



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON-HODGKİN VE HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA TANI İLE
TEDAVİ ARASINDAKİ SÜRENİN VE TEDAVİDEKİ GECİKMELERİN
NÜKS VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Deniz DÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NON-HODGKİN VE HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA TANI İLE
TEDAVİ ARASINDAKİ SÜRENİN VE TEDAVİDEKİ GECİKMELERİN
NÜKS VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Deniz DÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Serkan AKIN

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Tamamlamıő olduğum tez çalıőmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaőan, bana yol gösteren, değerli tez danıőmanım Doç. Dr. Serkan AKIN hocama,

Tezimin tamamlanma sürecinde, baőından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen, her koőulda yanımda olan aileme ve kedilerime,

Birlikte geçirdiğim zaman kısa olsa da ölene kadar varlığını unutmayaım Jaguar ve Ashoka'ya,

Saygı, sevgi, minnet ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Deniz DÖNMEZ

OZET

Dönmez D.: Non-Hodgkin ve Hodgkin Lenfoma Hastalarında Tanı İle Tedavi Arasındaki Sürenin ve Tedavideki Gecikemelerin Nüks ve Mortalite İle İlişkisi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2024. Lenfoma 5. en sık görülen kanser grubudur. Kendi içinde Hodgkin ve non-Hodgkin olarak ikiye ayrılmaktadır. Diğer kanserlerden farklı olarak yapılan çalışmalarda tanı ile tedavi arası sürede kesin bir ilişki saptanamamıştır ve kanserlerde kürler arası gecikmeyle mortalite arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmalar çok azdır. Çalışmamızın amacı tanı tedavi arası sürenin ve kürler arası gecikme süresinin mortalite ve nükse etkisini incelemektir. Çalışmada retrospektif olarak 340 hasta incelendi. 340 hastanın, %53,8'i (n=183) B hücreli lenfoma, %42,4'ü (n=144) klasik Hodgkin lenfoma, %2,6'sı (n=9) T hücreli lenfoma ve %1,2'si (n=4) nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfomadır. Çalışmamızda tüm hastalar ortak grupta incelendiğinde tanı tedavi arası süre ile nüks ve mortalite arasında ilişki saptanmadı. Kürler arası gecikme ile nüks arasında ilişki saptanmadı. Kürler arası gecikmenin 14 gün üstü olması durumunda mortalite artışı izlendi (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,015$) ($p<0,05$). Daha sonra Hodgkin lenfoma ve B hücreli lenfoma alt gruplarında aynı analizler yapıldı. Hodgkin lenfomada tanı tedavi süresi ve kürler arası gecikme süresi ile nüks ve mortalite arasında ilişki saptanmadı. B hücreli lenfomada tanı tedavi arası süre ile nüks ve mortalite arasında ilişki bulunmazken kürler arası gecikme incelendiğinde 7-14 gün arası gecikme ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,045$) ($p<0,05$). 14 gün üstü gecikme ile mortalite arasında da anlamlı ilişki saptandı (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,004$) ($p<0,05$). Bu çalışma kürler arası gecikmeyi inceleyen ender çalışmalardandır. Sonuç olarak B hücreli lenfomalarda tanı tedavi arası sürenin uzaması ile mortalite artışı arasında anlamlı ilişki saptandı.

Anahtar Kelimeler: Tanı tedavi arası süre, kürler arası gecikme, lenfoma

ABSTRACT

Dönmez D.: Associations of Time From Diagnosis to Treatment and Intercycle Delays With Mortality and Recurrence in Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Lymphoma Patients; Hacettepe University Faculty of Medicine (HÜTF), Department of Internal Medicine Residency Thesis; Ankara, 2024.

Lymphoma is the 5th most common cancer. It is divided into two main subtypes which are Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Aside from other cancer types researchs showed that time from diagnosis to treatment hasn't had any effect or has had conflicting effects, and there have been only a few research about intercycle delays and their effect to mortality. The aim of our study is to observe associations of time from diagnosis to treatment and intercycle delays with mortality and recurrence in lymphoma patients. 340 patients were investigated retrospectively. Of all the 340 patients 53,8% (n=183) had B cell lymphoma, 42,4% (n=144) had classic Hodgkin lymphoma, 2,6% (n=9) had T cell lymphoma and 1,2% (n=4) had nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. At first all patients were evaluated in a single cluster and found no association between time from diagnosis to treatment with mortality and recurrence rates. Intercycle delay longer than 14 days were found to be associated with higher mortality (Log Rank-Mantel Cox value $p=0,015$) ($p<0,05$). After that we divided cluster into two parts. No associations were found between time from diagnosis to treatment and intercycle delays with mortality and recurrence rates in the Hodgkin lymphoma group. No associations were found between time from diagnosis to treatment with mortality and recurrence rates in B cell lymphoma group. Intercycle delays between 7 and 14 days and longer than 14 days were found to be associated with higher mortality (Log Rank-Mantel Cox value $p=0,045$) ($p<0,05$) (Log Rank-Mantel Cox value $p=0,004$) ($p<0,05$). This study is one of the rare studies that investigates intercycle delays. In conclusion, a significant statistical relation was found between the prolonged intercycle delays and mortality rates in B cell lymphoma.

Key Words: Time from diagnosis to treatment, intercycle delay, lymphoma

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar ve GRAFİKLER	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Lenfoproliferatif Hastalık Tanımı	4
2.2. Epidemiyoloji, Etyolojisi, Patogenezi ve Subtipleri	4
2.2.1. Non-Hodgkin Lenfoma	4
2.2.2. Hodgkin Lenfoma	7
2.3. Klinik Bulgular, Tanı ve Evreleme	10
2.3.1. Non-Hodgkin Lenfoma	10
2.3.2. Hodgkin Lenfoma	13
2.4. Tedavi ve Prognoz	15
2.4.1. Hodgkin Lenfoma	15
2.4.2. Non-Hodgkin Lenfoma	17
3. ARAŞTIRMANIN GEREÇ VE YÖNTEMİ	22
3.1. Araştırmanın Yeri	22
3.2. Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu.....	22
3.2.1. Dahil Edilme Kriteri.....	22

3.2.2. Dışlanma Kriterleri	22
3.3. Araştırmanın Tipi	23
3.4. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları	23
3.5. Verilerin Toplanması	23
3.6. Verilerin Analizi	23
3.7. Etik Kurul Onayı.....	24
4. SONUÇLAR	25
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKÇA	74

KISALTMALAR

ABVD	Dokсорubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
AIDS	Kazanılmış İmmünyetmezlik Sendromu
ALCL	Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
ALP	Alkalen Fosfataz
BEACOPP	Bleomisin, Etoposid, Dokсорubisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin Prednizon
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAR	Kimerik Antijen Reseptörü
CD	Yüzey Farklılaşma Antijenleri
DBBHL	Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBV	Epstein Barr Virüsü
ECOG	Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
FDG	Florodeoksiglukoz
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
FL	Foliküler Lenfoma
FUO	Nedeni Bilinmeyen Ateş

GIS	Gastrointestinal Sistem
GND	Gemsitabin, Vinorelbin, Doksorubisin
Gy	Gray
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HHV-6	Human Herpesvirüs 6
HHV-8	Human Herpesvirüs 8
HIV	İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HL	Hodgkin Lenfoma
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
HTLV-1	İnsan T Lenfotropik Virüsü 1
HyperCVAD	Rituksimab, Siklofosamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon, Sitarabin, Metotreksat
ICE	Ifosfamid, Karboplatin, Etoposid
Ig	İmmünglobulin
IL-13	İnterlökin 13
IPI	Uluslararası Prognostik İndeks
KHL	Klasik Hodgkin Lenfoma
LDH	Laktat Dehidrogenaz

LP Hücreleri Lenfosit Predominant Hücreler

LPL	Lenfoplazmositik Lenfoma
MALT	Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MCL	Mantle Hücreli Lenfoma
MHC	Büyük Doku Uyuşum Kompleksi
MMAE	Monometil Auristatin E
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MZL	Marjinal Zon Lenfoma
NFKB	Nükleer Faktör Kappa B Subünitesi
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
NK	Doğal Katil Hücreleri
NOTCH	Notch Homolog Protein Norojenik Lokusu
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	Programlı Ölüm Reseptörü
PDL	Programlı Ölüm Ligandı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PTCL	Periferal T Hücreli Lenfoma
R-CHOP	Ritüksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
R-CVP	Ritüksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon

R-EPOCH	Rituksimab, Etoposid, Vinkristin, Doksorubisin, Siklofosamid, Prednizon
RNA	Ribonükleik Asit
RS Hücreleri	Reed-Sternberg Hücreleri
RT	Radyoterapi
SLL	Küçük Lenfositik Lenfoma
SSS	Santral Sinir Sistemi
TCR	T Hücre Reseptörü
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TTAS	Tanı Tedavi Arası Süre
USG	Ultrasonografi
VKİ	Beden Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
SMILE	Deksametazon, Metotreksat, İfosfamid, Asparajinaz, Etoposid

TABLolar ve GRAFİKLER

Tablo 1. Katılımcıların tanıya göre demografik verilerinin dağılımı.....	25
Tablo 2. Hastaların hayatta kalma süresi ile kürler arası sürenin karşılaştırması...28	
Tablo 3. Hastaların hayatta kalma süresi ile kürler arası sürenin karşılaştırması...29	
Tablo 4. Tanı tedavi arası süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi.....	30
Tablo 5. Kürler arası gecikme süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi.....	31
Tablo 6. Exitus olan hastalarda total sürenin ile kürler arası süresi 0-7 gün olma durumunun karşılaştırılması.....	32
Tablo 7. Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süresi 7-14 gün olma durumunun karşılaştırılması.....	33
Tablo 8. Kürler arası süresi 14+ gün olan hastalarda total sürenin exitus varlığı ile karşılaştırılması.....	34
Tablo 9. Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 0-10 gün olma durumunun karşılaştırılması.....	36
Tablo 10. Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 10-20 gün olma durumunun karşılaştırılması.....	37
Tablo 11. Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 20+ gün olma durumunun karşılaştırılması.....	38
Tablo 12. Hodgkin lenfomalı hastaların hayatta kalma süresi ile kürler arası sürenin karşılaştırması.....	39
Tablo 13. Hodgkin lenfomalı hastaların hayatta kalma süresi ile kürler arası sürenin karşılaştırması.....	40

Tablo 14. Hodgkin lenfomalı hastaların tanı tedavi arası süre ile bazı değişkenlerin ilişkisi.....	41
Tablo 15. Hodgkin lenfomalı hastaların kürler arası gecikme süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi.....	42
Tablo 16. Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 0-7 gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	43
Tablo 17. Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 7-14 gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	44
Tablo 18. Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 14+ gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	46
Tablo 19. Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 0-10 gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	47
Tablo 20. Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 10-20 gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	48
Tablo 21. Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 20+ gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	49
Tablo 22. Hastaların tanı tedavi süresi ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması.....	51
Tablo 23. Hodgkin lenfoma hastalarının tanı tedavi süresi ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması.....	51
Tablo 24. Hastaların kürlerarası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması.....	52

Tablo 25. Hodgkin lenfoma hastalarının kürler arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması.....	53
Tablo 26. B hücreli lenfoma hastalarının hayatta kalma süresi ile kürler arası sürenin karşılaştırması.....	54
Tablo 27. B hücreli lenfoma hastalarının hayatta kalma süresi ile tanı tedavi süresinin karşılaştırması.....	55
Tablo 28. B hücreli lenfoma hastalarının tanı tedavi arası süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi.....	57
Tablo 29. B hücreli lenfoma hastalarının kürler arası gecikme süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi.....	58
Tablo 30. B hücreli lenfoma hastalarının tanı tedavi arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması.....	58
Tablo 31. B hücreli lenfoma hastalarının kürler arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması.....	59
Tablo 32. B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 0-7 gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	60
Tablo 33. B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 7-14 gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	61
Tablo 34. B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 14+ gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	62
Tablo 35. B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 0-10 gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	64

Tablo 36. B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 10-20 gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	65
Tablo 37. B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 20+ gün olma durumu ile karşılaştırılması.....	66
Grafik 1. Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süre 0-7 gün olma durumu.....	32
Grafik 2. Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süre 7-14 gün olma durumu.....	34
Grafik 3. Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süre 14+ gün olma durumu.....	35
Grafik 4. Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 0-10 gün olma durumu.....	36
Grafik 5. Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 10-20 gün olma durumu.....	37
Grafik 6. Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 20+ gün olma durumu.....	38
Grafik 7. Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile kürler arası sürenin 0-7 gün olma durumunun sağkalım analizi.....	44
Grafik 8. Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile kürler arası sürenin 7-14 gün olma durumunun sağkalım analizi.....	45
Grafik 9. Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile kürler arası sürenin 14+ gün olma durumunun sağkalım analizi.....	46
Grafik 10. Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile tanı tedavi arası sürenin 0-10 gün olma durumunun sağkalım analizi.....	47
Grafik 11. Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile tanı tedavi arası sürenin 10-20 gün olma durumunun sağkalım analizi.....	49

Grafik 12. Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile tanı tedavi arası sürenin 20+ gün olma durumunun sağkalım analizi.....	50
Grafik 13. B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile kürler arası sürenin 0-7 gün olma durumunun sağkalım analizi.....	61
Grafik 14. B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile kürler arası sürenin 7-14 gün olma durumunun sağkalım analizi.....	62
Grafik 15. B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile kürler arası sürenin 14+ gün olma durumunun sağkalım analizi.....	63
Grafik 16. B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile tanı tedavi arası sürenin 0-10 gün olma durumunun sağkalım analizi.....	64
Grafik 17. B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile tanı tedavi arası sürenin 10-20 gün olma durumunun sağkalım analizi.....	65
Grafik 18. B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile tanı tedavi arası sürenin 20+ gün olma durumunun sağkalım analizi.....	66

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser tedavi çalışmalarında genellikle kemoterapi ve tedavi yanıtı değerlendirilir. Fakat tanı konulduğu zaman ile kemoterapi arasındaki sürenin mortalite ve nüks üzerine etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır ve çalışmalar arası farklı sonuçlar mevcuttur [1]. Birçok kanser tedavisi için optimal başlangıç zamanı belirtilmemiştir [1]. Tanı konulduğu zaman ile kemoterapi arasındaki sürenin mortalite ve nüks üzerine etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır ve çalışmalar arası farklı sonuçlar mevcuttur. Tanı-tedavi arası süre genellikle çalışmalarda bildirilmez [2]. Etik açıdan prospektif çalışmalar uygun olmayıp, iyi tasarlanmış retrospektif çalışmalar bu sorunun incelenmesindeki en iyi seçeneklerdir [3].

