

Gradu Amaierako Lana
Medikuntza Gradua

FDG-PET eta gandor iliakoaren hezur muin biopsiak jokatzeko duten papera Zelula Handien B motako Linfoma Hedatsuaren estadiajean

Egilea:
Arantzazu Lizartza Saizar
Zuzendaria:
Izaskun Zeberio Echechipia

© 2018, Arantzazu Lizartza Saizar

AURKIBIDEA

1. SARRERA

1.1. EZ HODKING LINFOMA

1.2. ZELULA HANDIEN B MOTAKO LINFOMA HEDATSUA

1.1.1. Diagnosia

1.1.2. Estadiajea

1.3. HELBURUA

2. MATERIALA ETA METODOAK

2.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA

2.2. AZTERKETA ESTATISTIKOA

2.2.1. Ikerketa-populazioa eta datuen bilketa

2.2.2. PET bidezko hezur muin gaixotasun identifikazioa

2.2.3. Kresta iliakoaren biopsia uni- edo bi-lateral bidezko hezur muin gaixotasun identifikazioa

2.2.4. Datuen azterketa estatistikoa

2.2.4.1. Aldagaiak

2.2.4.2. Estatistika deskribatzailea

2.2.4.3. Estatistika analitikoa

2.2.5. Kontsiderazio etikoak

3. EMAITZAK

3.1. HEZUR MUIN INFILTRAZIOAREN IDENTIFIKAZIOA

3.2. HEZUR MUIN INFILTRAZIOA ETA ESTADIAJEA

4. EZTABAIDA

4.1. HMB

4.2. PET

4.2.1. FDG hartze fokala

4.2.2. FDG hartze difusoa

5. DOU-rako ESTADIAJE PROPOSAMENA

6. ESKERRAK

7. BIBLIOGRAFIA

LABURPENA

Zelula handien B motako linfoma hedatsua (ZHBLH) Ez-Hodgkin linfoma (EHL) mota ohikoena da. Estadiajerako erabiltzen den sistema Ann Arbor eskala da; non hezur muinaren infiltrazioak eragina duen. Ondorioz, hezur muin infiltrazioak inpaktu pronostiko eta terapeutikoa du. Orain arte, hezur muin biopsia izan da hezur muinaren infiltrazioa identifikatzeko oinarritzko teknika; baina sedazioaren premiaz gain, albo-ondorio ugari inplikatzeko ditu. 18F-fluoro-2deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) teknikak linfomen estadiajean paper garrantzitsua jokatzen duen arren, eztabaidan dago honek hezur muinaren ebaluatzeko eta HMB ordezkatzeko balioa. Ikerketa honen helburua HMB-ak PET-arekiko oinarritzko informazio gehigarriak ematen duen ikuskatzea da, horrela Donostiako Ospitale Unibertsitarioko Hematologia Zerbitzurako estadiaje algoritmo bat ezartzeko.

1. SARRERA

1.1. EZ HODKING LINFOMA

Ez-Hodgkin linfomek (EHL) sistema linfatikoari dagokion prozesu neoplasiko heterogeneoa osatzen dute. Gene adierazpen perfil ezberdinak deskubritu izanak gaiztotze-eraldaketa azaltzeko gai diren bide onkogeniko ezberdinak utzi ditu agerian. Horrez gain, maila molekularrean linfoma azpimota ezberdinak sailkatzeko gai da; histologikoki bereizezinak suertatzen direnak. Gainera, ñabardura molekular horrek garrantzi terapeutikoa du. Beste minbizien gisara, hori ere aberrazio genetiko pilaketa baten ondorioz ematen da, klon gaiztoen hazkuntza selektiboa bultzatuz. B zelulen diferentziazioan zehar ematen diren translokazio ezberdinak dira, askotan, gaiztotze prozesuaren lehen urratsa. Translokazio horiek onkogeneen adierazpen kontrol gabea sustatzen dute; eta, onkogeneak, euren aldetik, arduratzen dira ugaltze zelularra, superbibentzia eta diferentziazioa kontrolatzeaz (Nogai *et al.*, 2011).

Espanian, intzidentzia 10,8 kasu 100.000 emakume/urteko da eta 12,3 gizonezkoen kasuan. Urtero, Espainian, 2.400 EHL diagnostiko berri ematen dira emakumezkoen artean; aldiz, 3.100 kasu gizonezkoen artean. Emakume zein gizonezkoen dagokionez, minbizien artean, 7.postua hartzen du EHL-ak; eta nahiko egonkor mantendu da azken urteetan (SEOM).

Mortalitateari dagokionez, bi sexuetan, tumoreek eragindako heriotzen artean 9.postuan kokatzen da: minbiziagatiko heriotzen %3a osatuz. Alabaina, 90.hamarkadatik, mortalitatea murriztuz joan da; urtero, zehazki, %3 murrizten da (SEOM).

1.2. ZELULA HANDIEN B MOTAKO LINFOMA HEDATSUA

Zelula handien B motako linfoma hedatsua (ZHBLH) EHL motarik ohikoena da; guztizkoaren %30-58 osatuz, zehazki (Aide *et al.*, 2017). Europan, ZHBLH intzidentzia gordina 3,8/100.000/urteko-a da, eta hori adinean gora egin ahala modu esanguratsuan areagotzen da (Tilly *et al.*, 2015).

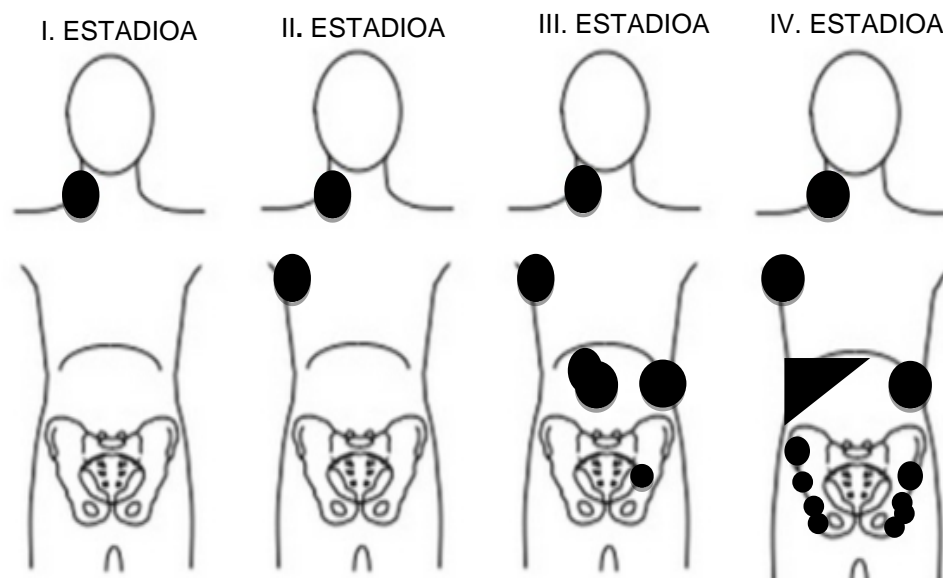
Gaixotasun horren arrisku faktoreen artean edozein arrazoiagatik ematen den immunogutxitzea nabarmentzen da. Baita gaixotasun autoimmuneak, linfoma aurrekari familiarak eta beste hainbat agente infekzioso ere, hala nola, giza immunoeskasiaren birusa (GIB), giza T zelula linfotropiko birusa, Epstein barr birusa (EBB), C hepatitis virusarekiko (CHB) seropositibotasuna eta *Helicobacter pylori* (HP) (Tilly *et al.*, 2015; Johnson *et al.*, 2015).

1.2.1. Diagnostia

Diagnostikoa linfomak erasandako organo edota gongoil linfatikoaren azterketa anatomopatologikoan oinarritzen da. ZHBLH-ren aldaeren artean, hiru dira bereziki pronostiko txarra dutenak: aldaera immunoblastikoa duen ZHBLH, ABC “activated B-cell like” motakoa eta EBB loturiko ZHBLH. Horrez gain, badaude eragin pronostikoa duten profil immunogenotipikoak ere.

