olarak saptandı. Akım sitometrisi altın standart olarak kabul edilirse kemik iliği biyopsi patoloji yönteminin duyarlılığı %96,7, özgüllüğü %76,7, pozitif prediktif değeri %90,6, negatif prediktif değeri %91 olarak saptandı. Bkz Tablo 6.3.

Tablo 6.12. Akım Sitometri ve Kemik iliği biyopsi patoloji yöntemlerinin tanısal değerleri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
Akım Sitometri	90,6	91	96,7	76,7
Kemik iliği biyopsi patoloji	96,7	76,7	90,6	91

Hastaların son durumlarına bakıldığında 197 hastanın (%26,8) eksitus olduğu, 172 hastanın (%23,4) takipten çıktığı, 367 hastanın (%49,9) takibinin devam ettiği görüldü. İki yöntemin uyumsuz olduğu grupta 21 hastanın (%39,6) exitus olduğu, 8 hastanın (%15,1) takipten çıktığı, 24 hastanın (%45,3) takipte olduğu; uyumlu grupta ise 137 hastanın (%26,4) exitus olduğu, 116 hastanın (%22,4) takipten çıktığı, 264 hastanın (%51,2) takibinin devam ettiği görüldü. İki grup arasında exitus ve takip durumu açısından istatistiksel olarak fark görülmedi (p=0,10). Hastaların 148’inde (%21,3) nüks görülmüş olup 89’u (%12,8) refrakter

olarak kabul edildi, 457 hastada (%65,9) nüks görülmedi. Uyumsuz KİB ve AS grubunda 11 hastada (%21,6) nüks görüldü, 10 hasta (%19,6) refrakter kabul edildi, 30 hastada (%58,8) nüks görülmedi. Uyumlu grupta ise 108 hastada (%22) nüks görüldü, 58 hasta (%11,8) refrakter kabul edildi, 325 hastada (%66,2) nüks görülmedi. İki grup arasında bu hastalarda istatistiksel fark görülmedi ($p=0,27$). Hastaların 38'ine (%6,1) kemik iliği nakli yapıldığı görüldü. Uyumsuz gruptaki hastaların 4'üne (%9,5), uyumlu gruptaki hastaların 21'ine (%4,8) kemik iliği nakli yapılmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,26$).

Tablo 6.13. Hastaların nüks, exitus ve takip durumu

Son durum*,n=736	
Eksitus	197 (26,8)
Takipte	367 (49,9)
Takipten çıkmış	172 (23,4)
Nüks*, n=694	
Yok	457 (65,9)
Var	148 (21,3)
Refrakter	89 (12,8)
Nakil*, n=622	
Yok	584 (93,9)
Var	38 (6,1)

*n (%)

Tablo 6.14. Hastaların son durumu ile KİB ve AS arasındaki ilişki

	AS-KİB uyumsuz	AS-KİB uyumlu	p değeri
Son durum*			0,10 ^a
Eksitus	21 (39,6)	137 (26,4)	
Takipte	24 (45,3)	264 (51,2)	
Takipten çıkmış	8 (15,1)	116 (22,4)	
Nüks*, n=542			0,27 ^a
Yok	30 (58,8)	325 (66,2)	
Var	11 (21,6)	108 (22)	
Refrakter	10 (19,6)	58 (11,8)	
Nakil*, n=483			0,26 ^c
Yok	38 (90,5)	420 (85,2)	
Var	4 (9,5)	21 (4,8)	

*n (%)

^aChi-Square

^bMann-Whitney U

^cFisher's Exact Test

Kemik iliği tutulumunun olduğu grupta, nüks olan hastalar anlamlı olarak daha az oranda (**p=0,001**), kemik iliği olmayan grupta ise, nüks olan hastalar anlamlı olarak daha fazla oranda görüldü (**p=0,002**).

Tablo 6.15. Hastaların son durumu ile Kemik İliği Tutulumu

	AS+ KİB+ n=386	AS+ KİB- n=13	AS- KİB+ n=40	AS- KİB- n=132	p değeri
Son durum*					0,091 ^a
Eksitus	105 (27,2)	6 (46,2)	15 (37,5)	32 (24,2)	
Takipte	201 (52,1)	3 (23,1)	21 (52,5)	64 (48,5)	
Takipten çıkmış	80 (20,7)	4 (30,8)	4 (10)	36 (27,3)	
Nüks*, n=542					0,001^a
Yok	264 (71,4)	8 (66,7)	22 (56,4)	61 (50,4)	
Var	67 (18,1)	1 (8,3)	10 (25,6)	41 (33,9)	
Refrakter	39 (10,5)	3 (25)	7 (17,9)	19 (15,7)	
Nüks varlığı*, n=542	67 (18,1)	1 (8,3)	10 (25,6)	41 (33,9)	0,002^a
Refrakter hastalık varlığı*, n=542	39 (10,5)	3 (25)	7 (17,9)	19 (15,7)	0,16 ^a

* n (%)

^aChi-Square

7. TARTIŞMA

Kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesi lenfoma hastalarında evreleme, tedavi seçimi ve takipte önemli olup altın standart bir yöntem olarak kabul edilmektedir (35). Kemik iliği tutulumunun sağ kalım ile ilişkisi olduğu FLIPI çalışmalarının da içinde olduğu birçok araştırma ile gösterilmiştir (36, 37). Morfolojik olarak kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesi standart bir yöntem olup aspirasyonun akım sitometri ile analizi son zamanlarda rutin olarak birçok merkez tarafından yapılmaktadır. Akım sitometrisi yüksek sensitivite ile daha objektif sonuçlar sağlamasına rağmen, tek başına patolojik değerlendirmeden daha yararlı bir yöntem olması yapılan çalışmalarla desteklenememiştir.