Çalışmaların sayısı az olsa da solid organ malignitelerinde tanı ile tedavi arasındaki sürenin uzaması ile mortalite arasında ilişki gösterilmiştir [4-6]. Bu çalışmalar retrospektif çalışmalardan ve meta analizlerden oluşmakta olup tanı ile tedavi arasındaki sürenin kısalmasının prognoza etkisi meme kanseri, kolorektal kanser, baş ve boyun kanseri, testis kanseri ve melanomda gösterilmiştir. Bu süre çoğu çalışmada 4 hafta altı ve üstü olarak belirlenmiştir [4, 5, 7]. Ayrıca tanı ile tedavi arasındaki süresinin pankreas, prostat ve mesane kanserindeki etkisi metaanalizde gösterilmiş. 2 pankreas kanseri çalışmasında, sürenin kısalması prognoza olumlu katkı sağlarken diğer 3 pankreas kanseri çalışmasında ise ilişki bulunamamış. Mesane kanserinde, 3 çalışmada sürenin kısalması prognoza olumlu katkı sağlarken 5 mesane kanseri çalışmasında ise ilişki saptanamamış. Prostat kanserinde, 2 çalışmada sürenin kısalması prognoza olumlu katkı sağlarken 4 çalışmada ise ilişki saptanmadı. Bu 3 kanser türünde de süre kısalması ile prognoz arasında olumsuz ilişki saptanmadı [5]. Akciğer kanserinde, tanı tedavi arasındaki süre kısalduğunda prognozun kötüleştiği gösterilmiştir [6]. Diğer kanserler için yetersiz veya benzer sonuçlar görülmüştür [5]. Ayrıca hastaların prognozunu etkileyebilecek risk faktörülerinin eklenmemesi de bu çalışmaların kısıtlamalarındandır [7].

Bu kısıtlılıklar lenfoproliferatif hastalıklarda daha fazla olmakla birlikte ayrıca meta analizlerde daha fazla çelişkili sonuç ve dahil edilmeyen faktör bulunmaktadır [1, 8, 9]. Hodgkin lenfoma hastalarında, tanı tedavi arası gecikme relaps veya mortaliteye etkili olmamış [10]. Tanı tedavi arası sürenin uzaması ise Sezary sendromunda mortalite ile negatif ilişkili bulunmuş [11]. Diğer bir Sezary sendromu çalışmasında, mortalite ve tanı ile tedavi süresi arasında yine negatif ilişki bulunmuş [12]. Foliküler lenfomada, tanı ile tedavi arası süre ile mortalite arasında ilişki bulunamamış [13].

DBBHL (difüz büyük B hücreli lenfoma) hastalarında, tanı ile tedavi arasındaki süre kısaltıkça bazı çalışmalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir; başka çalışmalarda ise zıt sonuçlar bulunmuştur veya ilişki bulunamamıştır [8]. DBBHL'de tedavi başlamak için istenen zaman aralığı tartışmalıdır [8]. Yapılan bir çalışmada, <22 gün TTAS de DBBHL da prognoz daha kötü saptanmış [8]. Ek olarak tanı ile tedavi arasındaki sürenin 1 haftadan kısa olduğu hastalar en kötü prognoza sahip olanlardır [9]. 7 günde veya 30 günden sonraki süreçte tedavi başlanan hastalarda %14-30 mortalite farkı bulunmuştur [1]. Bu hastalığın agresifliğine bağlanabilir [9].

Diğer bir çalışmaya göre tanı tedavi arası süre IPI'den bağımsız olarak lenfoma agresifliğinin göstergesi olabilir [1]. Kısa tanı-tedavi süresi ileri evre, LDH, düşük ECOG skoru, B semptomu ve bulky hastalıkla ilişkili olabilir. IPI'den bağımsız olarak tanı-tedavi arası süre prognostik faktör olarak önemlidir [9, 14]. Tanı ile tedavi arası süre önemli bir prognostik faktör ve DBBHL tanısı alan tüm hastalarda bu süre kayıt altına alınmalıdır [9, 14]. NHL hastalarında 8 hafta altında bir sürede kemoterapi başlanmasının mortaliteye etkisi gösterilememiştir [9].

Hodgkin lenfoma hastalarında ise eşlik eden faktörlere göre değerlendirilince erken veya geç dönem arasında fark görülmemiş ve <60 günde tedavi başlamanın survi üzerine katkısı gösterilmemiş [15]. Bu çalışmada ileri evrede olanlar veya B

semptomları bulunanlar genelde erken tedavi başlananlarmış ve HL çalışmasında tanı-tedavi arası süre mortaliteyi etkilememiş [15].

Kolorektal kanserlerde ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde yapılan çalışmalarda, kemoterapi siklusları arası gecikmenin mortalite ve nüks üzerine etkisi gösterilememiş [16, 17]. Ayrıca kolorektal grubunda sikluslar arası sürenin kısalmasının survi üstünde negatif etkisi görülmüş [16]. Lenfomada sikluslar arası gecikme ile ilgili bilginiz dahilinde araştırma bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, lenfoma hastalarında tanı ile tedavi arasındaki süre çalışmalarda yeterince değerlendirilmemiş ve eşlik eden faktörlerin yazarlar tarafından çalışmalara yeterince dahil edilmediği belirtilmiştir. Bu durum çalışmalarda yanlılığı arttırmaktadır ve çıkan çelişkili sonuçların olası nedeni olabilir.

Çalışmanın amacı daha önce kemoterapi almamış lenfoma hastalarında patolojik tanı ile kemoterapi arası sürenin ve kemoterapiler arası gecikmenin progresyon ve prognoz üstüne olan etkilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LENFOPROLİFERATİF HASTALIK TANIMI

Lenfomalar, B hücre T hücre NK hücre ve diğer lenfosit subtiplerinin farklı maturasyon evrelerindeki klonal proliferasyonu sonucu gelişen heterojen malignite grubudur [18, 19]. Lenfomalar, Hodgkin (%10) ve non-Hodgkin (%90) olarak ikiye ayrılır [20].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİSİ, PATOGENEZİ ve SUBTİPLERİ

2.2.1. Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin lenfoma; B hücre, T hücre, NK hücre ve bu hücrelerin öncüllerinden oluşan heterojen bir gruptur. Bazı vakalarda ayırım yapılamaması durumunda NK/T hücreli lenfoma terimi kullanılır [21]. B hücreli lenfoma, en sık germinal merkezde maturasyona uğramış B lenfositlerden gelişir [21]. Germinal merkezde matür antijene maruz kalmış B hücreleri dendritik hücreler arasında çoğalır. Germinal merkezde B lenfositlerde, antikor sınıfı değişir ve antikor afinitesi artar [22]. NK hücreleri, gamma/delta T lenfositlerle benzer fenotip ve fonksiyonel özellikler içerir. Ayırımı kesin olmayan durumlarda NK/T hücreli lenfoma terimi kullanılır [23].

NHL, tüm kanserlerin %4,3'ünü oluşturur. Bu sayı, NHL'yi en yaygın 7. kanser yapar. 1975'ten 2017'ye kadar %168 insidansı artmıştır [24]. NHL için yaşamboyu kümülatif risk erkeklerde %0,72 kadınlarda ise %0,35'tir. Yüksek-orta/düşük insan gelişim indeksi olan ülkelerde ise erkekler için sırasıyla 7,8/100.000 – 4,3/100.000 kadınlar için sırasıyla 5,6/100.000-2,9/100.000 dir [25]. Son WHO sınıflamasına göre Batı devletlerinde en yaygın NHL DBBHL'dir (%31). Yavaş seyirli B hücreli lenfomalarda, foliküler lenfoma Batı ülkelerinde vakaların %22'sini

oluşturur. T hücreli lenfomalar, non-Hodgkin lenfomaların %10-15'ini oluşturur [26].

2018 yılında NHL küresel ölçekte 248.700 ölüme neden olmuştur. Tüm onkoloji mortalitelerinin %2,6'sına karşılık gelir. Erkeklerin tüm yaşam boyu mortalite kümülatif riski %0,33, kadınların ise %0,21'dir. Yüksek-düşük/orta gelirli ülkeler arası mortalite karşılaştırmalarında erkekler için sırasıyla 3,2/100.000-2/100.000, kadınlar için sırasıyla 2/100.000-1,9/100.000'dir [25]. 2010-2016 arası Amerika'da NHL 5 yıllık sağkalım %72,7'yd. Evre 1 için survi %83,5 (tüm tanıların %25'i) evre 4 için ise %63,3'tür (tüm tanıların %33'ü) [24].

Ortalama tanı yaşı 67'dir. Tanı alanların %57'si 65 yaş üstüdür. Ortalama ölüm yaşı 76'dır. Ölümlerin %78,5'i 65 yaş üstü bireylerde olur. Birçok subtipi genç yaşta tanı alır. Burkitt lenfomanın bimodal dağılımı vardır. EBV ilişkili endemik formları gençlerde görülür. İnflamatuvar süreçlere bağlı NHL (marjinal zon lenfoma) ve immunsupresyon ilişkili NHL genelde 65 yaş üstü bireylerde olur [24]. Erkeklerin kümülatif riski 2 kattan fazladır. Kafkas ırkında NHL daha sık görülür [24]. T hücreli lenfoma Mikozis Fungoides siyah ırkta daha fazladır [27]. Uzak Doğu kökenlilerde ve Batı Afrikalılar'la Karayipliler'de HTLV-1 inidansı daha yüksek olup, onla birlikte artmış T hücreli lenfoma insidansı vardır. Ek olarak EBV ilişkili Burkitt lenfoma Subekvatoryal Afrika'da daha fazla izlenmektedir [28].

Aile öyküsü ile hematolojik maligniteler arasında ilişki vardır. Birinci derece aile üyelerinde DBBHL, LPL, FL, SLL, MCL, MZL, PTCL öyküsü varsa risk artmıştır [29-34]. Otoimmün hastalıklar NHL ile ilişkilidir. Marjinal zon lenfoması için en güçlü risk faktörü kronik inflamasyondur [34]. Skleroderma, Burkitt lenfoma ile güçlü bir ilişkiye sahiptir [35]. Atopik hastalıkların (alerji, saman nezlesi, egzama) NHL nin yaygın subtiplerinin görülme sıklığını düşürdüğü gösterilmiştir [36]. Bazı NHL tipleri immunsupresyonla ilişkilidir [27]. Aynı zamanda otoimmün hastalıkları nedeniyle immunsupresif kullananlarda da NHL riski artmıştır [37]. Radyasyon, NHL riskini

arttırır. RT almış kanser hastalarında lenfoma insidansı artmıştır [38]. Kimyasallar ve sigaranın NHL ile ilişkisi vardır. Tarlada çalışmak veya boya işiyle uğraşmak NHL riskinde artışa neden olur [36]. Sprey boya kullanmak folikuler lenfoma riskini arttırmaktadır [31]. Mikozis fungoides riski çiftlik çalışanları, boya işiyle uğraşanlar ve marangozluk yapanlarda artmıştır [39, 40]. VKİ $>25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda PTCL ve DBBHL riski artmıştır [41]. VKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$ olanların NHL survisi daha düşüktür [42]. Birçok NHL tipinin sigarayla belirgin ilişkisi yoktur. Fakat santral sinir sistemi testis ve cilt kökenli DBBHL'larda artmış risk vardır [24]. Alkol tüketimi NHL nin en yaygın tiplerinde azalmış riskle ilişkilidir [41]. Göğüs implantı ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma bazı ender vakalarda belirtilmiştir [43, 44]. Güneş ışığı maruziyeti DBBHL, FL, SLL, ALCL riskini vitamin D3'ün potent immunstimulator etkisi aracılığıyla azaltır [45]. Fakat vitamin D desteği NHL riskini etkilemez [46]. Vitamin D seviyeleri, lenfoma sağkalımı üzerine ve diğer kanserlerin survisi üzerine etkilidir [47, 48]. HIV, birçok NHL ye neden olabilir. Özellikle DBBHL ve ender olsada fatal olan primer beyin lenfomasına neden olur [49]. HTLV-1, T hücreli lenfomalarla ilişkilidir [41, 50, 51]. HHV-8, primer efüzyon lenfomasına neden olur [52]. *Helicobacter Pylori*, ile non-Hodgkin lenfoma arasında ilişki mevcuttur. HCV seropozitifliği NHL risk artışıyla ilişkilidir [36]. HCV sonrası gelişen inflamatuvar modülasyon DBBHL, KHL, MZL, LPL riskini arttırır [29, 30, 32, 34].