1.2.2. Estadiajea

ZHBLH-an, estadiajea burutzeko gehien erabiltzen den eskala Ann Arbor eskala deitzen da (**1.Irudia**). Pronostikoa, ostera, “International Pronostic Index” (IPI) (**1.Taula**) bidez zehazten da. Testuinguru horretan, hezur muina (HM) leku anatomiko garrantzitsua da. Izan ere, diagnostiko unean, %27ak HM infiltratua du, eta horrek linfomaren garapen extranodala adierazten du. (Moskowitz *et al.*, 2015; Cheson *et al.*, 2014). Ondorioz, aipatu berri diren bi eskaletan eragin negatibo zuzena du.



A: B sintomarik ez
 B: sukarra, pisu galera eta gaueko izerditzea.

1.Irudia. Ann Arbor estadiatze-eskala. Ez-Hodgkin linfomen estadiajerako eskala erabiliena.

Horrek guztiak, finean, jarraituko den tratamenduaren aukeraketan inpaktua du; eta, gainera, HM infiltrazioa Errituximab infusio eran administratu osteko erreakzioen iragarlea ere bada. (Adams *et al.*, 2015). Gauzak horrela, gaixotasuna hedatua egotea, jomuga extralinfatikoak barne, eboluzio okerrago eta tratamenduarekiko erantzun eskasago batekin erlazionatu da; baita progresio edo berrerortze aukera handiagoekin ere (Vishnu *et al.*, 2017).

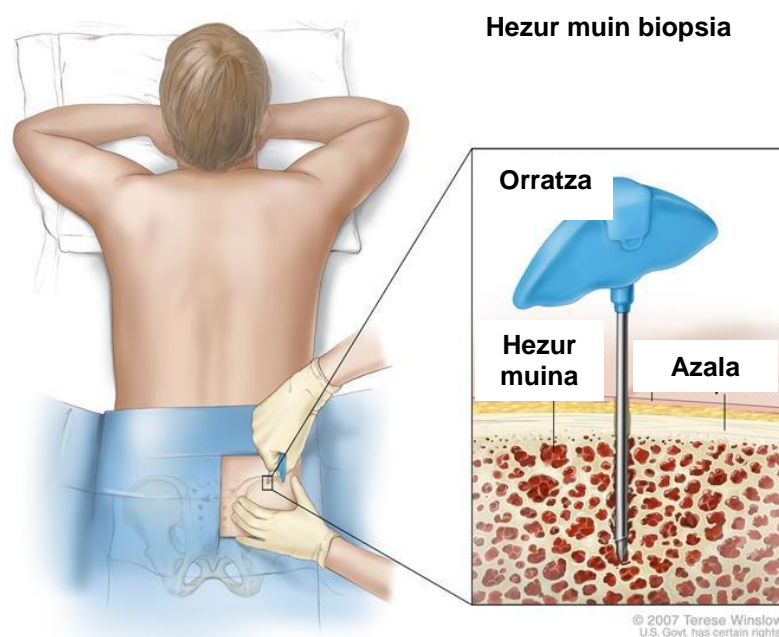
1.Taula. International Prognostic Index (IPI).

International Prognostic Index (IPI)	
Arrisku Faktoreak	Adina > 60 urte LDH > normala III-IV estadioak Performance Status-a 2-4 Afektazio extranodala > 1
Arrisku Kategoriak	Baxua 0-1 Baxu-ertraina 2 Altu-ertaina 3 Altua 4-5

Tradizionalki, estadiajea burutzeko, hezur muinaren infiltrazioa (HMI) gandar iliakoan trefina bidezko biopsia eta aspirazio bidez —mikroskopio eta fluxu

zitometrian oinarrituz—objektibatua izan da, prozedura hau “gold standard”-a izan delarik (**2.Irudia**) (Alzahrani *et al.*, 2016). Hala ere, HM biopsiak (HMB) baditu bere gabeziak, bereziki, gaixotasuna fokala izan edo pelbisetik kanpo baldin badago; faltsu negatiboak eman ditzakeelako (Adams *et al.*, 2015).

Paziente berdinari biopsia bilateral edo biopsia ipsilateral parekatuak egin ondoren, zenbait azterlanetan behatu da kasuen %10-60-ean lagin bakarra zela soilik positiboa linfomarekiko (Adams *et al.*, 2015). Gandorreko eremu ezberdinetako ehun lagin anitz izateak HMB diagnostiko errendimendua handitzen du; baina baita eragin desiragaitz eta konplikazioak ugaritu ere. Gainera, azpimarratzekoa da HMB negatibo batek ez duela HMI baztertzen (Adams *et al.*, 2015).



2.Irudia. Gandor iliakoaren hezur muin biopsia unilaterala.

Horrez gain, HMB esperientzia deserosoa izan daiteke pazientearentzako; batetik, mina zein antsietatea sortarazten dizkiolako, eta, bestetik, hemorragia eta infekzio arriskua duelako.

253 pertsonako serie batean behatu da %70ak mina nozitu zuela HMB prozeduran zehar, eta horien artean herenak min larria pairatu zuela adierazi da (Adams *et al.*, 2015). Aldiz, 13.147 pazienteekin burutu den beste ikerketa batek erakutsi du 11

pazientek biopsia ondoriozko hemorragia nozitu zutela. Ez-ohikoa izan arren, morbiditate esanguratsurekin erlazionatu zen albo-ondorio hori (Adams *et al.*, 2015).

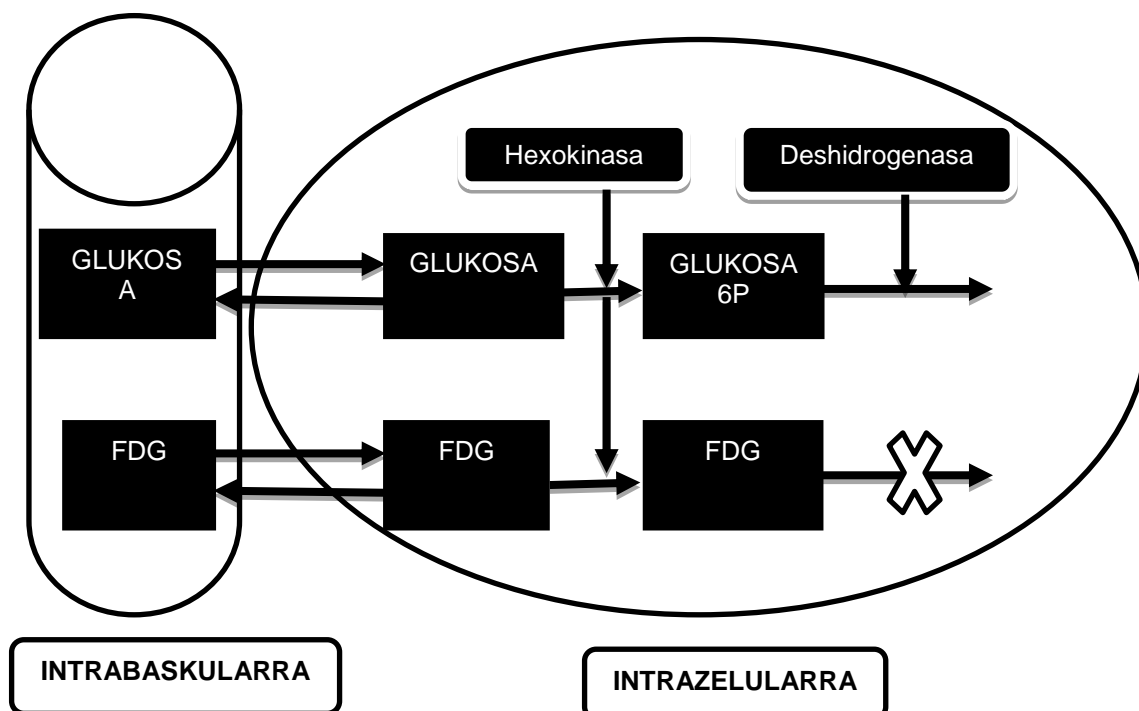
Min sentrazioa murrizte aldera, zenbait ospitaletan, Donostiako Ospitale Unibertsitarioa (DOU) barne, anestesia lokalaz gain, pazientea sedatu egiten da. Izan ere, ikusi da pazientea sedatuz gero, prozedura aurreko antsietatea murriztu egiten dela; baita minaren hautematea ere (Adams *et al.*, 2015). Alabaina, sedazioak errekurtsio gehiagoren ustiapena suposatzen du: profesional gehiagoren beharra (anestesista, erizainak...), monitorizazio estua eta farmako gehiagoren beharra, besteak beste. Horrez gain, pazientearen ospitaleko egonaldia luzatzen duela ikuskatu da (Adams *et al.*, 2015).