Kemik iliği biyopsinde aspirasyona kıyasla daha acı verici ve daha invaziv bir işlem olan patoloji örneği alabilmek her zaman mümkün olmamaktadır. Başarısız işlem, yetersiz ve uygun olmayan patoloji örneği alınma gibi bir durumda patolojinin tekrarlanması önerilmekte olup bu hem hasta açısından hem de klinisyen açısından acı verici ve zahmetli bir uygulamadır. Bu tekrarlamaları engellemek, zaman ve maliyet kaybını önlemek açısından aspirasyondan çalışılan akım sitometrisi sonucunun kemik iliği patolojisi ile ne derecede tutarlı olduğu, tutarsız sonuçların hangi alt tiplerinde daha sık olduğu ve bundan yola çıkarak hangi hastalara biyopsi tekrarı yapılması hangi hastalarda aspirasyona güvenilmesi gerektiği gibi sorulara cevap vermek bu çalışma ile amaçlanmıştır. Çalışmamız matür B ve matür T/NK hücreli lenfoma tanılı hastalarında tanı anında kemik iliği tutulumunu değerlendirmek üzere kemik iliği biyopsi patolojisi ile akım sitometri yöntemlerini karşılaştıran Türkiye’de ilk çalışma olup daha önce yapılmış olan çalışmalar arasında en geniş kohorta sahip çalışmadır.

Toplamda 736 hastanın dahil edildiği çalışmamızdaki kohortumuzun tanımlayıcı istatistiklerine baktığımızda; hastaların %40,1’i kadın, %59,9’u erkek cinsiyette olduğu görülmüştür. Örneklemin yaş ortalaması $59,1 \pm 14$, ortanca 60 (19) olarak belirlenmiştir. Literatürde non-Hodgkin lenfoma tanısının erkek cinsiyette ve yaşla birlikte artmakla beraber özellikle 55 yaş üstünde daha sıklıkla görülmekte olduğu belirtilmiştir (4, 10, 12).

Kohortumuzun %88,9’u B hücreli lenfoma, %11,1’i T ve NK hücreli lenfomu tipinde olduğu görülmüştür. Literatürdeki B ve T/NK hücreli lenfoma dağılımına baktığımızda, kohortumuzla uyumlu olduğu görülmüştür (7). Çalışmamızdaki non-Hodgkin lenfoma alt tiplerinin dağılımına baktığımızda, %28,4 KLL/SLL, %9,2 DBBHL, %7,7 FL, %6,5 SMZL (%17,5 MZL) olduğu görülmüştür. T/NK hücreli lenfomalardan ise en sık %5,8 MF, %1,4 periferik T hücreli lenfoma, %1 anaplastik büyük hücreli lenfoma ve %0,5 anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma alt tipleri olarak sıralanmıştır. Literatürde en sık

görülen NHL; sırasıyla DBBHL, FL, MZL(EMZL>SMZL>NMZL), KLL ve MCL olarak belirtilmiş olup (38), kohortumuzda KLL/SLL hastaları dışarıda bırakıldığında literatürle uyumlu olarak en sık DBBHL ve sonrasında FL görülmüştür. SMZL en sık 3.sıklıkla görülmüş, bu durum ise tiplendirilmenin yapılamadığı MZL tanılı 43 hastanın (%5,8) olması nedeniyle tanısı netleştirilemeyen EMZL hastalarının da olabileceği şeklinde açıklanmıştır. Literatürde MF dışarıda bırakıldığında, periferik T hücreli lenfoma en sık, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma 2. sıklıkta, anaplastik büyük hücreli lenfoma ise 3. Sıklıkta görülmektedir (39, 40). Çalışmamızda ise MF 1. sırada olup diğer periferik T hücreli lenfoma grupları içerisinde en sık periferik T hücreli lenfoma, 2. sıklıkta anaplastik T hücreli lenfoma, 3. sıklıkta ise erişkin T hücreli lenfoma ve anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma görülmüştür.

Kemik iliği patolojisi ile hastaların %64,8'inde kemik iliği tutulumu saptanmıştır. Kemik iliği infiltrasyon paternlerine bakıldığında; en sık yerleşim sırasıyla %39,7 ile miks patern, %24,8 ile diffüz patern, %19 ile interstisyel patern, %5,9 ile paratrabeküler patern olarak görülmüştür. Miks paternde ise en sık %14,7 ile diffüz interstisyel patern ve %8,7 ile interstisyel paratabeküler patern olarak görülmüştür. NHL hastalarında yapılan çalışmalarda kemik iliği tutuluğu %16-42 oranında saptanmış olup en sık görülen infiltrasyon paternleri diffüz, interstisyel ve miks olarak gelmiş, başka bir çalışmada da kohortumuzla benzer olarak miks, diffüz, interstisyel patern olarak sıralanmıştır (41-43). Kohortumuzdaki kemik iliği tutulum oranının yüksek olması ise örneklemin diğer çalışmalara göre daha fazla hasta ile yapılmış olmasının bir sonucu olduğu düşünülmüştür.