Lenfomageneze katkı sağlayan önemli mekanizmalar dengeli kromozom translokasyonu, dengesiz kromozomal değişiklikler, somatik mutasyonlar ve epigenetik modifikasyonlardır [53-59]. Lenfoma genomu solid tümörlere kıyasla daha stabildir [60, 61]. Çoğu NHL ilişkili translokasyon 2 spesifik kromozom arasında resiprokal ve dengelidir [20, 62]. En sık protoonkogen aktivasyonu olur. Protoonkogen deregülasyonu 2 şekilde olabilir. İlkinde aktif olan protoonkogenin ekspresyonu değişir diğerinde ise lenfoid seri hücresinde eksprese edilmeyen protoonkogen aktifleşir. NHL'lerde daha çok ikincisi izlenir [62]. Diğer bir alternatif mekanizma ise iki ayrı genin translokasyon sonrası kimerik protein oluşturmasıdır. Mevcut lenfoma patogenezinin göre dengeli translokasyonlar başlatıcıdır [63, 64].

Bazı somatik mutasyonlar klonaldır yani lenfomanın başlangıcından beri vardır. Fakat driver mutasyonlar sadece lenfoma hücrelerinin küçük bir kısmında bulunur. Bu durum patogenezin ileri aşamalarda kazanıldıklarını gösterir [55-57]. Ayrıca onkojenik virüslerde patogeneze ekzojen genleri ile katkı sağlar [62]. T hücreli lenfomaların çoğu post-timik süreçte gelişir. *TCR* gen rearanjmanı B hücrelerdeki immunglobulin ile benzer şekilde gelişir. Fakat *TCR*ler somatik hipermutasyona uğramaz. T hücreli lenfomalarda *TCR* lokusu ve proto-onkogenler arasında translokasyon izlenir [65, 66].

3 virüs spesifik NHL subtipleri ile ilişkilidir. Ayrıca MALT lenfomaya *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* ve *Chlamydia psittaci* bakterileri neden olabilir [67]. HIV virüsü de NHL insidansını arttırsa da onkojenik genler ile değil immunsupresyon ile bu duruma neden olur [68].

2.2.2. Hodgkin Lenfoma

Alt tipleri nodüler sklerozan, lenfositten zengin, mikst selüler ve lenfositten fakirdir. Lenf nodunun yapısı malign hücre infiltrasyonu ve eşlik eden büyük heterojen non-malign inflamatuvar hücreler ve değişken derece fibrozisle bozulmuştur [69]. Reed-Sternberg hücreleri %0,1-10 arası yoğunlukta bulunur [70]. Baykuş gözü benzeri büyük binükleuslu morfolojileri vardır [71]. Reed-Sternberg hücreleri germinal merkezdeki B hücrelerden köken alır. Germinal merkezde veya germinal merkez sonrası olarak ikiye ayrılırlar.

Ender görülür. Tüm lenfomaların %11'ini oluşturur. 100.000 kişi başına 2,6 insidansa sahiptir. Bimodal dağılımı vardır (20-40 yaş ve >55 yaş). Erkeklerde daha sık izlenir. Noduler sklerozan varyantı genç yetişkinlerde, miks selüler varyant ise yaşlı bireylerde daha sık görülür. Kadın ve erkeklerin yaklaşık %0,2'si hayatlarının bir döneminde Hodgkin lenfoma tanısı alacaktır [72].

Hodgkin lenfomasının kesin nedeni bilinmemektedir. Fakat EBV, otoimmün hastalıklar ve immunsupresyon gelişme riskini artırır. Ayrıca ailesel yatkınlıkta vardır [73, 74]. Gelişmiş ülkelerde EBV klasik Hodgkin lenfomaların %20-50'sinde görülürken gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde neredeyse hepsinde EBV pozitifliği vardır [75-79]. Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde mikst selüler ve lenfositten fakir tipleri daha çok görülmektedir. Ayrıca bu tiplerde EBV ve HIV pozitifliği daha sık görülür [75-79]. Gelişmiş ülkelerde genç erişkinler ve yaşlılarda olmak üzere bimodal dağılım gösterir. Gelişmemiş ülkelerde ise çocukluk dönemi ve yaşlılıkta pik olur. Genç yetişkinlerde görece düşük izlenir [80]. Gelişmekte olan ülkelerde ise 1. ve 2. dekatta pikler olur [80-82]. Tüm yeni kanser tanılarının yaklaşık %0,5'ini oluşturup tüm kanserlere bağlı ölümlerinse %0,1'ini oluşturur. 5 yıllık sağkalımı %88,9'dur. Cinsiyetler arası mortalite farkı bulunmamaktadır [83].

HL, dağılımı coğrafya ve sosyoekonomik faktörlere göre değişkenlik gösterir [84, 85]. Obezlerde ve fiziksel açıdan inaktif olanlarda Hodgkin lenfoma insidansı ile pozitif ilişki görülmüştür [86, 87]. Yüksek doğum ağırlığı pediatrik Hodgkin lenfomalarda artmış riske neden olur [88]. Anne sütünün koruyucu etkisi gösterilmiştir [89]. Sigara ile Hodgkin lenfoma arasında artmış risk izlenmiştir [90-92].

HIV pozitiflerde risk artışı vardır [93-95]. Solid organ nakli, otoimmün hastalık nedenli immunsupresif alan ve hematopoietik hücre nakli yapılanlarda risk artmıştır [96-98]. Atopik hastalıklarla ilişkisi yoktur [99]. Hodgkin lenfoma hastalarının yakın akrabalarında 3-5 kat artmış risk vardır. Çevresel veya genetik durumun ne kadar etkili olduğu belirsizdir [100, 101]. Aynı cins monozygot ikizlerde 57 kat artmış risk vardır [101]. En tutarlı genetik ilişki *MHC/HLA* lokusudur. Fakat HL riski daha yüksek olasılıkla multiple risk alelinin bir arada bulunmasıdır [102].

Hodgkin lenfomanın mikst selüler ve lenfositten fakir tipleri EBV ile ilişkilidir. Enfeksiyöz mononükleozis sonrası Hodgkin lenfoma gelişme riski yaklaşık %0,1'dir [103]. HHV-6'nın Hodgkin lenfoma patogenezinde rolü

tartışmalıdır. Patogeneze katkısı net değildir [104, 105]. Suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve boğmaca Hodgkin lenfoma ile negatif ilişkilidir [106].

Ender durumlarda non-Hodgkin lenfoma ile birliktelik gösterebilir [107, 108]. Benzer şekilde Reed-Sternberg hücrelerinde T hücre reseptör genlerinin klonal rearanjmanı bulunabilir. Mevcut durumda bile klonal Ig rearanjmanı bulunur ve bu hücrelerde B lenfositlerden köken alır [109]. Malign hücreler ek olarak lenfosit, makrofaj, granulosit ve plazma hücresi bulunur. İnflamatuvar hücreler malign hücreler tarafından bölgeye çekilir [110]. *CD30* ve *CD15* eksprese ederler fakat *CD20* negatiflerdir [70]. Kazanılmış mutasyonlar transkripsiyon faktörü *NF-kB*'yı aktive eder [111]. Otokrin ve parakrin uyarı ile inflamatuvar hücreleri çeker ve malign hücrelerin proliferasyonunu ve hayatta kalmasını sağlar [112]. 9p24.1 amplifikasyonu ile en az 4 gen deregüle olur. Patogeneze önemlidir. Epstein-Barr virus büyüme destekleyerek ve apoptozu engelleyerek patogenezi destekleyebilir. Hodgkin lenfomada nokta mutasyon veya regülatör delesyonuyla veya pozitif regülatör amplifikasyonu ile aktive olur [110, 113-122]. *NF-kB* hedeflerinin ekspresyon artışı görülebilir [115, 123]. Klasik Hodgkin lenfomada malign hücreler *NOTCH* ligandıyla uyarılınca proliferasyonunun arttığı gösterilmiştir [124, 125].

IL-13 otokrin uyarı ile tumorigeneze katkı sağlar [112]. *TNF* reseptörlerinin ligand ile aktivasyonu *NF-kB* aktivasyonuna neden olur [126]. Ayrıca bu sitokinler ateş, lökositoz, anemi, immün anomaliler ve sedimentasyon artışına katkıda bulunuyor olabilir [127]. *PD-L1* Reed-Sternberg hücrelerinde eksprese edilir ve T hücre aracılığıyla immün yanıtı engel olur [128-132]. Neredeyse her klasik Hodgkin lenfomada *PD-L1* ve *PD-L2* lokuslarında değişimler vardır [133, 134]. *MHC* ekspresyon kaybı EBV negatif HL de yaygındır. İmmün sistemden kaçışa katkısı olabilir [135]. EBV lenfoma patogeneze mutasyonlar aracılığıyla katkı sağlar. EBV ile enfekte tümör hücrelerinde EBV gen ürünleri lenfoma gelişimine neden olan genetik mutasyonları taklit ediyor olabilir [136].

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, tüm hodgkin lenfomaların %5 kadarını kapsar [137]. Dağılmış neoplastik hücreler ve etraflarında küçük lenfosit infiltrasyonlarıyla diğer nonmalign hücrelerden oluşur. Genelde nodüler patern gösterir fakat noduler ve difüz veya predominant olarak difüz paternlerde görülür [138]. LP hücreleri morfolojileri nedeniyle patlamış mısır hücresi olarak da adlandırılırlar. *CD 20* ve *CD 45* eksprese ederler. *CD15* ve *CD 30* eksprese etmezler [139]. *Ig* rearanjmanı korunmuştur [140-143]. *NF-kB* aktivasyonu ve artmış sitokin ekspresyonu vardır. Gen ekspresyon paterni klasik Hodgkin lenfoma ve T hücresi/histiyosit zengin büyük B hücreli lenfomalara benzer. *PD-1* ligand eksprese etmezler. *NF-kB* aktiviteleri vardır [144].

2.3. KLİNİK BULGULAR, TANI ve EVRELEME

2.3.1. Non-Hodgkin Lenfoma

NHL'nin klinik bulguları değişkenlik gösterir. Bazıları yıllarca değişken lenfadenopatilerle seyrederken bazılarında haftalar içinde ölüm görülebilir [145, 146]. Agresif lenfomalarda genellikle subakut veya akut sürekli büyüyen kitleler ve konstitüsyonel semptomlar bulunur. İndolent lenfomalarda daha çok sinsi büyüyen gelip geçen lenfadenopati, organomegali, sitopeniler eşlik eder [145, 146]. Hastaların bir çoğu hastalıkları sürecinde sekonder ektranodal hastalığa sahip olur. Bazı hastalar kaşıntı, böcek sokmaları veya alerjenlere karşı abartılı hipersensitivite reaksiyonu, yaygın halsizlik, FUO (nedeni bilinmeyen ateş), peritoneal-plevral efüzyon ile başvurabilir [147]. Hayatı tehdit eden onkolojik aciller ve komplikasyonlar ile tanı alabilirler veya hastalık sırasında gelişebilir [148]. NHL hastalarında anemi, trombositopeni, lokopeni, lenfositoz, hiperkalasemi, hiperürisemi, artmış LDH, anormal serum protein elektroforezi görülebilir [147, 149-152]. NHL de geniş ölçekli lokal veya sistemik paraneoplastik sendromlar izlenir [153, 154]. Genelde ağrısız ve sert periferik lenfadenopati hastaların üçte ikisinde görülür [155]. Açıklanamayan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, konstitüsyonl

semptomlar veya B semptomları olarak adlandırılır [156]. Kişi veya ailede lenfoma veya diğer hematolojik malignitelerin geçmişi, radyasyon maruziyeti, kemoterapi öyküsü, immunsupresif kullanımı, organ nakil öyküsü ve diğer eşlik eden hastalıkları öğrenilmelidir [100, 157-164]. Spesifik enfeksiyonlar değerlendirilmelidir [164-166]. Pestisit ve dioksin (AgentOrange) maruziyeti değerlendirilmelidir [167]. Ender olsa da kronik yaralar veya lokal inflamasyonlarda lenfoma gelişimine katkıda bulunurlar [168, 169]. Otoimmün hastalıklar, immünyetmezlikler, mikst kriyoglobulinemi, multisentrik Castleman hastalığı, inflamatuvar gastrointestinal hastalıklar NHL ile ilişkili olabilir [170-173]. Agresif NHL subtipleri sık FUO nedenlerindedir [174].