Teknologia berriagoak eskuragarriago izan diren momentutik, ostera, aldatu egin da linfomak estadiatzeko maneia. Esaterako, hasiera batean, konputarizatutako tomografia (KT) eta Gallium (^{67}Ga) eskanerra bezalako irudi teknikak organo infiltraziorako erabiltzen hasi ziren. Gaur egun, aldiz, ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) positroi emisio bidezko tomografia, konputarizatutako tomografiarekin batera (PET/KT), ZHBLH estadiajerako gomendatzen den baliabide ez-erasokorra da (Aide *et al.*, 2017). Jarraian, aipatu berri diren irudi proben funtsa azalduko da, hurrenez hurren.

KT irudi proba osagarria irudi anatomikoak sortzeko X izpi sortaz baliatzen den teknika tomografikoa da. KT-k eskaintzen duen informazio anatomikoa prozesu neoplasikoaren gaiztotasunaren kokapena eta hedapena zehazteko baliagarria da. Gongoil linfatiko patologikoak atzemateko oso erabilgarria da, baina HMI atzemateko sentzibilitate baxua du.

PET-a, bestalde, tomografia gammagrafia irudi teknika bat da, eta honetan datza: ehunetan markatzaile erradioaktiboaren banaketan oinarritzen den irudi konputarizatu bat sortzen da, fotoien deuseztapenaren ondorioz. ^{18}F -FDG PET teknikan, zehazki, glukosaren analogoa den erdi bizi ultralaburreko erradiofarmakoa administratzen da, ^{18}F -FDG, ehunetan glukosaren metabolismoa behatzea ahalbidetuz (**3.Irudia**). Izan ere, glukosaren kontsumoa zenbait patologia gaiztoetan

igo egiten da; horregatik, ^{18}F -FDG PET natura gaiztoko egoera hauen identifikazioan, estadiajean eta terapia ondorioak monitorizatzeko teknika sentsiblea da. Hori SUV (“Standardized Uptake Value”)-aren bidez kuantifikatzen da; giza-gorputzaren aktibitate metabolikoa irudi bidez aztertzea ahalbidetzen delarik, era ez erasokor batean (Delbeke *et al.*, 2006).



3.Irudia. Glukosa eta FDG (18 fluor-desoxiglukosa)-ren ibilbide metabolikoa.

PET/KT teknikak konbinatzen direnean, azterketa bakar batean, ^{18}F -FDG PET-aren informazio metabolikoa eta KT-ak eskaintako informazio anatomikoa jasoko da. Linfomak ebaluatzeko orduan, beraz, PET/KT teknika da egon den aurrerapen garrantzitsuena; gaixotasunak berak erasandako leku anatomikoak identifikatzeko sentsibilitate eta espezifikotasun altua duelako. Gainera, pazienteen %10-30-ean estadiajea aldatzeko gaitasuna erakutsi du eta, horri esker, murriztu egin da tratamendu pautu desegoki bat jarraituko duten paziente zenbatekoa (Aide *et al.*, 2017). Aitzitik, PET/KT-a pazientearentzako errazagoa eta erosoagoa den teknika da, erradiofarmakoa administratzen denetik teknika burutu arte soilik bi ordu behar direlako, gutxi gorabehera.

2.Taula. HMB eta PET tekniken abantaila eta desabantailak.

	Abantailak /aplikazioak	Desabantailak
HMB	<ul style="list-style-type: none"> -Linfomagatiko HMI proba definitiboa. -Zelula linfomatosoak kuantifikatu eta ezaugarriak zehazteko aukera. -HM beste gaixotasunak diagnostikatzeko aukera. -Arrisku estratifikazio indizeen irizpidetako bat da. 	<ul style="list-style-type: none"> -Erasokorra da. -Diagnostikoa atzeratzen du (dekaltifikazio denbora). -Laginaren akatsa.
PET	<ul style="list-style-type: none"> -Gorputz osoko HM ebaluatzeko aukera. -Gaixotasun extramedularra simultaneoki estadiatzeko aukera. -Ez-erasokorra. -Biopsiak gidatzeko baliagarria. 	<ul style="list-style-type: none"> -HM-eko FDG hartze oro ez dagokio linfoma infiltrazioari (faltsu positiboak). -Ez du histologiarik eskaintzen. -Erradiazio ionizatzaileen emisioa.

Hodgkin linfometan (HL), PET/KT-a HM infiltrazio linfomatosoa antzemateko sentsibilitate eta espezifikotasun altuko irudi teknika da. HL diagnostikatu berriko 995 paziente bildu diren bederatzi ikerketetan, FDG-PET/KT teknikak, HM infiltrazioari dagokionean, ikusi da %96,9ko sentsibilitatea eta %99,7ko espezifikotasuna duela. FDG-PET/KT negatiboa erakutsi duten pazienteen artean HMB positiboa, soilik, %1,1ak izan du. Hori dela eta, ondorioztatu da FDG-PET/KT teknikak HMB ordezkatu dezakeela diagnostikatu berri diren pazienteetan estadiajea osatzeko (Adams *et al.*, 2014).

EHL-en kasuan, eta, zehatzago, ZHBLH-aren kasuan, diagnostiko unean HM infiltrazioa baieztatzen duen “gold standard” proba zehatzik ez dagoenez, teknika bakoitzaren balio pronostikoa hasierako maneirako erabakigarria izan daitekeen aldaera da. Azken ikerketek ondorio ezberdinak atera dituzte teknika bakoitzaren, hau da, HMB eta PET/KT-aren, ZHBLH estadiajearen balio pronostikoari dagokionean. Baliteke desadostasun horiek ikerketen izaera erretrospektibo, inklusio irizpideen heterogeneotasun eta HM-ean FDG hartze difusorearen inguruko kontsentsu eza bezalako arrazoen bidez azaltzea. (Alzahrani *et al.*, 2016; Aide *et al.*, 2017).

1.3. HELBURUA

ZHBLH-aren estadiajean, HMB-k PET/KT-rekiko informazio gehigarria eskaintzen duen aztertzea da ikerlan honen xede nagusia; horrela, DOU-ko Hematologia Zerbitzurako aktuazio protokolo bat zehazteko. Gainera, gandor iliakoaren biopsia bilateralak unilateralarekiko ekarpen gehigarririk duen aztertuko da; DOU-ko Hematologia Zerbitzuan era bateratuan lan egite aldera.

2. MATERIALA ETA METODOAK

2.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA

Bilaketa hasi aurretik ikerketaren helburua ondo zehaztua izan da: DOU-n, ZHBLH diagnostikatu berri duten pazienteetan, estadiajeari dagokionean, PET/KT eta HMB-ak jokatzen duten rola behatuko da. Horretarako, gai horren inguruan zientzia literaturak zer ekarpen egin dituen ezagutu behar izan da: batetik, HL eta ZHBLH kasuetan zer protokolo ezarri den; eta, bestetik, EHL-etan proba osagarrien, PET/KT eta HMB-ren, paperaren inguruko desadostasuna ere behatu da.

Bibliografia bilaketa estrategiari dagokionean, hitz gako sorta bat aukeratu da: “role”, “staging”, “imaging”, “FDG-PET”, “PET-CT”, “biopsy”, “bone marrow biopsy”, “useful”, “utility”, “DLBCL”, “lymphoma” eta “Non-Hodking lymphoma”, besteak beste.

Erabilitako datu basea “PubMed” izan da. Orrialdearen lehen atarian, “Advanced” leihoa klikatu da, bilaketa aurreratua izateko helburuarekin; eta, ondorioz, bilaketa “Pubmed Advanced Search Builder” orrialdetik gauzatu da. Jarraian, bilaketa adibide pare bat, hurrenez hurren: “(((BIOPSY) AND FDG-PET) AND LYMPHOMA) AND "BLOOD"” eta “((PET) AND staging) AND DLBCL”. Ikerlan honetarako, gehien bat, azken bost urtetako literatura soilik aukeratu da, linfomen estadiajean PET-aren erabilera, batez ere, azken urteetan nabarmendu delako, eta orduz geroztik HMB-aren balioa eztabaida sortu duelako. Horrez gain, “Free full text” filtroa ere aukeratu da artikuluak DOU-tik kanpo eskuragarri izateko.