Arber ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 450 non-hodgkin lenfoma hastası çalışmaya alınmış, benzer olarak ortalama yaş 54, erkek/kadın cinsiyet oranı 1,7 olarak saptanmış, en sık alt tipler sırasıyla FL, DBBHL ve MCL olarak görülmüş, en sık infiltrasyon paterni ise miks, paratrabeküler nodüler olarak belirlenmiştir (42). Kim ve arkadaşlarının yaptığı 248 matür B hücreli lenfoma tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada en sık görülen alt tipler DBBHL, EMZ, FL ve MCL olarak saptanmıştır. (44)

Akım sitometri ile immünofenotiplendirme gibi yöntemlerin klinik pratikte daha fazla kullanılmaya başlanmasıyla beraber immünohistokimyasal tetkiklerinde duyarlılığında gelişme görülmüştür (45). Çalışmamızda 736 hastanın 652'sinde tanı koyma aşamasında immünohistokimyadan yararlanılmış olup rutin kemik iliği biyopsi incelemesine immünohistokimya eklenmesinin önemini doğrulamaktadır. Akım sitometrisi ise kullanılmaya başlandığı yıllardan bu yana kemik iliği değerlendirmesinde önem kazanmış, şu an birçok merkezde patoloji ile uygulanmaktadır.

736 hastadan kemik iliği patoloji ve akım sitometri sonuçları şüpheli ve tanısal olmayan hastalar çıkarıldıktan sonra geriye kalan 571 hastada; her iki yöntem arasında uyum 518 hastada görülmüş, 386 hastada KİB+/AS+, 132 hastada KİB-/AS- saptanmıştır. **Uyum oranı %90,7** olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kappa indeksi 0,769 bulunmuş olup uyumda çok iyi derecede güvenilirlik göstermiştir. En sık görülen NHL alt tiplerinde uyumlu biyopsiler; KLL hastalarında 200/205, MZL hastalarında 80/88, DBBHL hastalarında 37/42, FL hastalarında 36/45, HCL hastalarında 49/49, MCL hastalarında 35/37, MF hastalarında 23/28, LPL hastalarında 17/26 olarak görülmüştür. Tüm alt tiplerde uyum %65-100 arasında seyretmiş olup MZL, DBBHL, FL, HCL ve MCL alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu alt tiplerde ise uyum aralığı %80-100 aralığında görülmüştür. Literatürde de her iki yöntem arasında uyum %85-95 olarak belirtilmiştir (27-29, 44, 46-48)

B hücreli lenfoma olan 527 hastada her iki yöntemle kemik iliği tutulumu saptanan 382 hasta, her iki yöntemle kemik iliği tutulumu saptanmayan 99 hasta, yanlış negatif akım sitometri sonucu olan 35 hasta, yanlış negatif patoloji sonucu olan 11 hasta saptanmıştır. T hücreli lenfoma ise 44 hastada görülmüş olup her iki yöntemle tutulum saptanan 4 hasta, her iki yöntemle tutulum saptanmayan 33 hasta, yanlış negatif akım sitometri sonucu 5 hastada, yanlış negatif patoloji sonucu 2 hastada saptanmıştır.

Örneklerimizde 53 hastada kemik iliği biyopsisi ve akım sitometri uyumsuz sonuçlanmış olup uyumsuzluğun görüldüğü hastalar arasında en fazla hasta grubunu literatürle benzer olarak kemik iliği patolojisinde tutulumun saptanıp akım sitometrisinde tutulumun saptanmadığı grup (KİB+/AS-) oluşturmuştur. 13 hastada lenfoid infiltrasyon biyopsi ile saptanamazken akım sitometrisi ile saptanmıştır (AS+/KİB-). Bu grup; KLL/SLL hastalarında 3/205, MZL hastalarında 1/88, DBBHL hastalarında 0/42, FL hastalarında 1/45, HCL hastalarında 0/49, MCL hastalarında 1/37, MF hastalarında 1/28, LPL hastalarında 1/26 olarak görülmüştür. Bu bulgu lenfoid infiltrasyon odaklarının küçük olduğu durumlarda morfolojik incelemenin duyarlılığının düşük olması ile açıklanmıştır. 40 hastada ise kemik iliği infiltrasyonu sadece biyopsi ile saptanabilmiş, akım sitometrisi ile tutulum saptanamamıştır (AS-/KİB+). Bu grup; KLL/SLL hastalarında 2/205, MZL hastalarında 7/88, DBBHL hastalarında 5/42, FL hastalarında 8/45, HCL hastalarında 0/49, MCL hastalarında 1/37, MF hastalarında 4/28, LPL hastalarında 8/26 olarak görülmüştür. Bu yanlış negatiflik, diffüz olmayan kemik iliği infiltrasyonu durumunda alınan aspirasyon materyalinde her zaman malign hücre olamayabileceği şeklinde açıklanmıştır.

Merli ve arkadaşlarının 486 NHL tanılı hasta ile yaptıkları patoloji ve akım sitometri karşılaştırma çalışmasında uyum %85 olarak saptanmış olup tutarsız sonuçların %12'sinde (n=58) AS-/KİB+, %3'ünde (n=17) AS+/KİB- olarak bulunmuştur. Çalışmada yapılan kantitatif değerlendirmede, her iki yöntem arasında KLL/SLL, NMZL, MCL ve SMZL alt tiplerinde iyi korelasyon saptanmış olup bu alt tiplere sahip vakalarda akım sitometrinin, non-hodgkin lenfoma evresinde yerini alabileceği belirtilmiştir (46). Statuto ve arkadaşlarının 354 NHL hastası ile yaptıkları akım sitometri ve immünohistokimyasal karşılaştırma çalışmasında, 305 hastada (%86,1) her iki yöntem arasında uyumlu sonuç görülürken, 49 hastada (%14) uyumsuz sonuç görülmüştür (28). Kim ve arkadaşlarının 248 matür B hücreli lenfoma tanılı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, her iki yöntem arasında uyum %91,5 olarak bulunmuştur. 21 hastada (%8,5) uyumsuz sonuçlar saptanmış olup 13'ünde sadece patoloji ile tutulum saptanırken 8'inde sadece akım sitometrisi ile tutulum saptanabilmiştir (44). 2022 yılında yayınlanan 81 B hücreli lenfoma tanılı hastalarda yapılan karşılaştırma çalışmasında, her iki yöntem arasında uyum %88 olarak sonuçlanmıştır (29).