Fizik muayene Waldeyer halkası, servikal, supraklavikular, aksiller, inguinal, femoral, epitroklear, popliteal, oksipital, preaurikuler lenf nodlarını, karaciğer, dalak, mezenterik ve retroperitoneal lenf nodlarını içermelidir [145]. Cilt dikkatlice incelenmelidir ve tüm şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Testiküler NHL >60 yaş üstü erkeklerde testisi en çok tutabilen malignitedir [175]. Kemik NHL'si genelde dissemine hastalıkta olur ama soliter lezyon şeklinde ortaya çıkabilir. İleri evre hastalıklarda da görülebilir [176]. Primer SSS lenfoma NHL'lerin %1'ine karşılık gelir [177]. NHL hastalarının %2-14'ünde renal tutulum izlenir. Fakat nadiren tanı anında böbrek yetmezliği görülür [178].

Yeterli biyopsi materyali alınması önemlidir. Böylece tek bir işlemde tanı ve klasifikasyon yapılabilir [179-182]. Lenf nodu biyopsisi genelde tercih edilen tanı yöntemidir. Fakat bazı NHL subtiplerinde belirgin lenfadenopati izlenmeyebilir ve farklı dokuların değerlendirilmesi gerekir. Kemik iliği incelemesine kısıtlı durumlarda ihtiyaç vardır. PET-BT ile NHL'de kemik iliği tutulumu gösterilebilir. Fakat NHL'lerin bazı subtiplerinde PET-BT ile kesin kemik iliği tutulum ekartasyonu yapılamaz [183, 184]. Anormal bulgular olan veya nörolojik semptomları olan hastalarda SSS tutulumu araştırılmalıdır. Ayrıca belli subtpilerde semptomdan bağımsız tedavi öncesi değerlendirme yapılmalıdır. Tarama MRG ve lomber ponksiyon ile yapılır [185-188].

GIS, karaciğer, dalak, SSS, kemik veya genitoüriner sistem incelenmesi semptom veya bahsi geçen bölgelerde hastalık tutulum riski durumunda değerlendirilir [189-191]. Evrelemede PET-BT ile FDG tutumu gösterilir. İndolent lenfomalarda ise kontrastlı BT ile şüpheli odak tespiti yapılır [183, 184, 192, 193]. Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi birçok NHL subtipinin evrelemede en çok kullanılan yöntemdir [194-197]. Özel durumlarda (vasküler oklüzyon/tromboz, bağırsak duvarına yakın lenfadenopati) kontrastlı BT veya başka görüntüleme yöntemleri gerekebilir. PET-BT indolent lenfomalarda yetersizdir [183, 184, 198]. Deauville skoru tedavi yanıtını değerlendirmek için Lugano kriterlerine eklenmiştir [183, 184]. Bilgisayarlı tomografi, FDG tutulumu olmayan veya düşük olanlarda tercih edilen görüntüleme yöntemidir [183, 184].

Lenfoma tanısı histolojik, immunofenotipik, sitogenetik ve moleküler çalışmaların bütüncül değerlendirilmesiyle konur. Lenf nodu tutulum paternleri; nodüler/foliküler patern, difüz patern, bitişik lenf nodunda nodüler paternden difüz paterne dönüşüm ve tek noddaki düşük evre tutulumdan yüksek evre tutulumuna dönüşümdür. İmmünofenotipleme ile B, T veya NK hücre kökenli olup olmadıkları ve hangi gelişim aşamasında malign hücreye dönüştükleri tespit edilir [199]. Akım sitometri immünohistokimyanın tamamlayıcısıdır [200]. İmmünglobulin hafif zincirleride taze donmuş dokuda daha sensitivitesi daha yüksek şekilde tespit edilebilse de klonalite genellikle akım sitometri ve moleküler yöntemlerle belirlenir [201]. Sitogenetik anormalilikler geleneksel karyotip analizi veya FISH ile tespit edilebilir [202]. Biyopsi örneğinin moleküler incelemesi mutasyon araştırma, gen rearanjman tespiti, belirli genlerin kazanım-kaybının araştırılması ve epigenetik değişimleri içerir. PCR, DNA sekanslama, gen ekspresyon çalışmaları ve genomik analiz gibi çeşitli teknikler kullanılabilir [203]. Yukarıdaki çalışmalar özellikle örnekler ince iğne biyopsisi ile alındığında veya kısıtlı materyal varken önemli yardımcı testlerdir [204].

Ann Arbor ve Lugano sınıflaması NHL lerin evrelemede kullanılır. Sınıflama tümör bölgelerinin sayısı ve lokasyonuna göre yapılır. Lugano sınıflaması Ann Arbor sınıflamasından köken alır. Ekstranodal tutulum kısıtlı ise evrelemede “E” ile belirtilir. Difüz veya multiple tutulum varsa evre 4’tür. NHL nin çoğu tipi hematojen yolla yayılır. Bundan dolayı NHL nin hastalık evresi prognoz açısından klasik Hodgkin lenfomada daha az önemlidir. Bulky hastalık tanımında keskin bir sınır yoktur [183, 184].

2.4.2. Hodgkin Lenfoma

Lenfadenopati, konstitusyonel semptomlar, halsizlik, kaşıntı lenfoma şüphesi başlamadan haftalar önce ortaya çıkar. Mediastinal kitleler solunum semptomu ve göğüste rahatsızlık hissi yaratana kadar yavaş büyümesi nedeniyle büyük boyutlara ulaşabilir [205, 206]. En sık asemptomatik lenfadenopati veya akciğer grafisinde göğüste kitle tespit edilir. B semptomları vakaların %40’ında vardır [207]. Lenfadenopati hastaların üçte ikisinde vardır. Etkilenen lenf nodları genelde hassas olmayan, lastik kıvamlı ağrısız vasıflıdır. Hastaların %60-80’inde büyümüş servikal supraklavikuler lenf nodu vardır [208]. Yayılım genelde tek bir lenf nodu bölgesinden komşu bölgelere lenfatik kanallar aracılığıyla olur [209]. Rutin radyografide mediastinal kitle tespiti klasik Hodgkin lenfomanın yaygın bulgularından biridir. Asemptomatik olabilir veya öksürük, nefes darlığı, retrosternal ağrı ile ilişkili olabilir. Perikardiyal plevral efüzyon veya superior vena kava sendromu nadirdir [206].

Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, HIV testi istenmelidir [147, 149-152]. Hiperkalsemi, anemi, eozinofili, lökositoz, trombositoz, lenfopeni, hipoalbuminemi görülür [210-215]. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, karın ağrısı, bulantı, kilo kaybı ve diğer nonspesifik bulgular görülebilir [178, 209, 216, 217]. Klasik Hodgkin lenfoma ilişkili cilt lezyonları iktiyozis, akrokeratoz, ürtiker, eritema multiforme, eritema nodosum, nekrozitan

lezyonlar, hiperpigmentasyon ve cilt infiltrasyonlarıdır [218, 219]. Artmış ALP ve kalsiyum seviyesiyle kemik ağrısı görülür. Kemik iliği tutulumunda sitopeni ve vertebra pelvis ağrısı görülür. Kemik iliği tutulumu yeni tanı alan hastaların %6.5'inde görülür [220-223]. Primer SSS tutulumu oldukça nadirdir [224-226]. Serebellar dejenerasyon, kore, nöromyopati, limbik ensefalit, subakut sensensöriyel noropati, subakut alt motor nöropati hastalık ile ilişkili paraneoplastik sendromlardır [227-237]. Erken evrede paraneoplastik sendrom olarak nefrotik sendrom izlenebilir [238, 239].

Başlangıç, süre, lenfadenopatinin yaygınlığı, “B” semptomları, kaşıntı, alkol alımıyla ağrı ilişkisi, geçmiş malignite öyküsü, kemoterapi öyküsü, radyoterapi öyküsü, HIV maruziyeti, immunsupresif kullanımı ve ailede malignite geçmişi sorgulanmalıdır [206]. Açıklanamayan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi konstitüsyonel semptomlar veya “B” semptomları olarak adlandırılır [183]. Pel-Ebstein ateşi 1-2 haftalık periyotlarda artan ve ardından azalan ateşlenme döngüleridir [240]. Kaşıntı tanı anında %10-15 görülebilir [241]. Alkol alımı sonrası ciddi ağrı şikayeti olabilir [242]. Retroperitoneal lenfadenopati yan ağrısı rahatsızlık hissi yapabilir fakat diyaframaltı başlangıç nadirdir. Splenomegali, hepatomegali, assit nedeniyle karında şişkinlik görülebilir. İleri intraabominal hastalık ileus, üreteral obstrüksiyon ve renal ven kompresyonu yapabilir [178]. Fizik muayene ulaşılabilir tüm lenf nodu bölgelerini içermelidir. Dalak ve karaciğer boyutu incelenmelidir.

Yeterli biyopsi materyali alınması önemlidir [179-182]. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tek başına tanı koymak veya tanıyı dışlamak için yeterli değildir [179, 243, 244]. Lenf nodu palpe edilemezse USG laparoskopisi veya BT eşliğinde biyopsi yapılabilir [245, 246]. Ulaşılabilir lenfadenopatisi olmayıp mediastinal kitlesi olan hastada göğüs tomografisi veya PET ile biyopsiye uygun alan tespit edilebilir. Doku örneği tomografi eşliğinde perkütan yolla, endobronşiyal biyopsi ile veya cerrahi ile alınabilir [247]. İnce iğne biyopsisinde negatif sonuç tanıyı dışlamaz. Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi klasik Hodgkin lenfoma evrelemesinde en

çok kullanılan yöntemdir. Yüksek sensitivitesi vardır. Fakat beyin görüntülemesinde fizyolojik yüksek tutulum nedeniyle kullanılamaz [248]. PET sonucunda Deauville skoru belirtilmelidir. Şüpheli karaciğer tutulumu durumunda kontrastlı BT veya MRG kullanılır [183]. Manyetik rezonans görüntüleme norolojik bulguları olan hastalarda kullanılabilir. MRG'ye ek olarak SSS tutulum şüphesi olan hastada lomber ponksiyon da yapılmalıdır. SSS tutulumu klasik Hodgkin lenfomada nadirdir. Fakat paraneoplastik sendromlar görülebilir. MRG aynı zamanda anatomik tanımlama evreleme ve tedavi planlamada PET-BT ye ek olarak kullanılabilir [183].

Lenf nodu Reed-Sternberg hücreleri küçük lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, histiyositler, plazma hücreleri, fibroblast hücreleri kollajen depozitleri ve fibrozis ile çevrilidir [249]. Sekonder bölgelerin tutulumunu göstermek için *CD30+* hücreleri uyumlu inflamatuvar bölgede tespit etmek gereklidir. RS hücrelerinin görülmesi tanı almış hastada ektranodal bölgede gerekli değildir [250]. *CD30+* tir. *CD45* ve *CD3* negatiftirler. Bir çok vakada *CD15* pozitif bulunur. Fakat eksikliği Hodgkin lenfoma tanısını dışlamaz. *CD30* ve *CD15* yokluğunda başka tanı düşünölmelidir [249].

Klasik Hodgkin lenfoma evrelemesi Lugano kalsifikasyonuna dayanır [183]. Bu sınıflama Ann Arbor sınıflamasından köken alır [251, 252]. Tedavi açısından evre 1 ve 2 erken evre, evre 3 ve 4 ise ileri evredir. Evre 2 bulky hastalık prognostik faktörlere göre erken veya ileri evre olarak tedavi edilir [183].

2.6. TEDAVİ ve PROGNOZ

2.6.1. Hodgkin Lenfoma

İleri evre hastalar radyoterapiden fayda görmez ve sadece kemoterapi ile tedavi edilir [253]. Erken evre hastalıkta ise çoğu zaman kombinasyon tedavisi azalmış relaps riskiyle ilişkilidir [254].

Erken evre hastalıkta en yaygın kemoterapi rejimi ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin)'dir. Düşük riskli veya iyi risk faktörlü hastalıklarda 4-6 siklus verilirse progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı sırasıyla ilk 5 yılda 88-92% ve 97-100% olur. Fakat 30 Gy radyoterapi ve 4 siklus kemoterapiye kıyasla artmış relaps riskine sahiptir [255]. Kötü risk faktörlerine sahip hastalıkta ise daha fazla nüks riski nedeniyle 4 siklus ABVD ve radyoterapi veya sadece 6 siklus ABVD uygulanır. Bulky hastalık durumunda ise kombinasyon tedavisi daha uygundur [256]. ABVD'ye alternatif rejimlere örnek olarak BEACOPP verilebilir [257].

İleri evrede en sık ABVD 6 siklus uygulanır [258]. Relaps Hodgkin hastalığında ilaçla konjuge anti *CD30* antikor, doksorubisin, dakarbazin ve vinblastin ile birlikte kullanıldığında daha iyi hastalık kontrolü sağlanmıştır. Ayrıca doksorubisin, vinblastine, dakarbazin ve brentuximab kombinasyonu progresyonsuz sağkalımı iyileştirmiştir [258]. *PD-L1* inhibitörü pembrolizumab ve nivolumabin yüksek ve sürdürülebilir yanıt oranı vardır [259].