3 errebisio artikulu erabili dira orotara; eta, horretarako,” Review” aukera klikatu da. “Journal of Clinical Oncology” deitzen den aldizkarira jo da zenbait kasutan, zeinak 24.008-ko inpaktu faktorea (IF) duen 2016-an ; baita “Blood” (IF 2016: 13.164) aldizkarira ere.

3.Taulan, ZHBLH-an FDG-PET-ak HMI antzematen duen balioaren inguruan eginiko zenbait lanen taula bat gehitu da:

3. Taula. ZHBLH-an FDG-PET-ak HMI antzematen duen balioa HMB erreferentziazat hartuta. Adams *et al.*, 2015.

Ikerketa (urtea)	Subjektu kopurua, n	HMB +	FDG-PET +	FDG fokalaren sentsibilitatea	hartze PET histologia ezaugarriak	-/HMB+
Cerci <i>et al.</i> (2014)	327	35	86	25/35 (%60)	8 konkordantea 2 diskordantea	
Adams <i>et al.</i> (2014)	78	16	34	11/16 (%43,8)	3 konkordantea 2 diskordantea	

2.2. AZTERKETA ESTADISTIKOA

2.2.1. Ikerketa-populazioa eta datuen bilketa

PET/KT-k KT teknika 2005.urtean ordezkatu zuen “Guy and St Thomas” ospitalean. DOU-n, 2009 urteaz geroztik, ZHBLH-z diagnostikatutako paziente guztiak, bi tekniken bidez, hots, PET/KT eta HMB bidez estadiatzen dira.

Ikerketa 2009 eta 2017 urte bitartean biopsia eszisional bidez ZHBLH-z diagnostikatutako eta, horrez gain, estadiajerako HMB zein PET/KT-a duten 136 pazienterekin burutu da. Lagina sortzeko datuak DOU-ko Anatomia Patologikoko datu-base klinikotik atzera-begira identifikatuak izan dira. Halaber, informazio hori Gipuzkoako Tumore Erregistroak bermatutako datuekin kontrastatua izan da. Ondoren, gandor iliakoan HMB-rik egin ote zaien behatu da DOU-ko Osabide Global programa informatikoan; eta, azkenik, PET/KT inguruko informazioa Osabide Global-eko erregistrotik zein Donostiako Onkologikoa-ko Medikuntza Nuklearreko zerbitzuak eskainitako informeatatik eskuratua izan da.

Pazienteak ikerketatik kanpo uzteko arrazoiak, aldiz, hauek izan dira: 18 urte azpikoak, tumore primarioa Nerbio Sistema Zentralean (NSZ) kokatzea, kimioterapia edo glukokortikoideak jaso izana PET/KT-a burutu aurretik edota aldibereko patologia gaiztoa pairatzea.

2.2.2. PET bidezko hezur muin gaixotasun identifikazioa

Prozedimendua Donostiako Onkologikoa-n burutzen da. Bertan, PET/KT-a 5 MBq/kg FDG administratzen denetik 90 minututara egiten da. Emaitzak Medikuntza Nuklearrean aditua den mediku batek ebaluatzen ditu, era bisualean, Deauville-ren irizpideetan oinarrituz (4.Taula).

4.Taula. Deauville-ren irizpideak. HL eta EHL-etan, era internazionalan, PET teknikan, masa tumoralaren FDG hartzea eskalatzen duten bost puntuko sistema da.

Puntuazioa	PET/KT-ean lesioaren FDG hartzea
1	Hartze esanguratsurik gabea
2	Hartzea \leq mediastinoa
3	Hartzea $>$ mediastinoa \leq gibela
4	Hartzea $>$ gibela
5	Hartzea \gg gibela
x	Linfomarekin erlaziorik ez duen fokoa

Khan *et al.*-en arabera, PET/KT-an linfomagatiko HM infiltrazioa 3 taldetan sailka daiteke: fokala, difusoa edo biak —fokala eta difusoa. Fokala, hezurduran, FDG hartze ugariko zirkunskribatutako eremu bat edo gehiago bezala definitua izan da. Difusoa, ordea, uniformeki igotako FDG hartzea bezala definitua izan da; baina, kasu honetan, hezur muin espazioan zehar. Alboko ehun bigunetik hedatua dela dirudien inboluzio oro ikerketatik kanpo geratu da.

Bestalde, diagnostiko uneko FDG hartzeak benetan linfomari dagokiola baieztatzeko, estadiajean FDG hartzea duten PET/KT-ak kimioterapia jaso ostean eta tratamendua amaitzean, errepikatuak izan dira. PET-ean FDG hartzea, HM-ean, ZHBLH-ren infiltrazioagatik dela adierazteko hiru irizpide daude: Deauville 4-5 izatea; HM-aren patologia onbera izan daitekeela iradoki dezaketan aldaketa anatomikorik ez egotea; eta tratamenduari, patologia nodalarekin batera, erantzutea.

2.2.3. Kresta iliakoaren biopsia uni- edo bi-lateral bidezko hezur muin gaixotasun identifikazioa

DOU-n, EHL orenen diagnostiko unean, tratatzen hasi aurretik, Trefina bidezko gandor iliakoaren biopsia uni- edo bi-laterala burutzen da. DOU-ko Hematologia Zerbitzuan, biopsia uni- edo bi-laterala egitearen erabakia profesionalaren araberakoa da. Hala ere, GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Transplantes Autólogos de Médula Ósea)-ko gidetik biopsia unilaterala gomendatzen dute (Chen-Liang *et al.*, 2017). Biopsia egiteko erabilitako orratzak G8-5 mm ditu. Hartutako lagina formolean mantentzen da, eta Hematoxolina-eosina teknikaz tindatzen da; amaitzeko, lagin hori eskarmentudun anatomopatologo batek aztertzen du, berrikuspen beharrik gabe.

Morfologiari dagokionez, positiboa kontsideratuz gero, hori konkordantea ala diskordantea izan daiteke. Konkordantea izateak hezur muineko infiltrazioak tumore primarioarekiko morfologia berdina izatea adierazten du; eta gertakari hau pronostiko okerrago batekin erlazionatzen da, IPI eskalarekiko arrisku faktore independentea baita (Yao *et al.*, 2018). Aldera diskordantean, ordea, hezur muina gradu baxuagoko lesio batez dago infiltratua; zatitutako zelula txikiz edo zatitutako zelula txiki eta handiz osatutako linfoma mixtoz infiltratua egon daiteke (Hodges *et al.*, 1994). Hala ere, inboluzio diskordantea dagoen kasuetan, ikusi da pronostikoan izan dezakeen inpaktu negatiboa IPI eskalaren bidez egoki adierazten dela; hau da, ez da arrisku faktore independentea (Sehn *et al.*, 2011).

Lagin histologikoan, morfologiaz gain, linfomaren presentzia baieztatzeko immunohistokimika teknika ere erabiltzen da markagailu hauek erabiliz: CD3, CD79a eta CD20. Era berean, HM-aren fluxu zitometria azterketa eta, batzuetan, biologia molekularreko teknikak —immunoglobulinen kate astunen berrantolatzea— ere egiten dira.

Gaixotasuna estadiatzeko egiten diren bi proba osagarrien artean, hots, HMB eta PET/KT artean, 30 egun baino gutxiago igarotzen dira.

Aipatzekoa da, ikerlan honetan, estadiajean proba osagarriren bat, hau da, HMB edo PET/KT, positiboa izanez gero, linfomagatiko HMI bezala onartu dela (**5.Taula**).

5.Taula. PET eta HMB positibo kontsideratzeko irizpideak.

PET	HMB
-Deauville 4-5. -HM patologia onberaren zantzu anatomikorik ez egotea. -HM gaixotasuna tratamenduarekin murriztu/desagertzea.	-IHK: CD20, CD79a eta CD3. -Morfologia: zelula handiz (konkordantea) ala zelula txikiz edo mixtoa (diskordantea). -Fluxu zitometria eta biologia molekularreko teknikak.

2.2.4. Datuen azterketa estatistikoa

Aurretik aipatu diren inklusio eta eskusio irizpideak aplikatuz bildutako datuekin, Excel Windows programan, datu base bat osatu da. Pazienteak diagnostiko dataren funtzioan ordenatuak izan dira: 2009ko urtarrilean diagnostikatutakoak lehenak eta 2017 amaierakoak azkenak izanik.