Uyumsuz sonuçlar en sık foliküler lenfoma (n=9, %17), lenfoplasmasitik lenfoma (n=9, %17) ve MZL (n=8, %15,1) alt tiplerinde görülmüştür. Merli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tutarsız sonuç sayısı en yüksek foliküler lenfoma ve DBBHL tanılı hastalar olmuş, tutarsızlık oranına bakıldığında uyumsuz sonuçlar en sık LPL ve FL tanılı hastalarda görülmüştür. Çalışmada FL, LPL ve DBBHL alt tiplerinde altın standart olarak kemik iliği patolojisinin önemli olduğu desteklenmektedir (46). Çalışmamızda uyumsuz sonuçlar çıkan hastaların NHL alt tiplerine bakıldığında önceki çalışmalarla paralel bir şekilde foliküler lenfoma hastalarında en sık görüldüğü ve AS-/KİB+ şeklinde olduğu görülmüştür. Böylece foliküler lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumunu saptamada patolojinin akım sitometriye kıyasla daha duyarlı olduğunu desteklenmiştir. Foliküler lenfoma yaygın olarak görülen paratrabekeüler patern olup malign hücrelerin kemik trabeküllerine sıkıca bağlanmasının bunun nedeni olabileceği öngörülmüştür (46). Çalışmamızda bu hipotezi destekler şekilde, bulunan 45 foliküler lenfoma tanılı hastaya bakıldığında 18'inde patoloji ile kemik iliği tutulumu görülmüş olup en sık pattern 10 hasta ile paratrabekeüler olarak saptanmıştır. Bu hastalar arasında 5 hastada yanlış negatif akım sitometri (AS-/KİB+) sonucu görülmüş olup yanlış negatif kemik iliği patoloji sonucu (KİB-/AS+) olan hastalar bulunmamıştır. Aynı şekilde foliküler lenfoma tanılı hastalarda akım sitometrisinin yanlış negatif sonuçlandığı 8 hastanın 5'inde paratrabekeüler paternde kemik iliği tutulumunun olduğu görülmüştür. Önceki yapılmış olan çalışmalarda her iki teknikle saptanan infiltratların kantitatif değerlendirilmesine bakılmış, FL'de görülen bu uyumsuzluğu morfolojiye kıyasla akım sitometrisinde önemli ölçüde az malign hücre saptanmış olması gösterilmiştir. (46, 49) Bir diğer önemli bulgu ise Merli ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmayla da benzer olarak düşük hasta sayısında rağmen LPL hastalarında uyumsuzluğun fazla olmasıdır. Bu bulgu ise LPL’de görülen çeşitli derecelerdeki fibrozis ve küçük lenfosit, lenfoplazmasitoid hücreler ile plazma hücrelerin oluşturduğu infiltratların polimorfik olması nedeniyle akım sitometri saçılımını etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. (46) Statuto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tutarsız sonuçların görüldüğü alt tipler en sık DBBHL, MZL ve FL bulunmuştur (28)

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece akım sitometri ile tutulum saptanabilen 8 kişilik grup (KİB-/AS+) DBBHL, MCL ve EMZL tanılı hastalardan oluşmaktadır. Bu hastaların 6’sında minimal kemik iliği tutulumu mevcut olması minimal kemik iliği tutulumunun saptanmasında akım sitometrisine kıyasla patolojinin duyarlılığının düşük olması ile açıklanmıştır. Sadece patoloji ile tutulum saptanabilen (KİB+/AS-) 13 hastanın alt tipleri DBBHL, T hücre/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma, anaplastik büyük B hücreli lenfoma, FL ve EMZL’den oluşmakta olup bu hastalardaki uyumsuz sonuç ise tutulum paterni diffüz olmayan veya lenfoid odakları küçük olan hastalardan alınan aspirasyonda neoplastik hücrelerin her zaman saptanabilmesinin mümkün olamayabileceği şeklinde açıklanmıştır. Buna kanıt olarak ise bilateral kemik iliği biyopsisinin unilateral kemik iliği biyopsisine olan üstünlüğü gösterilmiştir. Sonuç olarak, akım sitometrinin non-hodgkin lenfoma evrelemesinde faydalı bir yöntem olup özellikle az sayıda lenfoma hücrelerinin tespitinde önemli olduğu, kemik iliği patolojisi yerine geçemese de tutulumu değerlendirmede tamamlayıcı bir rol oynayacağı belirtilmiştir. Minimal kemik iliği tutulumunun klinik etkilerinin araştırılması önerilmiştir (44).