Relaps olan hastalarda alternatif rejimler kullanılıp maksimum tümoral gerileme sağlanmaya çalışılır. Tam veya tama yakın yanıt alınan hastalarda otolog kök hücre nakli yapılır. Standart kurtarma rejimleri ICE ve GVD'dir. Ayrıca brentuximab kemoterapi ve immunchekpoint inhibitör kombine kullanılır. Erken evre hastalarda kemoterapiye tam yanıt alınamazsa radyoterapi ile kür sağlanabilir [260]. İleri evre hastalarda kemoterapi ile yanıt sağlanamazsa ilaçla konjuge *anti-CD30* ile allojenik nakile kadar köprü tedavisi sağlanabilir [261, 262]. Son olarak *anti-CD30* kimerik antijen reseptörü T hücre tedavisi relaps hastalıklarda umut vadeden erken sonuçlara sahiptir [263].

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfomada, erken evre hastalar definitif radyoterapi ile tedavi edilebilir. İleri evrenin tedavisi tartışmalıdır. Bazı

klinisyenler asemptomatik hastalığa takip önerir. Tedavi gereken hastalarda ABVD ve R-CHOP şemaları kullanılabilir [264].

Hodgkin lenfoma hastalarında tanı tedavi arası gecikme relaps veya mortaliteye etkili olmamış [10]. Hodgkin lenfoma hastalarında ise eşlik eden faktörlere göre değerlendirilince erken veya geç dönem arasında fark görülmemiş ve <60 günde tedavi başlamanın survi üzerine katkısı gösterilmemiş [15]. Bu çalışmada ileri evre olan veya B semptomları olanlar genelde erken tedavi başlananlar ve HL lenfoma çalışmasında tanı-tedavi arası süre mortaliteyi etkilememiş [15].

En son gelişmelerle birlikte HL tanısı alan hastaları %90'ı uzun dönem hayatta kalacaktır. 30 yılın üstünde tüm nedenlere bağlı ölümlerde 6,8 kat daha fazla riske sahip olacaklardır [205].

2.6.2. Non-Hodgkin Lenfoma

Burkitt lenfoma kemosenstiftir. Hepsinde siklofosamid olan çeşitli kemoterapiler kullanılır. SSS proflaksisi zorunludur. R-EPOCH yüksek etkinliğe sahiptir. Kurtarma terapileri genelde etkisizdir [265].

Difüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen lenfomadır. R-CHOP ilk basamak tedavisidir. Erken evre hastalarda radyoterapi ve 3-4 kür kemoterapi veya radyoterapi olmadan 6 kür kemoterapi uygulanır. İleri evrede sadece kemoterapi verilir. Yüksek riskli hastalıklarda remisyon sonrası olog kök hücre nakli yapılır. İntratekal veya sistemik metotreksat tedavisi ile SSS tutulum riski yüksek olanlar tedavi edilmelidir [266, 267]. Hastaların üçte birinde primer refraktör hastalık veya relaps hastalık izlenir. Kurtarma kemoterapisi ve olog nakil ile kür sağlanabilir. Kemoterapi duyarlı hastalarda kurtarma rejimleri uygulanıp olog nakil yapılır. Kemoterapi dirençli hastalarda ise *CAR-T* hücre tedavisi uygulanır [267]. Ayrıca relaps hastalıklarda *CD19* monoklonal antikoru tafasitamabın lenalidomid ile kombinasyonu uzamış ve yüksek yanıtla ilişkilidir [268]. *Anti-CD-79* ve

monometilaurostatin E kombinasyonu polatuzumab vedotin relaps/refrakter hastalıklarda rituksimab ve bendamustin ile kombine kullanılabilir [269]. Selinexor selektif nükleer export inhibitörü relaps DBBHL da kullanılabilir. Allojenik nakile kadar kombine veya tek başına köprü tedavisi olarak kullanılabilir [270].

Foliküler lenfoma kemoterapi ve radyoterapiye duyarlıdır. Fakat erken evre dışında tamamen eradike edilemez. Eğer hastalık radyoterapiye uygunsa 24-30 Gy ile kür sağlanabilir [271]. Hastalık tespit edilsede asemptomatik olan hastalarda izlem önerilmektedir. Tedavi endikasyonu geliştiğinde tek başına *anti-CD20* tedavisi veya kombinasyon tedavisi ile birlikte verilir. Bendamustin-rituksimab, R-CHOP, R-CVP yaygın kullanılan kemoterapi rejimleridir [271]. Yeni *anti-CD20* antikoru obinutuzumab ile daha fazla enfeksiyon ve infüzyon rekasiyonu olsada rezidü hastalık ve progressiz sağkalımda artış sağlanmıştır [272]. Tedavi sonrası neredeyse her zaman nüks olur ve nüksler semptomatik olmadıkça tedavi edilmez [271]. Tek ajan rituksimab obinutuzumab veya kombinasyon kemoterapileri verilir [271, 272]. Ayrıca otolog veya allojenik kök hücre nakilleri ile tam yanıt elde edilebilir. Lenalidomid ve *PI3* kinaz inhibitörü idelalisib, duvelisib, copanlisib tedaviye yanıtız ve relaps hastalıklarda kullanılır [273]. *CAR-T* hücre tedavisi diğer alternatiflerdendir [274].

Marjinal zon lenfomasının 3 tipi vardır. Nodal marjinal zon lenfoma tedavisi foliküler lenfomaya benzer. Ek olarak ibrutinib tedavide kullanılır [275, 276]. Splenik marjinal zon lenfomasında tek ajan rituksimab verilebilir. Seçili hastalarda splenektomi yapılabilir. Diğer tedaviler ise rituksimab, alkilleyici ajan ve pürin analoglarının kombinasyonudur [275]. Ekstranodal marjinal zon lenfomasında ise erken evrede radyoterapi veya gastrik mukoza kökenlide antibiyotik tedavisi kullanılabilir. Diğer tedavi yöntemleri foliküler lenfoma tedavi rejimlerine benzerdir [275].

Lenfoplazmositik lenfoma diğer indolent lenfomalarda olduğu gibi semptomatik olunca veya organ disfonksiyonu olunca tedavi başlanır. Tek ajan rituksimab düşük volümlü hastalıkta kullanılabilir. Rituksimab, siklofosamid, deksametazon veya myelom tedavisindeki gibi bortezomib kullanılabilir. İbrutinib rituksimabla birlikte ilk tedavi ve relapsta kullanılabilir. Relaps hastalıkta ayrıca *mTOR* inhibitörü everolimus da kullanılabilir. Yine otolog ve allojenik nakil de diğer küratif tedavi seçenekleridir [277-280].

Mantle hücreli lenfoma ara-evre lenfomadır. Düşük evreli B lenfomalar gibi konvansiyonel yöntemlerle kür sağlanamaz. Ayrıca agresif lenfomalar gibi kemoimmunoterapi gerekir. Dissemine hastalıkta standart R-CHOP protokolu yetersizdir. Mevcut tedaviye sitarabin eklenmesi ile progresyonsuz sağkalım artmıştır [281]. İskandinav Rejimi ve HyperCVAD da uygulanabilir. Bendamustin-rituksimabın hastalığa karşı etkisi vardır ve R-CHOP tan daha kolay tolere edilir. Bendamustin-rituksimab ve sitarabin kombinasyonu etkilidir ve daha iyi tolere edilir [282]. Rituksimab ile idame etkili indüksiyon tedavisi sonrası veya nakil sonrası sonuçları iyileştirmiştir. Relaps hastalıkta ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib kemoterapiyle kombine tek başına veya venetoclax ile birlikte kullanılabilir [283, 284]. *Anti-CD19 CAR-T* tedavisi relaps/refrakter hastalıkta kullanılabilir [285]. Ayrıca lenalidomid, venetoclax, bortezomib, temsirolimus geçici parsiyel yanıt sağlayabilir. *CAR-T* tedavisi haricinde kurtarma tedavisine yanıt veren hastalara allojenik nakil yapılmalıdır [286].

Mikozis fungoides bir kütanöz T hücreli lenfomadır. Yavaş seyirli bir lenfomadır. İleri evrede lenf nodlarına ve viseral organlara yayılabilir. Hastalarda jeneralize eritroderma ve dolaşımda Sezary hücreleri görülür [287]. Erken evre lokalize hastalık radyoterapiyle tedavi edilir. Daha ileri hastalıklar topikal steroid, topikal nitrojen mustard, fototerapi, ultraviyole A ile psörolen, ekstrakorporeal fotoferez, retinoidler, elektron demeti radyasyonu, interferon, antikör, füzyon toksinleri, histon deasetilaz inhibitörleri, brentuximab ve sistemik kemoterapi ile

tedavi edilir. Mogamulizumab, *anti-CCR4* antikoru olup tedavide kullanılabilir [287]. Periferal T hücreli lenfoma (aksi belirtilmeyen) yaşlı hastalarda sık izlenir. Agresif bir lenfomadır. Tedavide CHOP veya etoposidle kombine şekli olan CHOEP kullanılır. Otolog kök hücre nakli progresyonsuz sağkalım avantajı sağlamaktadır. Gemsitabin, bendamustin ve pralatreksat relaps hastalıkta kullanılır. Histon deasetilaz inhibitörleri romidepsin ve belinostat relaps hastalıkta kullanılır. Remisyon sağlanmış hastalarda allojenik kemik iliği nakli düşünülebilir [288]. Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma alt gurubunda glukokortikoid ve metotreksat gibi immünespresif ajanlarla yanıt alınabilir. Fakat hastaların çoğu periferal T hücreli lenfomada kullanılanlara benzer kemoterapi rejimlerine ihtiyaç duyar. Relaps hastalıktada benzer tedaviler verilir [289]. Anaplastik büyük hücreli lenfomada *ALK* pozitifler daha iyi prognoza sahiptir. CHOP veya CHOEP ile tedavi edilir. *ALK* negatif hastalıkta konjuge *anti-CD30* antikoru MMAE brentuximab kullanılır. Yetişkin T hücreli lösemi/lenfomada genelde kombinasyon kemoterapileri kullanılır fakat yanıt süresi kısadır. Terapiye yanıt alınan hastalarda allojenik kök hücre nakli yapılır [290]. Ekstranodal NK/T hücreli lenfomada (nazal tip) erken evre tedavisi kombine kemoterapi (genelde etoposid, ifosfamid, sisplatin ve deksametazon) ve radyoterapidir. İleri evre hastalık kötü prognozludur. En sık SMILE (deksametazon, metotreksat, ifosfamid, asparajinaz, etoposide) tedavisi kullanılır [291].

DBBHL hastalarında tanı ile tedavi arasındaki süre kısaldıkça bazı çalışmalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir; başka çalışmalarda ise zıt sonuçlar bulunmuştur veya ilişki bulunamamıştır [8]. DBBHL’de tedavi başlamak için istenen zaman aralığı tartışmalıdır [8]. Yapılan bir çalışmada da <22 gün TTAS de DBBHL da prognoz daha kötü saptanmış [8]. Ek olarak tanı ile tedavi arasındaki sürenin 1 haftadan kısa olduğu hastalar en kötü prognoza sahip olanlardır [9]. 7 günde veya 30 günden sonraki süreçte tedavi başlanan hastalarda %14-30 mortalite farkı bulunmuştur [1]. NHL hastalarında 8 hafta altında bir sürede kemoterapi başlanmasının mortaliteye etkisi gösterilememiştir [9]. Foliküler lenfomada tanı ile tedavi arası süre ile mortalite arasında ilişki bulunamamıştır [13].

Burkitt lenfomada 19 yaş altı hastalarda 5 yıllık sağkalım %87'dir. Fakat yaşlı ve ileri evre hastalığı olanlar en kötü prognoza sahiptir. 60 yaş üstü tanı alan hastaların 5 yıllık sağkalımı %33'tür [292]. Difüz büyük B hücreli lenfoma, %30-40 mortaliteye sahiptir [293]. Foliküler lenfomada 10 yıllık takipte %20 mortaliteye sahiptir [294]. Marjinal zon lenfomasının lokalize gastrik veya non-gastrik MALT lenfomada 10 yıllık sağkalım %98'dir [295]. İleri evre ektranodal marjinal zon lenfomada ise 5 yıllık sağkalım %85'tir. Splenik marjinal zon lenfomada 8-10 yıl median sağkalım vardır [296]. Lenfoplazmositik lenfomada düşük, orta ve yüksek risk grupları için median sağkalım sırasıyla 143, 99 ve 44 aydır [297]. Mantle hücreli lenfomada düşük, orta ve yüksek risk gruplarının 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %60, %35 ve %20'dir [298].

Mikozis Fungoideste evre 1A hastaların neredeyse hepsi başka nedenlere bağlı ölür. Evre 1B veya 2A'nın 11 yılın üzerinde sağkalımı vardır. Kütanöz tümör veya jeneralize eritrodermada median sağkalım 3-4,5 yıldır. Ekstrakütanöz hastalığı olanların median sağkalım 1,5 yılın altındadır [299]. Periferik T hücreli lenfoma (aksi belirtilmeyen), anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfomada *ALK* pozitif olanları hariç 5 yıllık sağkalımı %14-56 arası değişmektedir [300]. *ALK* pozitiflerin 5 yıllık ortalama sağkalımı %80 civarındadır [250]. Yetişkin T hücreli lösemi/lenfomanın 5 yıllık sağkalımı %14 olarak bulunmuştur [301]. Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma (nazal tip) agresif bir T hücreli lenfoma olup medyan sağkalımı 2 yılın altındadır [302].