2.2.4.1. Aldagaiak

Datu basea osatzeko aintzat hartutako aldagaiak **6.Taula**-n biltzen dira.

6.taula. Datu basea osatzeko aztertutako aldagaiak.**DATU BASEA OSATZEKO AZTERTUTAKO ALDAGAIK**

1. ID: Pazientearen identifikazio zenbakia.
2. Adina: aldagai kuantitatiboa.
3. Generoa: aldagai dikotomikoa (1=emakumezkoa, 2=gizonezkoa).
4. Diagnostiko data: (hh/uuuu).
5. Azpimota histologikoa: aldagai kualitatiboa (1=zentro germinal azpimota, 2=fenotipo aktibatu azpimota eta 3=zehaztugabea).
6. Ann-Arbor estadioa: aldagai kategorikoa (1=I, 2=II, 3=III, 4=IV).
7. A edo B sintomak: aldagai dikotomikoa (A= B sintomarik ez, B=B sintomak bai).
8. Bulky: aldagai dikotomikoa (1= bai, 2=ez, 3=zehaztugabea).
9. IPI arrisku eskala: aldagai kategorikoa (1=baxua, 2=baxu-ertaina, 3=altu-ertaina, 4=altua).
10. LDH maila: aldagai dikotomikoa, mozte puntua 250 UI/L (1= \leq 250, 2= $>$ 250, 3=zehaztugabea).
11. ECOG: aldagai kategorikoa (1=1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5).
12. GIB-agatiko infekzioa: aldagai dikotomikoa (1=bai, 2=ez, 3=zehaztu gabea).
13. Kimioterapia mota: aldagai kategorikoa (1=Errituximab, 2=R-CHOP, 3=beste bat, 4=R-DA-EPOCH, 5=tratamendurik gabe).
14. Kimioterapia ziklo kopurua: aldagai kuantitatiboa.
15. Gandor iliakoaren biopsiaren izaera: aldagai kualitatiboa (1=unilateral, 2=bilateral).
16. Gandor iliakoaren biopsiaren emaitza: aldagai dikotomikoa (1=positiboa: a-gandor batean; b-bi gandorretan, 2=negatiboa).
17. Biopsiaren histologia: aldagai deskribatzailea (1=konkordantea, 2=diskordantea, 3=zehaztugabea, 4=negatiboa).
18. PET emaitza: aldagai dikotomikoa (1=positiboa, 2=negatiboa).
19. PET FDG hartze patroia: aldagai deskribatzailea (1=difusoa, 2=fokala, 3=zehaztugabea 4=negatiboa).

2.2.4.2. Estatistika deskribatzailea

Datuak aldagaien izaera eta eskalarekiko egokienak ziren estatikoen bidez deskribatuak izan dira: maiztasun absolutuak eta erlatiboak portzentajeen bidez, aldagai jarraiak media eta desbideraketa estandarren bidez; eta mediana.

2.2.5. Kontsiderazio etikoak

Pazienteen informazioa ikerketako datu basea osatzeko helburuarekin soilik erregistratu da, eta, une oro, Datu Pertsonalen Babeserako Lege Organikoa (DPBLO, 15/1999) errespetatu da. Horrez gain, azterlanarekin hasi aurretik, honen protokoloa Gipuzkoako Osasun Arloko Etika eta Ikerkuntza Klinikoaren Komiteari (EIKK) aurkeztua izan da (**1.Eranskina**).

3. EMAITZAK

Ikerketa osatzeko 136 pazienteen emakume/gizonezko ratioa 70:66 izan da eta adin mediana 62 urtekoa izan da. %55,15a 60 urtetik gorakoa da, eta %85,3a R-CHOP-arekin tratatua izan da. GIB infekzioa 6 pazienteek aurkeztu dute eta Bulky, berriz,

21ek. Estadiajeari dagokionez, 33 (%24,26) paziente aurkitu dira I.estadioan; beste 35 (%25,74) II.estadioan, 19 (%13,97) III.estadioan eta 49 (%36,02) IV.estadioan. Paziente guztien artean %28,68ak B sintomak aurkeztu ditu; hau da, sukarra, gaueko izerditzea edo-eta pisu galera. IPI eskalaren arabera, 55 (%40,44) arrisku baxuko taldean sailkatuta daude, 34 (%25) arrisku baxu-ertainean, 24 (%17,65) arrisku altu-ertainean eta 19 (%13,97) paziente arrisku altuko taldean (**7.Taula**).

7.Taula.Kohorteko pazienteen ezaugarri orokorrak.

EZAUGARRIAK	Zkia (%)
Subjektu kopurua,n	136
Generoa E:G (%)	70:66 (51,5:48,5)
Adina, mediana (errangoa) u	62 u (18-85)
≥60 urte	75 (55,15)
R-CHOPtratamendua	116 (85,30)
GIB infekzioa	6 (4,41)
Bulky	21 (15,44)
Ann Arbor	
I	33 (24,26)
II	35 (25,74)
III	19 (13,97)
IV	49 (36,02)
B sintomak	39 (28,68)
IPI	
Baxua	58 (42,65)
Baxu-ertaina	34 (25)
Altu-ertaina	24 (17,65)
Altua	19 (13,97)
Daturik ez	4 (2,94)

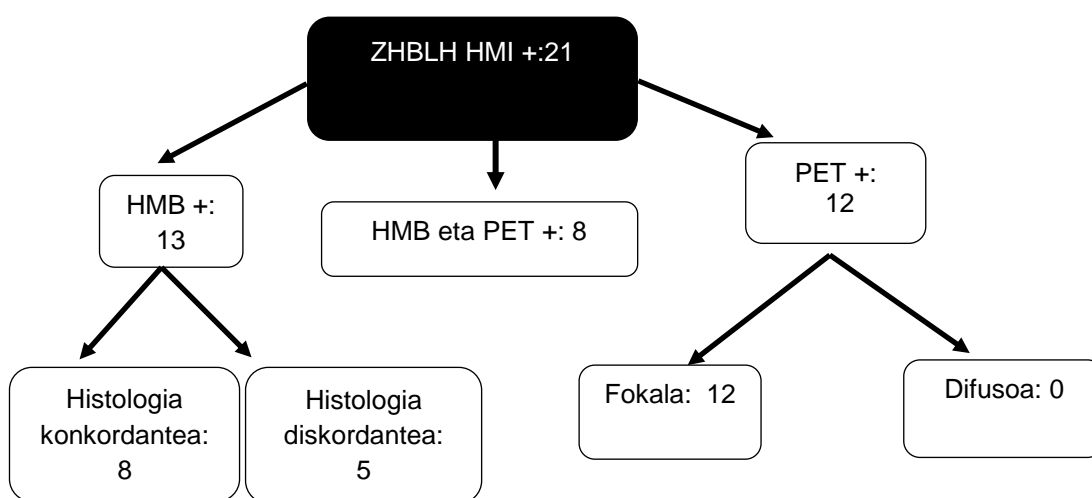
E=emakumeak, G=gizonezkoak, R-CHOP (errituximab, ziklofosfamida, doxorubizina klorhidratoa (hidroxidaunorubizina), binkristina sulfatoa (Oncovin) eta prednisona), GIB (giza immunoeskasiaren birusa), Bulky (>10cm masa/adenopatia edo diametroa toraxaren >1/3 den gaixotasun mediastinikoa) eta B sintomak (gaueko izerditzea, sukarra eta pisu galera).

3.1. HEZUR MUIN INFILTRAZIOAREN IDENTIFIKAZIOA

Azterlan honetan, HMB bilateralak 91 pertsoneri egin zaie; unilaterala, berriz, 45 pertsoneri. Ikertutako kasu guztien artean, 21 pazienteek erakutsi dute linfomagatiko HMI, diagnostiko unean. Horietatik 12 (%57,14) PET/KT bidez identifikatuak izan dira, 13 (%61,90) HMB bidez eta 8 (%38,1), berriz, bi tekniken bidez.