Cabezas-Quintario ve arkadaşlarının yaptığı 328’i non-hodgkin lenfoma hastalarından oluşan 413 lenfoma hastasının katıldığı çalışmada, her iki yöntem arasında uyum %85,7 (kappa 0,69) olarak saptanmıştır. Uyumsuz sonuçlar; en sık AS-/KİB+ olan 33 hastalık grupta bulunmuş, nedeninin yamalı kemik iliği tutulumu olabileceği belirtilmiştir. AS+/KİB- olan 18 hasta bulunmuş olup bunun nedeninin lenfoid infiltrasyon odaklarının küçük olmasına yorumlanmıştır. Sonuç olarak, kemik iliği tutulumu varlığında akım sitometrinin daha yararlı olduğu bulunmasına rağmen kemik iliği patolojisine üstünlüğü desteklenememiştir. Minimal kemik iliği tutulumunun klinik önemi henüz tam belirlenemediğinden, tek yöntem olarak akım sitometrinin kemik iliği patolojisinin yerine geçemeyeceği, ancak minimal tutulumu olan hastalarda patoloji ile tamamlayıcı bir rol oynayabileceği söylenmiştir (27).

Ramalingam ve arkadaşlarının 81 B hücreli lenfoma hastası ile yaptıkları çalışmada, uyumsuz sonuçları olan hastaların hepsinin AS+/KİB- grubundan oluştuğu (%12, n=10) görülmüştür. Yanlış negatif kemik iliği patoloji sonucu olan 10 hastanın 8’inde kemik iliğinde

minimal infiltrasyon saptanmış, bunun nedeninin sadece minimal kemik iliği tutulumu olmadığı, yamalı tutulumun da neden olabileceğine değinilmiştir. AS-/KİB+ grubunda hastanın olmaması ile akım sitometri yönteminin daha üstün olduğu sonucuna varılmış, diğer çalışmalarda akım sitometrinin yanlış negatifliğinin fazla olmasını ise kullandıkları akım sitometri cihazının duyarlılığı nedeniyle minimal infiltrasyonlar kaçırmış olabilecekleri şeklinde açıklanmıştır. Sonuç olarak, PET BT ve akım sitometri kombinasyonunun non-hodgkin lenfomada kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için en iyi yol olduğu, patolojinin altın standart olarak kullanılmasına rağmen duyarlılığı ve özgüllüğü düşük, yüksek yanlış negatif oranına sahip olduğu, akım sitometrinin ise basit, hızlı bir teknik olup biyopsi yapılamadığı veya yetersiz olduğu durumlarda kullanışlı olduğu belirtilmiştir (29).

Çalışmamızdaki infiltrasyon paterni ile yöntemler arası tutarlılık analizinde diffüz ve interstisyel paternin **anlamli olarak** uyumlu sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Diffüz paternin olduğu 120 hastanın 111'inde, interstisyel paternin olduğu 80 hastanın 63'ünde akım sitometrisi ile de kemik iliği tutulumu saptanmıştır. Çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak yanlış negatif akım sitometrisi sonucunun en sık paratrabeküler paternde olduğu bulunmuştur. Merli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışma ile uyumlu olarak kemik iliğinde interstisyel ve nodüler tutulum paterninde akım sitometrisi ile korelasyonun anlamli olduğu yanlış negatiflik ise paratrabeküler patern ile daha anlamli bulunmuştur (46). Bu durum ise paratrabeküler paternde malign hücrelerin kemik trabeküllerine sıkıca bağlanması sonucu alınan aspirasyonda saptanamaması olarak düşünülmüştür.

İki yöntem arasında uyumun olduğu ve olmadığı gruplar arasında cinsiyet ve yaş ile istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır. Aynı şekilde iki grup arasında B ve T/NK hücreli olma, agresif ve indolent karakterde olma açısından istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır. Evre 4 hastalar kemik iliği patoloji ve akım sitometrinin uyumsuz sonuçlandığı grupta uyumlu gruba göre daha fazla saptanmış bu ilişki anlamli bulunmuştur. Bu durumun nedeni çalışmadaki KLL/SLL tanılı hastaların çoğunlukta olması ve KLL/SLL alt tipinde evre 4'ün diğer alt tiplerden farklı olarak kemik iliği tutulumunu ifade etmemesi olarak yorumlandı. Başka bir deyişle AS+/KİB+ grubun büyük çoğunluğunu KLL/SLL hastası oluşturmakta ancak AS-/KİB+ grubunda sadece 2 tane KLL/SLL hastası bulunmaktaydı. Bu da kemik iliği tutulumu olan ve tanıda Evre 4 olduğu saptanan diğer alt tiplerdeki hastaların oransal olarak AS-/KİB+ grubunda daha fazla olmasıyla açıklandı.

İki grup arasında KLL/SLL, FL, HCL, LPL alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamli fark bulunmuştur. Bu bulgu; KLL/SLL tanılı hastalarda AS+/KİB+ hasta sayısının büyük ölçüde olması, HCL hastalarında uyumsuz grupta (AS-/KİB-) hasta olmaması, FL ve LPL tanılı

hastalarda ise önceki paragraflarda belirtildiği gibi uyumsuz grubun belirgin ve anlamlı olarak bu alt tiplerde daha sık görülmesi olarak gösterilmiştir. Diğer alt tiplerde ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