3. ARAŞTIRMANIN GEREÇ VE YÖNTEMİ

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, ÖRNEKLEMİ, ARAŞTIRMA GRUBU

01.01.2014-31.12.2022 arası kemoterapi tedavileri başlamış daha önce lenfomaya yönelik tedavi almamış hastalar bulunarak retrospektif olarak veriler bilgisayar sisteminden elde edilmiştir.

3.2.1. Dahil Edilme Kriteri:

- 01.01.2014-31.12.2022 arasında kemoterapiye başlamış olmak
- Daha önce kemoterapi almamış olmak
- Tanı anına ait biyopsi raporunun ve tarihinin olması
- R-CHOP, CHOP, ABVD, R-CHOEP, R-EPOCH, R-CNOP, R-CHOP/R-DHAP, R-CVP, R-bendamustin kemoterapisi almak (radyoterapi durumu sorgulanmadı)

3.2.2. Dışlanma Kriterleri:

- Daha önce kemoterapi almış olması
- Eş zamanlı başka malignitesinin olması veya geçmişte malignitesinin olması
- Hacettepe Nucleus sisteminde tanı dönemine ait LDH, Beta 2 mikroglobulin, sedimentasyon, albumin sonucunun bulunmaması
- Tanı anı, tedavi yanıt değerlendirmesi ve izlem için kullanılan görüntülemeye nucleus üzerinden veya medikal bilgiler üzerinden ulaşılamaması

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Retrospektif kohort çalışmasıdır.

3.4. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ ve VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaların Nucleus üstünden tanı anındaki albümin, sedimentasyon, Beta 2 Mikroglobulin, LDH düzeyi, tanı anındaki evre, bulky hastalık durumu, patolojik tanı ile tedavi arasındaki süre, kürler arasındaki gecikme süresi (gün olarak), tedavi yanıt durumu, yaş, cinsiyet, B semptomu varlığı, komorbiditeleri ve hayatta olma durumları kayıt edildi. Progresif hastalık durumu açısından, kemoterapi tedavisi tamamlandıktan sonra yapılan görüntülemeler veya kemoterapi tedavisi aldığı sırada yapılan yanıt değerlendirme görüntüleri incelendi.

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI

Veriler Hacettepe Üniversitesi Nucleus sisteminden toplandı. Toplanan veriler ve görüntülemeler araştırmaya özel olarak istenmemiş olup, lenfoma takip ve tedavi rutinleridir.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 25.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerler ve yüzdeler) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirilmediğinde ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Kruskal Wallis testi, kategorik veriler arasındaki farkın belirlenmesinde Ki-Kare testi (oluşan anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi için Benferroni düzeltilmiş Z testi uygulanmıştır), süreli değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkisini belirlemek için değişkenlerin normal dağılım göstermemesinden dolayı Spearman korelasyon analizi, hastalarda uygulanan tedavi ve kürlerin etkinliğini

değerlendirmek için sağkalım analizi (Kaplan-Meier, Log Rank) uygulanmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

3.7. ETİK KURUL ONAYI

15/11/2022 tarihli Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı sonucunda GO22/1142 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.



4. SONUÇLAR

B hücreli lenfoma hastalarının %52,3'ünün (n=114) erkek, %77,0'sinin (n=141) tanı yaşının 40 yaş ve üzeri olduğu, %86,3'ünün (n=158) kemoterapi protokolü olarak R-CHOP uygulandığı, %77,6'sının (n=142) exitus olmadığı, %43,7'sinin (n=80) 4. evrede olduğu, %57,4'ünün (n=105) semptom A olduğu, %75,5'inin (n=138) ECOG 0 olduğu, %59,0'unun (n=108) bulky hastalığının olmadığı, %73,2'sinin (n=134) progresyona tam yanıt verdiği, %50,3'ünde (n=92) komorbidite var olduğu belirlenmiş olup kürler arası gecikme süre ortalaması $1,46 \pm 5,26$ gün olarak belirlenmiştir. Hodgkin lenfoma hastalarının %61,1'inin (n=88) erkek, %38,9'unun (n=56) tanı yaşının 40 yaş ve üzeri, tamamında (n=144) kemoterapi protokolü olarak ABVD uygulandığı, %91,7'sinde (n=132) exitus olmadığı, %44,4'ünün (n=64) 2. evrede olduğu, %53,5'inin (n=77) semptom A olduğu, %70,2'sinin (n=101) ECOG 0 olduğu, %85,4'ünde (n=123) bulky hastalığının olmadığı, %81,9'unun (n=118) progresyona tam yanıt verdiği, %66,7'sinde (n=96) komorbidite olmadığı belirlenmiş olup kürler arası gecikme süre ortalaması $3,19 \pm 5,05$ gün olarak belirlenmiştir. T hücreli lenfoma hastalarının %55,6'sının (n=5) erkek, %55,6'sının (n=5) tanı yaşının 40 yaş ve üzeri, %55,6'sına (n=5) kemoterapi protokolü olarak CHOP uygulandığı, %55,6'sının (n=5) exitus olduğu, %66,7'sinin (n=6) 4. evrede olduğu, %77,8'inin (n=7) semptom B olduğu, %66,7'sinin (n=6) ECOG 0 olduğu, %55,6'sında (n=5) bulky hastalığının olmadığı, %88,9'unun (n=8) progresyona progresif yanıt verdiği, %66,7'sinde (n=6) komorbidite olmadığı belirlenmiş olup kürler arası gecikme süre ortalaması $2,11 \pm 6,33$ gün olarak belirlenmiştir. Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma hastalarının tamamının (n=4) erkek, %50,0'sinin (n=2) tanı yaşının 40 yaş ve üzeri olduğu, %75,0'ine (n=3) kemoterapi protokolü olarak R-CHOP uygulandığı, tamamında (n=4) exitus olmadığı, %75,0'inin (n=3) 2. evrede olduğu, %75,0'inin (n=3) semptom A olduğu, tamamının (n=4) ECOG 0 olduğu, %75,0'inde (n=3) bulky hastalığının olmadığı, tamamında (n=4) tam yanıt olduğu, %75,0'inde (n=3) komorbidite olmadığı belirlenmiş olup kürler arası gecikme olmadığı belirlenmiştir.

Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların %62,1'inin (n=211) erkek olduğu, %60,0'ının (n=204) tanı yaşının 40 yaş ve üzeri, %47,3'üne (n=161) kemoterapi protokolü olarak R-CHOP uygulandığı, %82,9'unun (n=282) exitus olmadığı, %35,6'sının (n=121) 4. evrede olduğu, %55,0'inin (n=187) semptom A olduğu, %73,2'sinin (n=249) ECOG 0 olduğu, %70,3'ünde (n=239) bulky hastalığının olmadığı, %75,6'sında (n=257) progresyona tam yanıt verdiği, %57,6'sında (n=196) komorbidite olmadığı belirlenmiş olup; kürler arası gecikme süresi toplam ortalaması $2,19 \pm 5,23$ gün olarak belirlenmiştir. Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre tanı yaşı, kemoterapi protokolü, exitus varlığı, evre, bulky hastalık varlığı, progresyon varlığı, komorbidite durumu ve kürler arası gecikme süresi değişkenleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış ($p < 0,05$) olup; cinsiyet, semptom, ECOG durumları ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) ve grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Katılımcıların tanıya göre demografik verilerinin dağılımı ($n = 340$)

	B hücreli Lenfoma (n=183)		Hodgkin Lenfoma (n=144)		T hücreli Lenfoma (n=9)		Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (n=4)		Toplam		Test değeri/p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet											
Erkek	114	62,3	88	61,1	5	55,6	4	100,0	211	62,1	2,666/0,446*
Kadın	69	37,7	56	38,9	4	44,4	0	0,0	129	37,9	
Tanı yaşı											
18-28 yaş	23	12,6 ^a	53	36,8 ^b	1	11,1 ^{ab}	1	25,0 ^{ab}	78	22,9	51,623/0,000*
29-39 yaş	19	10,4 ^a	35	24,3 ^b	3	33,3 ^{ab}	1	25,0 ^{ab}	58	17,1	
40 yaş ve üzeri	141	77,0 ^a	56	38,9 ^b	5	55,6 ^{ab}	2	50,0 ^{ab}	204	60,0	
Kemoterapi protokolü											
ABVD	0	0,0 ^a	144	100,0 ^b	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	144	42,3	689,832/0,000*
R-CHOP	158	86,3 ^a	0	0,0 ^b	0	0,0 ^b	3	75,0 ^a	161	47,3	
R-EPOCH	10	5,5 ^a	0	0,0 ^b	0	0,0 ^{ab}	0	0,0 ^{ab}	10	2,9	
R-CVP	6	3,3 ^{ab}	0	0,0 ^b	0	0,0 ^{ab}	1	25,0 ^a	7	2,1	
	3	1,6 ^a	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	3	0,9	

Mini R-CHOP	6	3,3 ^a	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	6	1,8	
R-CNOP	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	4	44,4 ^b	0	0,0 ^{ab}	4	1,2	
CHOEP	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	5	55,6 ^b	0	0,0 ^{ab}	5	1,5	
CHOP											
Exitus varlığı											
Var	41	22,4 ^a	12	8,3 ^b	5	55,6 ^a	0	0,0 ^{ab}	58	17,1	21,694/0,000*
Yok	142	77,6 ^a	132	91,7 ^b	4	44,4 ^a	4	100,0 ^{ab}	282	82,9	
Evre											
1.	21	11,5 ^a	15	10,4 ^a	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	36	10,6	
2.	49	26,8 ^a	64	44,4 ^b	1	11,1 ^{ab}	3	75,0 ^{ab}	117	34,4	25,008/0,003*
3.	33	18,0 ^a	30	20,9 ^a	2	22,2 ^a	1	25,0 ^a	66	19,4	
4.	80	43,7 ^a	35	24,3 ^b	6	66,7 ^a	0	0,0 ^{ab}	121	35,6	
Semptom											
A	105	57,4	77	53,5	2	22,2	3	75,0	187	55,0	5,107/0,164*
B	78	42,6	67	46,5	7	77,8	1	25,0	153	45,0	
ECOG											
0	138	75,5	101	70,2	6	66,7	4	100,0	249	73,2	
1	35	19,1	33	22,9	2	22,2	0	0,0	70	20,6	4,232/0,895*
2	9	4,9	10	6,9	1	11,1	0	0,0	20	5,9	
3	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3	
Bulky hastalık											
Var	75	41,0 ^a	21	14,6 ^b	4	44,4 ^{ab}	1	25,0 ^{ab}	101	29,7	27,896/0,000*
Yok	108	59,0 ^a	123	85,4 ^b	5	55,6 ^{ab}	3	75,0 ^{ab}	239	70,3	
Progresyon varlığı											
Tam yanıt	134	73,2	118	81,9	1	11,1	4	100,0	257	75,6	25,276/0,000*
Progresif	49	26,8	26	18,1	8	88,9	0	0,0	83	24,4	
Komorbidite durumu											
Var	92	50,3	48	33,3	3	33,3	1	25,0	144	42,4	10,293/0,016*
Yok	91	49,7	96	66,7	6	66,7	3	75,0	196	57,6	
Kürlerarası gecikme süresi	1,46±5,26		3,19±5,05		2,11±6,33		Gecikme yok		2,19±5,23		31,657/0,000**
X̄ ±SS (min-max) Gün	(0-49)		(0-28)		(0-19)				(0-49)		

*Ki-kare, **Kruskal Wallis, a-b: aynı değişken içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Tablo 2: Hastaların hayatta kalma süresi ile kürler arası sürenin karşılaştırması ($n = 340$)

Hayatta kalma süresi	Kürler arası süre														
	0-7 gün				p	7-14 gün				p	14+ gün				p
	Evet		Hayır			Evet		Hayır			Evet		Hayır		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
İlk 6 ay															
Var	74	100,0	256	96,2		11	78,6 ^a	319	97,9 ^b		12	85,7 ^a	318	97,5 ^b	
Yok	0	0,0	10	3,8	0,090	3	21,4 ^a	7	2,1 ^b	0,000	2	14,3 ^a	8	2,5 ^b	0,010
İlk 12 ay															
Var	71	95,9	246	92,5		11	78,6 ^a	306	93,9 ^b		12	85,7	305	93,6	
Yok	3	4,1	20	7,5	0,294	3	21,4 ^a	20	6,1 ^b	0,026	2	14,3	21	6,4	0,252
İlk 24 ay															
Var	67	94,4	211	87,9		11	78,6	267	89,9		11	78,6	267	89,9	
Yok	4	5,6	29	12,1	0,121	3	21,4	30	10,1	0,179	3	21,4	30	10,1	0,179
İlk 60 ay															
Var	44	86,3	134	76,1		6	60,0	172	79,3		6	50,0 ^a	172	80,0 ^b	
Yok	7	13,7	42	23,9	0,121	4	40,0	45	20,7	0,148	6	50,0 ^a	43	20,0 ^b	0,014

ki-kare testi kullanılmıştır, a-b: aynı değişken içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.