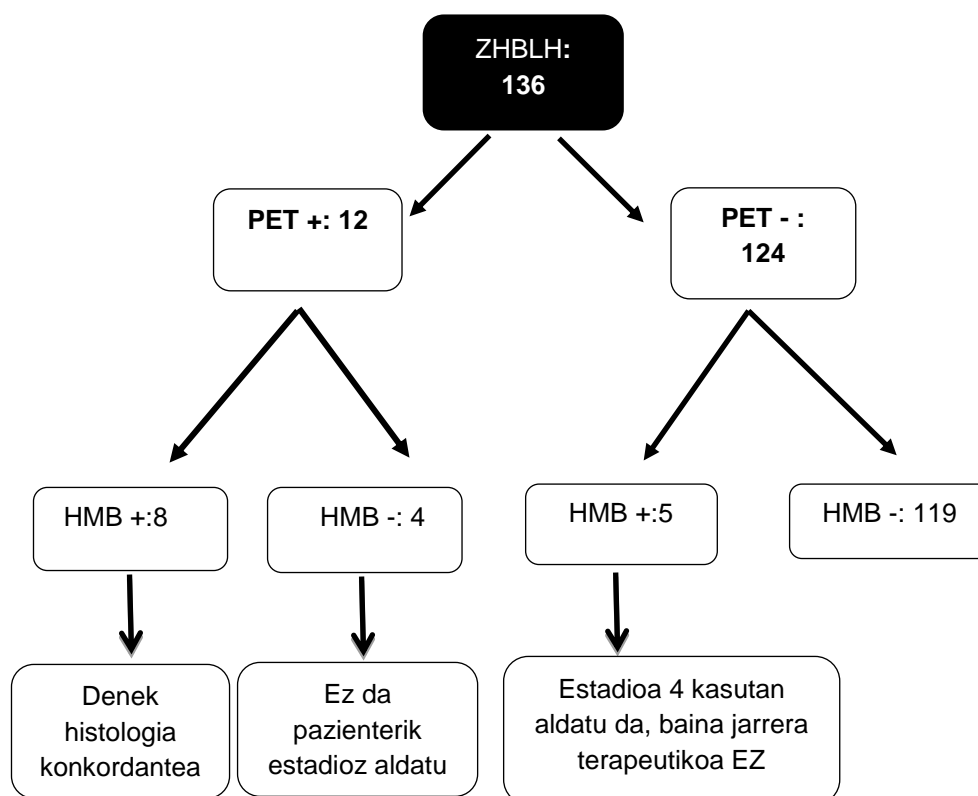
PET positiboa erakutsi duten 12 pazienteen artean, guztiek FDG hartze patroia fokala aurkeztu dute. HMB positiboa izan dutenen artean, osterak, 8k histologia konkordantea izan duten bitartean, 5ek diskordantea aurkeztu dute (**4.Irudia**).

13 HMB positibo horietatik 9 kasutan biopsia prozedura bilateralak izan da. Biopsia bilateral positiboetatik 7 kasuk bi gandar iliakoetan erakutsi du infiltrazioa eta 2 pazientetan soilik gandar bakarrean. Gainerako 4 kasutan, ordea, biopsia unilateralarekin identifikatu da infiltrazioa. Beraz, biopsia bilateralak egin den 91 pazientetatik, 9 (%9,9) kasutan identifikatu da HMI; eta 45 unilateralean artean, ordea, 5 (%11,2) kasutan.



4.Irudia. Hezur muin infiltrazioa diagnostiko teknikaren arabera banatuta.

PET/KT negatiboa izan den guztien artean 5 kasuk HMB positiboa erakutsi dute. 5 kasuk infiltrazio maila baxuko zelulak aurkeztu dituzte, hots, histologia diskordantea. PET/KT-an FDG hartze fokala erakutsi duten 12 kasuetatik 8 pazientek aurkeztu dute HMB positiboa(5.Irudia), eta %100ak histologia konkordantea eduki du.



5.Irudia. Kohorteko pazienteak PET eta HMB-aren arabera banatuta.

3.2. HEZUR MUIN INFILTRAZIOA ETA ESTADIAJEA

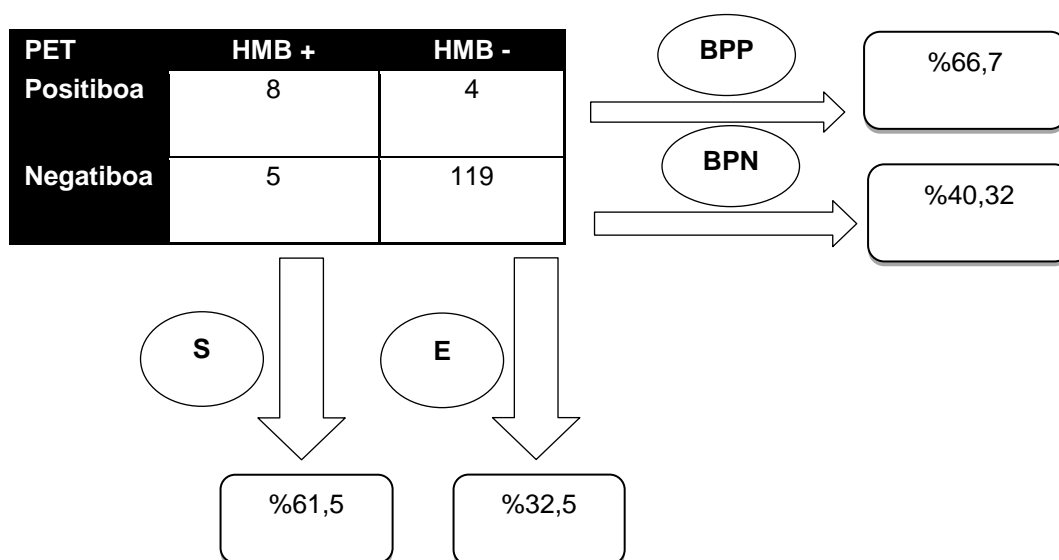
Kohorte azterketa honetan, guztira, 49 kasu (%36,02) IV.estadioan sailkatuak izan dira, PET edota HMB emaitza positiboaren funtzioan.

PET/KT positiboa dutenen artean, HMB negatiboa duten 4 kasu identifikatu dira. PET aurretik IV.estadioan sailkatuta zeuden kasu horiek guztiak, eta, ondorioz, tratamendua ez da kasu bakar batean ere aldatu (**5.Irudia**).

PET negatiboa eta HMB positiboa izan duten 5 pazienteen artean 4 kasutan aldatu da estadioa: II-tik IVra. 5 kasuetan HM-aren histologia diskordantea izan da; eta ez da tratamendurik aldatu (**5.Irudia**).

Bi tekniken bidez identifikatutako hezur infiltrazioari dagokionez, guztiek patroiz fokala erakutsi dute eta histologia konkordantea. Sentsibilitatea %61,5koa da, espezifikotasuna

%32,5koa, balio prediktibo positiboa (BPP) %66,7 eta balio prediktibo negatiboa (BPN) %40,32 (**6.Irudia**).



6.Irudia. PET-aren sentsibilitatea (S), espezifikotasuna (E), balio prediktibo positiboa (BPP) eta balio prediktibo negatiboa (BPN).

8.Taula. FDG-PET-ak HMI antzematen duen balio diagnostikoa, HMB erreferentziatzen hartuta.

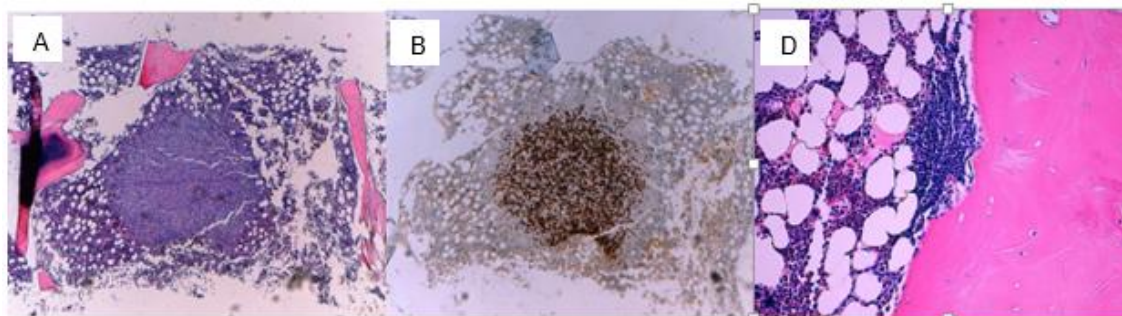
	N	HMB+	PET+	FDG fokal sentsibilitatea	PET -/HMB+ ezaugarri histopatologikoak
Ikerketa	136	13	12	12/13 (%92,3)	5/5 histologia diskordantea

4. EZTABAIDA

4.1. HMB

ZHBLH-an, HMI-aren intzidentzia HMB oinarrituz gero, %11,7koa dela ikusi da beste ikerketa batean (Adams *et al.*, 2015) (**9.Taula**). Azterlan honen kasuan, HMB oinarritutako HMI intzidentzia %9,56koa da.