İki grup arasında eksitus, takip veya takipten çıkma, nüks varlığı ve nakil konusunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sorigue ve arkadaşları, B hücreli lenfomalarda kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için akım sitometrinin klinik etkisini açıklamak amacıyla sistematik bir derleme yayınlamış; 2010'dan sonra yayınlanmış olan 18 çalışma taranmış ve 11 yayın ile toplamda 2803 hasta verisi derlemeye dahil edilmiştir. Akım sitometri ile kemik iliği tutulumunun histolojik alt tipe göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. 8 çalışmada kemik iliği patolojisi ile akım sitometri arasında anlamlı uyum saptanmış olup ortalama kappa tutarlılığı 0,68 olarak bulunmuştur. Bir çalışmada %63 uyum olup diğer çalışmalardaki uyum %85-95 arasında seyretmiştir. DBBHL tanılı hastalarda yapılan 2 çalışmada AS-/KİB+ olan hastalarda kemik iliği tutulumu olmayanlara göre kötü prognoz olduğu saptanmıştır. Uyumsuzluk tipi (AS-/KİB+ ve AS+/KİB-) ise çalışmalar arasında oldukça farklı görülmüştür. Sonuç olarak bu sistematik derlemede, akım sitometrinin kemik iliği patolojisi ile kemik iliği tutulumu olmayan düşük tümör yükü olan hastalarda daha faydalı olabileceği, patoloji ve PET BT'den potansiyel olarak daha hassas, daha ucuz ve daha hızlı bir yöntem olduğu söylenmiş ancak optimal testlerin klinik ayarlara ve klinisyene bağlı olması akım sitometrinin kısıtlılığı olarak belirtilmiştir. Derlemede, yayınlanan çalışmaların düşük metodolojik kalitede çalışmalar olduğuna değinilmiştir. Ayrıca NGS ile ctDNA'nın tartışmalı olarak daha umut verici bir evreleme testi olabileceği ve akım sitometriyi geride bırakabileceği öngörülmüştür (47).

Literatürde T/NK hücreli lenfoda her iki yöntemin karşılaştırıldığı 2022 yılında bir çalışma olup, 232 T/NK hücreli lenfoma çalışmaya alınmış, akım sitometrisi ile 198 hastaya tanı, 187 hastaya (%95,4) alt tiplendirme yapılmıştır. İmmünohistokimya verisi mevcut 83 hastada karşılaştırılma yapılabilmiş olup 50'sinde (%60,2) kemik iliği tutulumu sonuçları uyumlu olarak gelmiş, 36'sında alt tiplendirme sonuçları uyumlu görülmüştür. 83 hastanın 34'ünde kemik iliği patolojisi ile sonuçların şüpheli gelmesi, akım sitometrinin değerini gösterdiği, hastaların 9'unda tümör yükünün %5'in altında olduğu ise akım sitometrinin düşük tümör yükü durumunda değerini göstermekte olduğu söylenmiştir. Sonuç olarak çalışmada, akım sitometrinin özellikle anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma tanılı ve düşük serviyede tutulumu olan hastalarda kemik iliği tutulumunu tespit etmede patolojiye üstün olduğu belirtilmiştir (48)

Literatürdeki eski tarihli her iki yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalara baktığımızda, sonuç olarak hepsinde kemik iliği patolojisinin akım sitometriye göre daha hassas ve üstün olduğu söylenmektedir. Ancak eski tarihli çalışmalarda kullanılan akım sitometri cihazının eski teknolojiye ait olması bu çalışmalardaki kısıtlılık olduğu düşünülmektedir (1, 50-52)

Kemik iliği patolojisinde tutulum saptanmayıp akım sitometri ile tutulum görülen küçük neoplastik infiltratların hastaların klinik sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceği belirsizliğini korumaktadır. Karşılaştırmalı analize bakıldığında hastalardaki nüks, akım sitometrisinde tutulum saptanıp, patolojide tutulum saptanmayan hastalarda (n=1) en az görülmüş olup en fazla nüks akım sitometrisi ve patolojide tutulum saptanan hastalarda (n=67) görülmüştür. Özellikle bu hastalarda standart tedavi protokolünden daha ileri bir tedavi basamağına geçilmesinin uygunluğu ile ilgili ileri araştırmalar yapılması gerekebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif ve tek merkezli olması, eski tarihli verilere hastane bilgi yönetim bilgi sistemindeki değişiklikler nedeniyle ulaşılmasında zorluk olmasıdır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda matür B ve matür T/NK hücreli lenfoproliferatif hastalık tanısı olan hastalarda tanı anında kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için kullanılan kemik iliği patolojisi ile akım sitometri yöntemlerinin tutarlılığı ve tanısal değerleri karşılaştırıldı.

Çalışmanı sonucunda; kemik iliği patolojisi ile akım sitometri yöntemleri arasındaki uyum %90,7 olarak geldi. İki yöntem arasında karşılaştırmada FL ve LPL alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İki yöntemin uyumlu olarak sonuçlandığı hastalarla evre 4 olması arasında anlamlı ilişki bulundu. İki yöntemin uyumsuz olduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kemik iliği infiltrasyon paterni paratrabeküler olarak saptandı. Nüks varlığı, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kemik iliği biyopsisi ve akım sitometrisinde tutulum saptanan hastalarda daha fazla görüldü.

Çalışmamızda kemik iliği tutulumunun akım sitometri ile değerlendirilmesi foliküler lenfoma ve lenfoplamositik lenfoma hariç diğer NHL alt tiplerinde kemik iliği patolojisi ile anlamlı bir tutarlılık göstermiştir. Bu sonuçlar; bu alt tipler dışında ve yaşlı hasta gibi seçilmiş vakalarda tanı anında non-Hodgkin lenfoma evrelemesinde kemik iliği biyopsi patolojisinin yerine, daha az invaziv ve daha düşük maliyeti olan bir yöntem olan akım sitometrinin kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Başarısız işlem, yetersiz ve uygun olmayan patoloji örneği alınma veya şüpheli patoloji sonucu gibi durumlarda kemik iliği örneğinin tekrarı yerine akım sitometri ile kemik iliği tutulumunu değerlendirmek faydalı olabilir.