Hastaların sağkalım süresi ile kürler arası sürelerin karşılaştırması değerlendirildiğinde; kürler arası süre 0-7 gün olanların tamamının ($n=74$) ilk 6 ay hayatta kaldığı, %95,9'unun ($n=71$) ilk 12 ay hayatta kaldığı, %94,4'ünün ($n=67$) ilk 24 ay hayatta kaldığı, %86,3'ünün ($n=44$) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; kürler arası 0-7 gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Kürler arası süre 7-14 gün olanların %78,6'sının ($n=11$) ilk 6 ay hayatta kaldığı, %78,6'sının ($n=11$) ilk 12 ay hayatta kaldığı, %78,6'sının ($n=11$) ilk 24 ay hayatta kaldığı, %60,0'ının ($n=6$) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; kürler arası süre 7-14 gün olma durumu ile ilk 6 ay ve ilk 12 ay hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$); ancak ilk 24 ay ve ilk 60 ay hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Kürler arası süre 14+ gün olanların %85,7'sinin ($n=12$) ilk 6 ay hayatta kaldığı, %85,7'sinin ($n=12$) ilk 12 ay hayatta kaldığı, %78,6'sının ($n=11$) ilk 24 ay

hayatta kaldığı, %50,0'sinin (n=6) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; kürler arası süre 14+ gün olma durumu ile ilk 6 ay ve ilk 60 ay hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$); ancak ilk 12 ay ve ilk 24 ay hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 3: Hastaların hayatta kalma süresi ile kürler arası sürenin karşılaştırması ($n = 340$)

Hayatta kalma süresi	Tanı tedavi arası süre														
	0-10 gün				p	10-20 gün				p	20+ gün				
	Evet		Hayır			Evet		Hayır			Evet		Hayır		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p		
İlk 6 ay															
Var	103	97,2	227	97,0		101	97,1	229	97,0		129	97,0	201	97,1	
Yok	3	2,8	7	3,0	0,935	3	2,9	7	3,0	0,967	4	3,0	6	2,9	0,954
İlk 12 ay															
Var	99	93,4	218	93,2		94	90,4	223	94,5		127	95,5	190	91,8	
Yok	7	6,6	16	6,8	0,937	10	9,6	13	5,5	0,165	6	4,5	17	8,2	0,185
İlk 24 ay															
Var	84	87,5	194	90,2		82	88,2	196	89,9		113	91,1	165	88,2	
Yok	12	12,5	21	9,8	0,470	11	11,8	22	10,1	0,649	11	8,9	22	11,8	0,417
İlk 60 ay															
Var	50	76,9	128	79,0		51	76,1	127	79,4		78	80,4	100	76,9	
Yok	15	23,1	34	21,0	0,729	16	23,9	33	20,6	0,587	19	19,6	30	23,1	0,527

ki-kare testi kullanılmıştır

Hastaların sağkalım süresi ile tanı tedavi arası sürelerin karşılaştırmasında; tanı tedavi arası süre 0-10 gün olanların %97,2'sinin (n=103) ilk 6 ay hayatta kaldığı, %93,4'ünün (n=99) ilk 12 ay hayatta kaldığı, %87,5'inin (n=84) ilk 24 ay hayatta kaldığı, %76,9'unun (n=50) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; tanı tedavi arası 0-10 gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Tanı tedavi arası süre 10-20 gün olanların %97,1'inin (n=101) ilk 6 ay hayatta kaldığı, %90,4'ünün (n=94) ilk 12 ay hayatta kaldığı, %88,2'sinin (n=82) ilk 24 ay hayatta kaldığı, %76,1'inin (n=51) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; tanı tedavi arası süre 10-10 gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Tanı tedavi

arası süre 20+ gün olanların %97,0'sinin (n=129) ilk 6 ay hayatta kaldığı, %95,5'inin (n=127) ilk 12 ay hayatta kaldığı, %91,1'inin (n=113) ilk 24 ay hayatta kaldığı, %80,4'ünün (n=78) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; tanı tedavi arası sürenin 20+ gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 4: Tanı tedavi arası süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler	1	2	3	4	5	6
Tanı tedavi arası süresi (1)	-	$r=-0,268$ $p=0,000$	$r=-0,104$ $p=0,057$	$r=-0,074$ $p=0,173$	$r=0,239$ $p=0,000$	$r=0,038$ $p=0,491$
LDH (2)		-	$r=0,349$ $p=0,000$	$r=0,039$ $p=0,475$	$r=-0,299$ $p=0,000$	$r=0,016$ $p=0,766$
Beta 2 Mikroglobulin (3)			-	$r=0,181$ $p=0,001$	$r=-0,523$ $p=0,000$	$r=0,335$ $p=0,000$
Sedim (4)				-	$r=-0,515$ $p=0,000$	$r=0,046$ $p=0,402$
Albümin (5)					-	$r=-0,255$ $p=0,000$
Komorbidite sayısı (6)						-

Spearman korelasyon analizi

Çalışma kapsamında değerlendirilen bazı değişkenlerin tanı tedavi süre ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik yapılan istatistiksel analize göre çoğunlukla değişkenlerin birbiriyle negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki oluşturduğu belirlenmiştir. En yüksek ilişkinin beta 2 mikroglobulin ile albümin arasında ($r=-0,523$, $p<0,05$) olduğu belirlenmiş olup; negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki saptanmıştır. En düşük ilişkinin ise LDH ile komorbidite sayısı arasında ($r=0,016$, $p>0,05$) olduğu belirlenmiş olup; pozitif yönlü çok zayıf düzeyde, anlamsız bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda tanı tedavi süresi arttıkça LDH değerinin azaldığı; tanı tedavi süresi arttıkça albümin düzeyinin arttığı söylenebilir (Tablo 4).

Tablo 5: Kürler arası gecikme süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler	1	2	3	4	5	6
Kürler arası gecikme süresi (1)	-	r=0,016 p=0,766	r=0,335 p=0,000	r=0,046 p=0,402	r=-0,255 p=0,000	r=0,098 p=0,164
LDH (2)		-	r=0,349 p=0,000	r=0,039 p=0,475	r=-0,299 p=0,000	r=0,016 p=0,766
Beta 2 Mikroglobulin (3)			-	r=0,181 p=0,001	r=-0,523 p=0,000	r=0,335 p=0,000
Sedim (4)				-	r=-0,515 p=0,000	r=0,046 p=0,402
Albümin (5)					-	r=-0,255 p=0,000
Komorbidite sayısı (6)						-

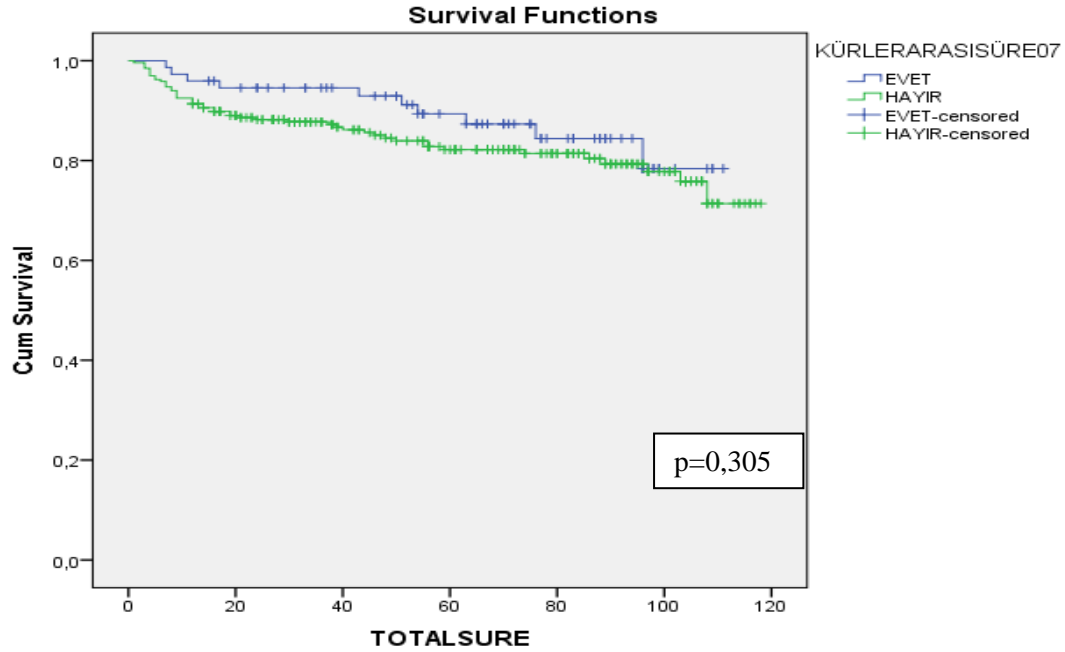
Spearman korelasyon analizi

Çalışma kapsamında değerlendirilen bazı değişkenlerin kürler arası süre ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik yapılan istatistiksel analize göre çoğunlukla değişkenlerin birbiriyle negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki oluşturduğu belirlenmiştir. En yüksek ilişkinin beta 2 mikroglobulin ile albümin arasında (r=-0,523, p<0,05) olduğu belirlenmiş olup; negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki saptanmıştır. En düşük ilişkinin ise kürler arası gecikme süresi ile LDH arasında (r=0,016, p>0,05) olduğu belirlenmiş olup; pozitif yönlü çok zayıf düzeyde, anlamsız bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda kürler arası gecikme süresi arttıkça beta 2 mikroglobulin değerinin arttığı; kürler arası süre arttıkça albümin düzeyinin azaldığı söylenebilir (Tablo 5).

Tablo 6: Exitus olan hastalarda total sürenin ile kürler arası süresi 0-7 gün olma durumunun karşılaştırılması

Exitus varlığı	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Var	99,447	3,408	92,766	106,127	0,305*
Yok	98,873	2,486	94,000	103,746	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 1: Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süre 0-7 gün olma durumu

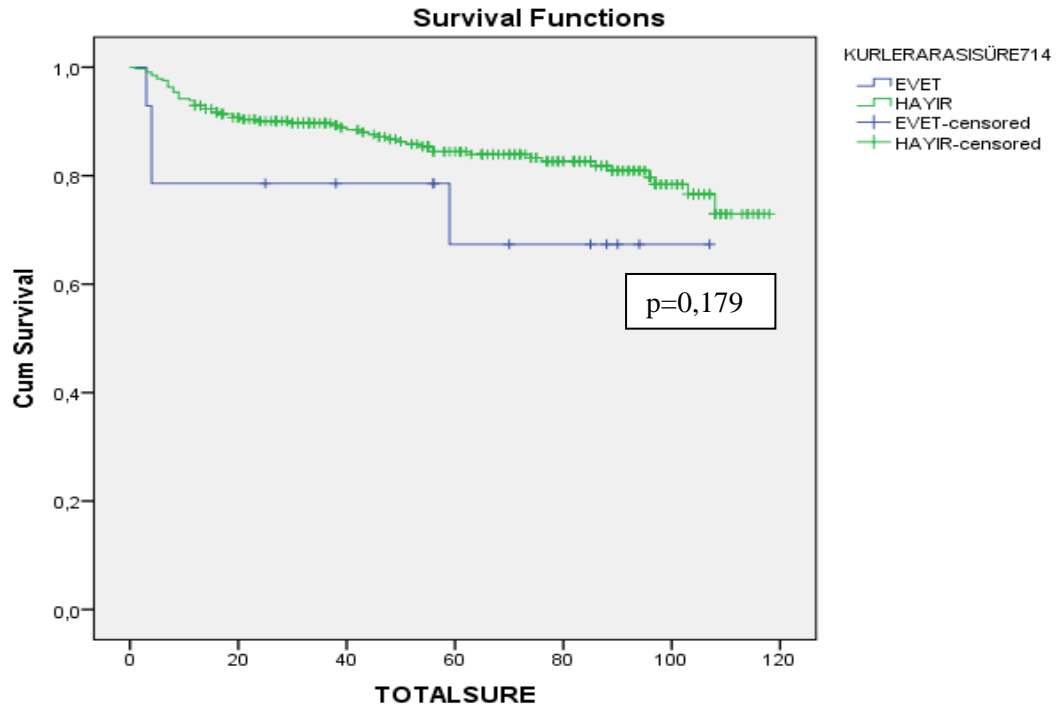
Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süresi 0-7 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 1’de yer almaktadır. Exitus olmuş kürler arası süresi 0-7 gün olan hastaların total süre ortalaması $99,447 \pm 3,408$ gün olup; güven aralığı 92,766 ile 106,127 arasında olduğu belirlenmiş, kürler arası süresi 0-7 gün olmayanların total süre ortalaması $98,873 \pm 2,486$ gün olup; güven aralığı 94,000 ile 103,746 arasında olduğu saptanmıştır. Kürler arası süresi 0-7 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,305$) ($p>0,05$) (Grafik 1) (Tablo 6).