British Columbia Cancer Agency-ren arabera, HMB-aren histologia diskordantea den kasuetan behatu da ez diola superbibentziari eragiten, ez baita IPI eskalarekiko aldagai independentea. Aldiz, HMI konkordantea bada, zeresan pronostiko garrantzitsua du (**8.Taula**) (Adams *et al.*, 2015). Gaur egun, hala ere, histologia diskordantea aurkeztu arren, IV.estadio batean kokatzen da pazienteak, eta estadio horri dagokion tratamendua jarraitzen da.



7.Irudia. HMB positiboak. A Zelula handien infiltrazio konkordantea. B CD20 positiboa, immunohistokimikaz eta C EHL folikularreko infiltrazio diskordantea.

Ikerketan, gehiengoak, hau da, 13tik 8 kasuk histologia konkordantea erakutsi badute ere, beste 5 kasuk histologia diskordantea izan dute. Kasu guzti hauek, aurkikuntza horren ondorioz, IV.estadioan sailkatuak izan dira; baina, nabarmentzekoa da, soilik 4 kasu igo direla IV.estadiora, beste guztiak HMB aurretik IV.estadioan baitzeuden. Hori dela eta, emaitza hauetan oinarrituz, zalantzan jartzen da, HMB aurretik IV.estadioan aurkitzen den pazienteari HMB burutzeko premia; oro har, tratamenduan inongo eraginik eduki ez duelako.

Bestalde, klinikoentzako agerikoa da HMB-ak HMI fokala diagnostikatu gabe utzi dezakeela, faltsu negatiboak emanez. Alabaina, garrantzitsua da azpimarratzea HMB bidez HMI-aren histologia diskordantea den kasuetan, PET negatiboa izan daitekeela, faltsu negatibo bat izanik ere (Moskowitz *et al.*, 2015). Are gehiago, Adams *et al.*-ek 2015ean eginiko errebisio klinikoan ikusi da zenbait kasutan HMB bidez antzemandako HMI –konkordante ala diskordantea izan-- PET a negatiboa izan dela.

Azterlan honetan, HMB positiboa izan eta PET negatiboa aurkeztu duten 5 kasu daude; eta %100ak histologia diskordantea izan du. Hori dela eta, proposatzen dena zera da: PET-a negatiboa den kasuetan HMB-a gauzatzea (Adams *et al.*, 2015).

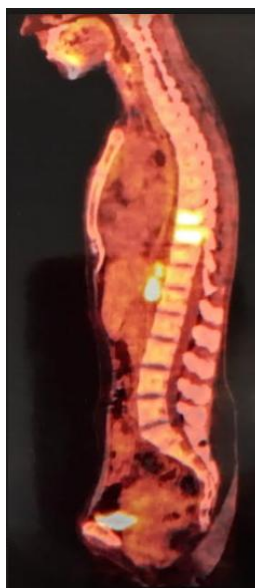
Biopsia bilateralak egin den kasuetan, %9,98an identifikatu du HMI; eta unilateralen artean, ordea, %13,4ak. GELTAMO-ako gidek gandor iliakoko biopsia unilaterala gomendatzen dute. Aitzitik, prozedura bilateralak egiten den kasuetan eragin desiragaitz eta konplikazioak ugaritu egiten dira. Gainera, azpimarratzekoa da HMB negatibo batek ez duela HMI baztertzen (Adams *et al.*, 2015).

4.2.PET

PET-ari dagokionez, Adams *et al.*-en errebisioan begiztatu da HMI-aren intzidentzia %24-29koa dela. Azterlan honetan, aldiz, %8,8koa da.

4.2.1. FDG hartze fokala

FDG hartzea fokala bada (**8.Irudia**), probableena da HMI erantzulea linfoma bera izatea; ondorioz, Adams *et al.*-en ustez, HMB ez da beharrezkoa hasierako estadiajean. Ikerketa honetan, 12 PET positiboetatik guztiek erakutsi dute patroi fokala eta 8k HMB positiboa. HMB positiboa izan dutenen artean, %100ak, histologia konkordantea aurkeztu du. Gainera, PET fokalaren sentsibilitatea HMB oinarrituz gero, 12/13koa da (%92,3).



8.Irudia. PET positibo bat; FDG hartze fokala D11-D12an.

4.2.2. FDG hartze difusoa

ZHBLH-an FDG hartze patroi difusoaren esanahi kliniko ez dago hain argi; izan ere, ikusi da hartze difusoa ez duela beti ZHBLH-agatiko infiltrazioa adierazten (Moskowitz *et al.*, 2015). ZHBLH-aren diagnostiko unean patroi difusoaren intzidentzia %3,8-8,3koa da. Linfoma zuten 23 pazienteekin egindako ikerketa batean behatu da FDG hartze difusoa zutenen artean %91,3 anemia, %47,8 leukozitosisia, %21,8 tronbozitosia eta %81ak PCR altuaren testuinguru kliniko zuela (Adams *et al.*, 2015).

HL kasuetan, FDG hartze difusoa erakusten dutenak HMB negatiboa izan ohi dute; baina lehen esan bezala, EHL kasuetan, eta, beraz, ZHBLH-an, emaitzak ez dira argiak (Adams *et al.*, 2015). Izan ere, ikerketen erdiak FDG hartze difusoaren kasuan HMB positiboa erakutsi duten bitartean, beste erdiak kasuen gehiengoan HMB negatiboa aurkeztu du (**10.Taula**) (Adams *et al.*, 2015). Baliteke, FDG-PET/KT aurretik hazkunde-faktoreak terapia moduan erabili izanak emaitzen arteko desadostasun hori azaltzea. Gainera, FDG hartze patroi difusoa zehazteko irizpide faltak ere desadostasuna azaldu dezake (Adams *et al.*, 2015).

Azterlanean, PET positiboa dutenen artean ez du kasu bakar batek ere hartze difusoa aurkeztu. Dena den, DOU-n, FDG hartze patroi difusoaren kasuan, historia birpasatu egiten da, eta gehienetan, negatibotzat hartzen da.

Ondorioz, azterlan batzuk FDG hartze difusoa duten pazienteei HMB burutu behar zaiela proposatzen dute. (Moskowitz *et al.*, 2015). Hori izan da, hain zuzen, DOU-ren orain arteko praktika kliniko.

4.2.3. Parametro estatistikoak

Errebisio batean, iruzkindu dute FDG PET-ak HMI diagnostikatzeko duen sentsibilitatea eztabaidan dagoen gaia dela; eta, horretan, HMI definitzeko erabilitako irizpideak eragin handia dutela ikusi da. Horren harira, Adams *et al.*-ek 2015. urtean osaturiko meta-analisi batean behatu da PET-ak HMI antzematean duen

sentsibilitatea %88,7koa dela eta espezifikotasuna, berriz, %99,8koa. Meta-analisia osatzeko erabilitako ikerketetan, HMB eta FDG hartze desadostasuna zegoen kasuetan, jarraipenerako egindako FDG-PET-aren emaitzetan oinarritu dira HMI egiaztatzeke; baina ikusi da, hori ez dela nahikoa HMI egiaztatzeke.

Ondorioz, FDG-PET-ak ZHBLH-aren diagnostiko unean duen balioa baxuagoa izango da, ziur asko FDG-PET-aren sentsibilitatea kalkulatzeko soilik HMB erreferentzia erabiltzen denean, hartze fokal eta difusoaren kasuan sentsibilitatea %50-93,8ra murrizten da; eta %43,8-75era hartze fokalaren kasuan. Garrantzitsua da nabarmentzea azterlan guztietan FDG-PET-aren sentsibilitatea kalkulatzeko erreferentzia gisa gandor iliakoaren HMB erabili dela (Adams *et al.*, 2015).

Ikerlan honetan emaitzak antzekoak dira: PET/KT sentsibilitatea %62,5koa dela ikusi da.