Minimal kemik iliği tutulumunda akım sitometriyle kemik iliği patolojisinin karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kemik iliği patolojisinde tutulum saptanmayıp akım sitometri ile tutulum görülen hastaların klinik seyri ve prognozu ile ilgili prospektif çalışmaların yapılması da literatüre katkı sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Palacio C, Acebedo G, Navarrete M, Ruiz-Marcellan C, Sanchez C, Blanco A, et al. Flow cytometry in the bone marrow evaluation of follicular and diffuse large B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2001;86(9):934-40.
2. Moshref Razavi H. Bone Marrow Involvement by Aggressive B Cell Lymphoma Undetected by Aspirate Immunophenotyping. *J Hematol*. 2021;10(1):14-7.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
4. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1).
5. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017;390(10091):298-310.
6. Marwah N, Satiza M, Dalal N, Atri S, Gupta M, Singh S, et al. Optimal panel of immunohistochemistry for the diagnosis of B-cell non-Hodgkin lymphoma using bone marrow biopsy: a tertiary care center study. *Blood Res*. 2021;56(1):26-30.
7. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care*. 2016;43(4):661-75.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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(3):209-49.
9. Mafra A, Laversanne M, Gospodarowicz M, Klinger P, De Paula Silva N, Pineros M, et al. Global patterns of non-Hodgkin lymphoma in 2020. *Int J Cancer*. 2022.
10. Institute NC. Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma 2020 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>].
11. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(48):130-44.
12. Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005;84(1):1-12.
13. Yadlapati S, Efthimiou P. Autoimmune/Inflammatory Arthritis Associated Lymphomas: Who Is at Risk? *Biomed Res Int*. 2016;2016:8631061.
14. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. *Acta Oncol*. 2006;45(3):258-71.
15. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004;23(38):6524-34.

16. Suarez F, Lecuit M. Infection-associated non-Hodgkin lymphomas. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(11):991-7.
17. de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. *Cancer J.* 2020;26(3):176-85.
18. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.
19. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2780-95.
20. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2012;380(9844):848-57.
21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
22. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, 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(27):3048-58.
23. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
24. Ozturk E, Ozbalak M, Berk S, Erdogan I, Avsar E, Dolgun A, et al. Comparison of International Prognostic Index and NCCN-IPI in 324 patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a multi-center retrospective analysis. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(5):1211-4.
25. Zhang QY, Foucar K. Bone marrow involvement by hodgkin and non-hodgkin lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(4):873-902.
26. Park Y, Park BB, Jeong JY, Kim WY, Jang S, Shin BK, et al. Assessment of bone marrow involvement in patients with lymphoma: report on a consensus meeting of the Korean Society of Hematology Lymphoma Working Party. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1030-41.
27. Cabezas-Quintario MA, Gomez P, Yuste-Del Pozo V, Valencia-Mesa AL, Sosa G, Ricard P, et al. Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: pattern of involvement and concordance with flow cytometry, in 10 years from a single institution. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(5):537-40.
28. Statuto T, Valvano L, Calice G, Villani O, Pietrantonio G, Mansueto G, et al. Cytofluorimetric and immunohistochemical comparison for detecting bone marrow

- infiltration in non-Hodgkin lymphomas: a study of 354 patients. *Leuk Res.* 2020;88:106267.
29. Ramalingam TR, Muthu A, Lakshmanan A, Narla S, Subramanyan A, Simon S, et al. Role of high acquisition flow cytometry in the detection of marrow involvement in patients with extramedullary B cell non-Hodgkins lymphoma: a comparison with marrow aspirate cytology, trephine biopsy, and PET. *Leuk Lymphoma.* 2022;1-8.
 30. Sah SP, Matutes E, Wotherspoon AC, Morilla R, Catovsky D. A comparison of flow cytometry, bone marrow biopsy, and bone marrow aspirates in the detection of lymphoid infiltration in B cell disorders. *J Clin Pathol.* 2003;56(2):129-32.
 31. Bottcher S. Flow Cytometric MRD Detection in Selected Mature B-Cell Malignancies. *Methods Mol Biol.* 2019;1956:157-97.
 32. Perea G, Altes A, Bellido M, Aventin A, Bordes R, Ayats R, et al. Clinical utility of bone marrow flow cytometry in B-cell non-Hodgkin lymphomas (B-NHL). *Histopathology.* 2004;45(3):268-74.
 33. Seegmiller AC, Hsi ED, Craig FE. The current role of clinical flow cytometry in the evaluation of mature B-cell neoplasms. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96(1):20-9.
 34. Martín-Moro F, Piris-Villaespesa M, Marquet-Palomanes J, García-Cosío M, Villarrubia J, Lario A, et al. Bone marrow infiltration by flow cytometry at diffuse large B-cell lymphoma NOS diagnosis implies worse prognosis without considering bone marrow histology. *Cytometry B Clin Cytom.* 2020;98(6):525-8.
 35. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol.* 2001;54(10):737-42.
 36. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555-62.
 37. Berget E, Helgeland L, Liseth K, Lokeland T, Molven A, Vintermyr OK. Prognostic value of bone marrow involvement by clonal immunoglobulin gene rearrangements in follicular lymphoma. *J Clin Pathol.* 2014;67(12):1072-7.
 38. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2003;362(9378):139-46.
 39. Phan A, Veldman R, Lechowicz MJ. T-cell Lymphoma Epidemiology: the Known and Unknown. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(6):492-503.
 40. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107(4):1255-64.
 41. Zahur U, Zafar L, Khaliq S, Rehan M, Khalid A. Frequency And Pattern Of Bone Marrow Involvement Among Patients With Non Hodgkin Lymphoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(3):497-500.