5. ONDORIOAK

Ikerlan honen emaitzetan oinarrituz, PET positiboa izan eta hartze fokala aurkezten den kasuan, HMB saihestu daiteke. Izan ere, gehiengoak HMB positiboa aurkezten du, histologia konkordantearekin; eta HMB negatiboa izan den kasuetan, ez da jarrera terapeutikorik aldatu. Hala ere, azpimarratzekoa da datuak ez direla extrapolagarriak, ikerketa N murriztarekin osatu delako eta honen izaera erretrospektiboa dela-eta.

FDG hartze patroia difusoa den kasuetan, aldiz, HMB egiten jarraitzea gomendatzen da, orain arte bezala. Batetik, gida ezberdinak hala gomendatzen dutelako; eta, bestetik, gehienetan, PET difusoak ez duelako esanahi klinikorik linfoma infiltrazioari dagokionean, faltsu positiboak emanez.

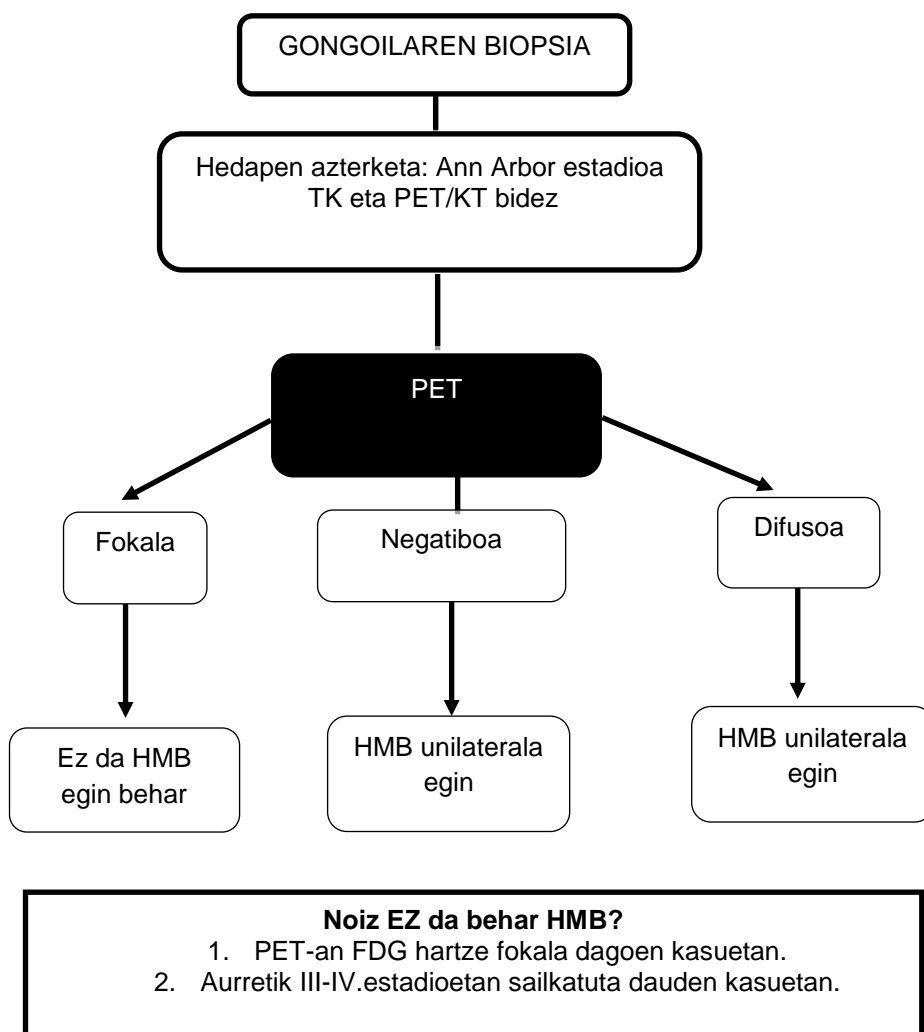
PET negatiboa den kasuetan, ostera, HMB burutzea komenigarria da estadioa zein tratamendua aldatu ditzakelako. Gaur egun, nahiz eta HMB-k histologia diskordantea aurkeztu, gaixotasun aurreratutzat hartzen dira; eta gertakari horrek, eragina du

tratamenduan. Beraz, Adams *et al.*-ek behatu zuten bezala, PET-a negatiboa den kasuetan HMB-a gauzatzea aholkatzen da.

Bestalde, ikusi da III- IV estadioan HMB-ak ez du jarrera terapeutikoa aldatzen; eta III.estadioan tratamendua aldatuko ez lukeen arren, IPI arrisku eskala alda dezake, gradu altuko taldean sailkatuz. Beraz, III-IV estadioetan HMB ez burutzea aholkatzen da.

Biopsia prozedurari dagokionean, ikusi da bilaterala izateak ez duela informazio gehigarrik ematen, eta albo-ondorioak areagotzen dituela. Horregatik, gidek gomendatzen duten bezala, biopsia unilaterala egitea erabaki da, beti ere, beharrezkoa bada.

6. DOU-rako ESTADIAJE PROPOSAMENA



8.Irudia.DOI-rako ZHBLH kasuetarako estadiaje algoritmoa ikerketa honen emaitzetan oinarrituta.

7. ESKERRAK

Ikerketa-proiektu hau aurrera eramaten lagundu duen orori eskerrak, hala nola, Gipuzkoako Tumore Erregistroari eta Anatomia Patologiako Zerbitzuko Nerea Seguesi pazienteen zerrenda luzatzeagatik eta Gonzalo Rios Onkologikoa-ko Medikuntza Nuklearreko medikuari PET-aren informeak bermatzeagatik. Eskerrik beroenak lanaren zuzendaria izan den Izaskun Ceberio Echechipiari, proiektu honen parte izateagatik, baliabideak eskuragarri jartzeagatik, eta, bereziki, mediku-profesional gisa kritikotasun begirada irakasteagatik.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):1803-11.
2. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Linfomas no Hodgkin[Internet]. Jueves, 23 de Marzo de 2017 17:29.
<https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?start=1#content>.
3. Aide N, Talbot M, Fruchart C, et al. Diagnostic and prognostic value of baseline FDG PET/CT skeletal textural features in diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May;45(5):699-711.
4. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
5. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, et al. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. *Radiology*. 2015;276(2):323-38.
6. Moskowitz CH, Schöder H. Current status of the role of PET imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25805593>2015;52(2):138-42.
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
8. Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R, et al. Bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: useful or redundant test?. *Acta Oncol*. 2015;54(1):67-72.
9. Vishnu P, Wingerson A, Lee M, et al. Utility of Bone Marrow Biopsy and Aspirate for Staging of Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Era of Positron Emission Tomography With 2-Deoxy-2-[Fluorine-18]fluoro-deoxyglucose Integrated With Computed Tomography. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Oct;17(10):631-636.
10. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, et al.
The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-

- cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1095-9
11. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006;47(5):885-95.
 12. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. *Blood*. 2015;29(6):417-25.
 13. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PET-CT+staging+of+DLBCL+accurately+identi%EF%AC%81es+and+provides+new+insight+into+the+clinical+s2013;122\(1\):61-7](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PET-CT+staging+of+DLBCL+accurately+identi%EF%AC%81es+and+provides+new+insight+into+the+clinical+s2013;122(1):61-7).
 14. Chen-Liang TH, Martín-Santos T, Jerez A, Rodríguez-García G, et al. Bone marrow biopsy superiority over PET/CT in predicting progression-free survival in a homogeneously-treated cohort of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Medicine*. 2017;6(11):2507-2514
 15. Yao Z, Deng L, Xu-Monette ZY, et al. Concordant bone marrow involvement of diffuse large B-cell lymphoma represents a distinct clinical and biological entity in the era of immunotherapy. *Leukemia*. 2018;32(2):353-363.
 16. Hodges GF, Lenhardt TM, Cotelingam JD. Bone marrow involvement in large-cell lymphoma. Prognostic implications of discordant disease. *Am J Clin Pathol*. 1994 Mar;101(3):305-11.
 17. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1452-7
 18. Cerci JJ, Györke T, Fanti S, et al. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med*. 2014;55(10):1591-7.

19. Gida klinikoak: GELTAMO, NCCN eta ESMO.