42. Arber DA, George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(12):1549-57.
43. Shi YF, Li XH, Song YQ, Song WW, Lai YM. Involvement of bone marrow in lymphoma: pathological investigation in a single-center from northern China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):7102-11.
44. Kim B, Lee ST, Kim HJ, Kim SH. Bone marrow flow cytometry in staging of patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Lab Med*. 2015;35(2):187-93.
45. Kremer M, Quintanilla-Martínez L, Nāhrig J, von Schilling C, Fend F. Immunohistochemistry in bone marrow pathology: a useful adjunct for morphologic diagnosis. *Virchows Arch*. 2005;447(6):920-37.
46. Merli M, Arcaini L, Boveri E, Rattotti S, Picone C, Passamonti F, et al. Assessment of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphomas: comparison between histology and flow cytometry. *European Journal of Haematology*. 2010;85(5):405-15.
47. Sorigue M, Canamero E, Miljkovic MD. Systematic review of staging bone marrow involvement in B cell lymphoma by flow cytometry. *Blood Rev*. 2021;47:100778.
48. Tembhare PR, Chatterjee G, Chaturvedi A, Dasgupta N, Khanka T, Verma S, et al. Critical Role of Flow Cytometric Immunophenotyping in the Diagnosis, Subtyping, and Staging of T-Cell/NK-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Real-World Practice: A Study of 232 Cases From a Tertiary Cancer Center in India. *Front Oncol*. 2022;12:779230.
49. Schmidt B, Kremer M, Götze K, John K, Peschel C, Höfler H, et al. Bone marrow involvement in follicular lymphoma: comparison of histology and flow cytometry as staging procedures. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(9):1857-62.
50. Dunphy CH. Combining morphology and flow cytometric immunophenotyping to evaluate bone marrow specimens for B-cell malignant neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 1998;109(5):625-30.
51. Naughton MJ, Hess JL, Zutter MM, Bartlett NL. Bone marrow staging in patients with non-Hodgkin's lymphoma: is flow cytometry a useful test? *Cancer*. 1998;82(6):1154-9.
52. Duggan PR, Easton D, Luider J, Auer IA. Bone marrow staging of patients with non-Hodgkin lymphoma by flow cytometry: correlation with morphology. *Cancer*. 2000;88(4):894-9.

10. EKLER

EK-1. DSÖ 2016 Matür B ve T hücreli lenfoma sınıflaması

Matür B Hücreli Lenfomalar	Matür T Hücreli Lenfomalar
• Kronik lenfositik lösemi / Küçük lenfositik lenfoma • Monoklonal B hücreli lenfositoz • B hücreli prolenfositik lösemi • Splenik marjinal zon lenfoma • Tüylü hücreli lösemi • Splenik B hücreli lenfoma/lösemi, sınıflandırılmayan (Splenik diffüz kırmızı pulpanın küçük B hücreli lenfoması, Tüylü hücreli lösemi varyantı) • Lenfoplasmositik lenfoma / Waldenström makroglobulinemisi • Önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS), IgM • Ağır zincir hastalığı • Plazma hücreli myelom • Soliter kemik plazmasitomu • Ekstraosseöz plazmasitom • Monoklonal immünglobulin depo hastalıkları • Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT) • Nodal marjinal zon lenfoma • Foliküler lenfoma • Pediatrik tip foliküler lenfoma • Büyük B hücreli lenfoma, IRF4 rearanjmanı gösteren • Primer kutanöz folikül merkez lenfoma • Mantle hücreli lenfoma • Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS (germinal merkez ve aktive fenotip) • T hücre/ histiyosit zengin büyük B hücreli lenfoma • Primer SSS diffüz büyük B hücreli lenfoması	• T hücreli prolenfositik lösemi • T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi • NK hücrelerin kronik lenfoproliferatif hastalığı • Agresif NK hücreli lösemi • Çocukluk çağıının sistemik EBV+ T hücreli lenfoması • Hidroa vaksiniforme benzeri lenfoproliferatif hastalık • Erişkin NK/T hücreli lösemi/lenfoma • Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip • Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma • Monomorfik epiteliotropik intestinal T hücreli lenfoma • İndolent gastrointestinal T hücreli lenfoproliferatif hastalık • Hepatosplenik T hücreli lenfoma • Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma • Mikozis fungoides • Sezary sendromu • Primer kutanöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar (Lenfomatoid papülozis, Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma) • Primer kutanöz T hücreli lenfoma • Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma • Primer kutanöz akral CD8+ T hücreli lenfoma • Primer kutanöz CD4+ küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif hastalık

• Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoması, bacak tipi • EBV+ diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS • EBV+ mukokutanöz ülser • Kronik inflamasyonla ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma • Lenfomatoid granülomatozis • Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma • İntravasküler büyük B hücreli lenfoma • ALK+ büyük B hücreli lenfoma • Plasmablastik lenfoma • Primer efüzyon lenfoması • HHV8+ diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS • Burkitt lenfoma • Burkitt lenfoma, 11q aberasyonlu • Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı ile • Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS • B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, DBBHL ve klasik HL arasında	• Periferik T hücreli lenfoma, NOS • Anjiyomünoblastik T hücreli lenfoma • Foliküler T hücreli lenfoma • Nodal periferik T hücreli lenfoma , TFH fenotipi ile • Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK+ • Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK- • Meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
--	--