Tablo 7: Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süresi 7-14 gün olma durumunun karşılaştırılması

Kürler arası süre (7-14)	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI	p
--------------------------	--------------------	----	--------	---

gün)			Lower	Upper	
Evet	79,469	11,697	56,543	102,396	0,179*
Hayır	100,730	2,132	96,550	104,909	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 2: Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süre 7-14 gün olma durumu

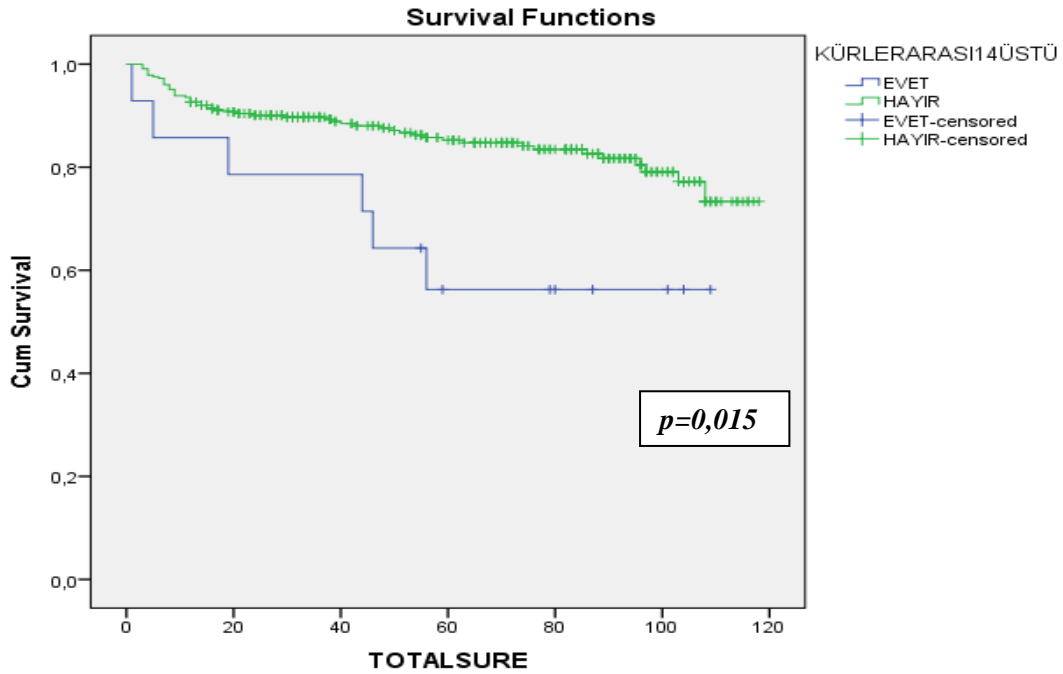
Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süresi 7-14 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 2’de yer almaktadır. Exitus olmuş kürler arası süresi 7-14 gün olan hastaların total süre ortalaması $79,469 \pm 11,697$ gün olup; güven aralığı 56,543 ile 102,396 arasında olduğu belirlenmiş, kürler arası süresi 7-14 gün olmayanların total süre ortalaması $100,730 \pm 2,132$ gün olup; güven aralığı 96,550 ile 104,909 arasında olduğu saptanmıştır. Kürler arası süresi 7-14 gün olanlarda total

sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,179$) ($p>0,05$) (Grafik 2) (Tablo 7).

Tablo 8: Kürler arası süresi 14+ gün olan hastalarda total sürenin exitus varlığı ile karşılaştırılması

Kürler arası süre 14+	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	74,027	11,329	51,822	96,232	0,015*
Hayır	101,237	2,117	97,088	105,387	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 3: Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süre 14+ gün olma durumu

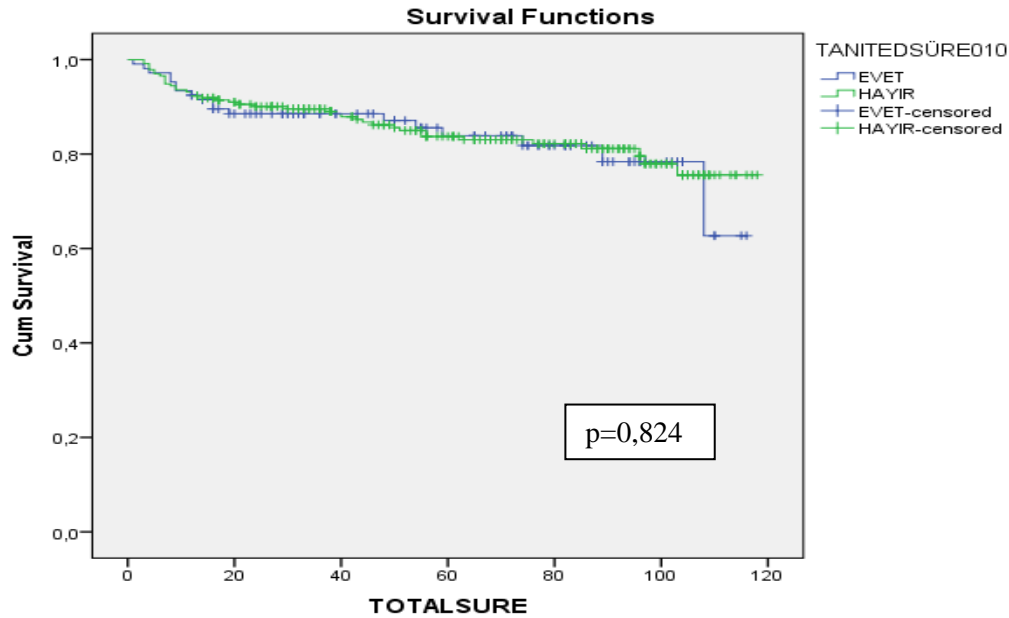
Exitus olan hastalarda total süre ile kürler arası süresi 14+ gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 3'te yer almaktadır. Exitus olmuş kürler arası süresi 14+ gün olan hastaların total süre ortalaması $74,027 \pm 11,329$ gün olup; güven

aralığı 51,822 ile 96,232 arasında olduğu belirlenmiş, kürler arası süresi 14+ gün olmayanların total süre ortalaması $101,237 \pm 2,117$ gün olup; güven aralığı 97,088 ile 105,387 arasında olduğu saptanmıştır. Kürler arası süresi 14+ gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturduğu belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,015$) ($p < 0,05$) (Grafik 3) (Tablo 8).

Tablo 9: Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 0-10 gün olma durumunun karşılaştırılması

Tanı tedavi süresi 0-10 gün	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	97,905	3,817	90,424	105,385	0,824*
Hayır	100,504	2,514	95,576	105,432	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



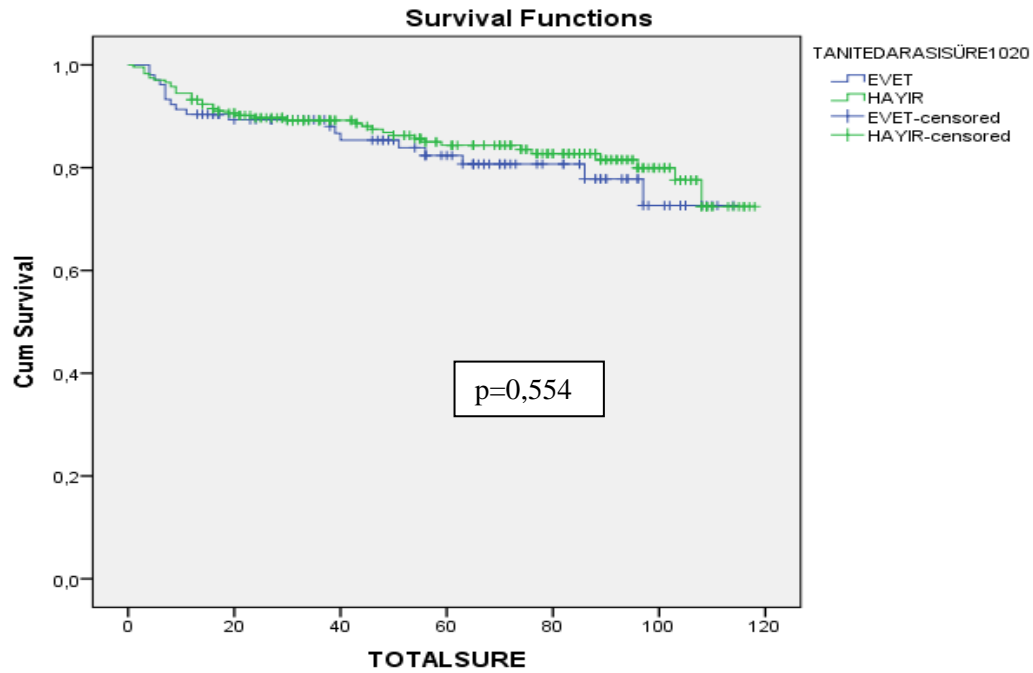
Grafik 4: Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 0-10 gün olma durumu

Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süresi 0-10 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 4'te yer almaktadır. Exitus olmuş tanı tedavi süresi 0-10 gün olan hastaların total süre ortalaması $97,905 \pm 3,817$ gün olup; güven aralığı 90,424 ile 105,385 arasında olduğu belirlenmiş, tanı tedavi süresi 0-10 gün olmayanların total süre ortalaması $100,504 \pm 2,514$ gün olup; güven aralığı 95,576 ile 105,432 arasında olduğu saptanmıştır. Tanı tedavi süresi 0-10 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,824$) ($p>0,05$) (Grafik 4) (Tablo 9).

Tablo 10: Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 10-20 gün olma durumunun karşılaştırılması

Tanı tedavi süresi 10-20 gün	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	95,355	3,834	87,840	102,871	0,554*
Hayır	100,946	2,486	96,076	105,818	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



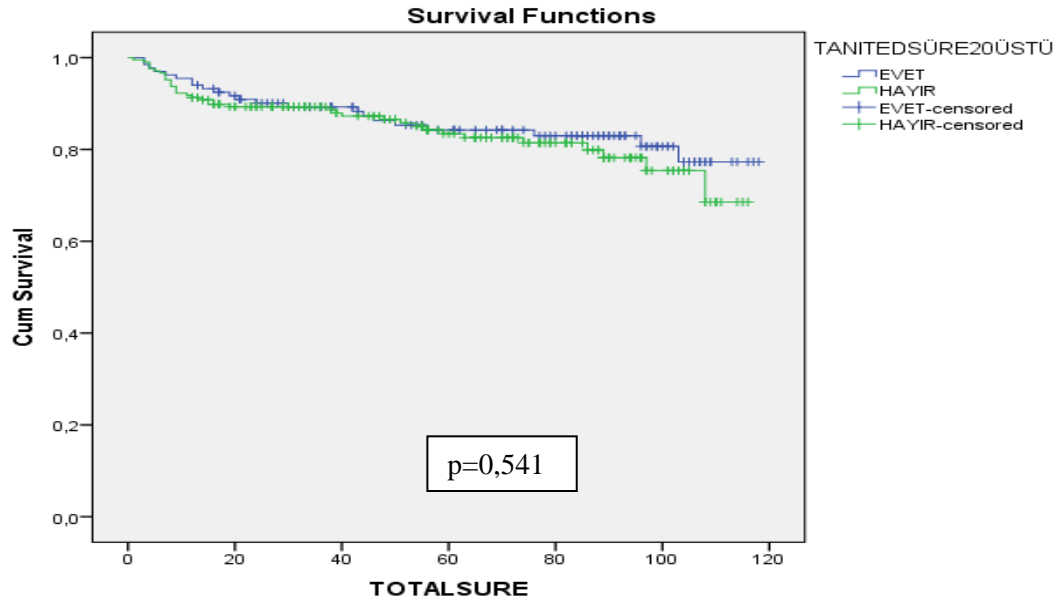
Grafik 5: Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 10-20 gün olma durumu

Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 10-20 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 5'te yer almaktadır. Exitus olmuş tanı tedavi süresi 10-20 gün olanların total süre ortalaması $95,355 \pm 3,834$ gün olup; güven aralığı 87,840 ile 102,871 arasında olduğu belirlenmiş, tanı tedavi süresi 10-20 gün olmayanların total süre ortalaması $100,946 \pm 2,486$ gün olup; güven aralığı 96,076 ile 105,818 arasında olduğu saptanmıştır. Tanı tedavi süresi 10-20 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,554$) ($p>0,05$) (Grafik 5) (Tablo 10).

Tablo 11: Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 20+ gün olma durumunun karşılaştırılması

Tanı tedavi süresi 20+	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	101,664	3,202	95,388	107,941	0,541*
Hayır	97,610	2,750	92,220	103,000	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 6: Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süre 20+ gün olma durumu

Exitus olan hastalarda total süre ile tanı tedavi süresi 20+ gün olma durumu Grafik 6'da yer almaktadır. Exitus olan hastalarda tanı tedavi süresi 20+ gün olan hastaların total süre ortalaması $101,664 \pm 3,202$ gün olup; güven aralığı 95,388 ile 107,941 arasında olduğu belirlenmiş, exitus olmayanların total süre ortalaması $97,610 \pm 2,750$ gün olup; güven aralığı 92,220 ile 103,000 arasında olduğu saptanmıştır. Exitus olanlarda total süre ile tanı tedavi süresi 20+ gün olma durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,541$) ($p>0,05$) (Grafik 6) (Tablo 11).

Tablo 12: Hodgkin lenfomalı hastaların hayatta kalma süresi ile kürler arası sürenin karşılaştırılması ($n = 144$)

Hayatta kalma süresi	Kürler arası süre												p		
	0-7 gün				p	7-14 gün				p	14+ gün				
	Evet		Hayır			Evet		Hayır			Evet			Hayır	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
İlk 6 ay	49	100,0	93	96,2	0,306	9	81,8 ^a	133	100,0 ^b	0,000	6	100,0	136	98,6	0,767
Var	0	0,0	2	3,8		2	18,2 ^a	0	0,0 ^b		0	0,0	2	1,4	

İlk 6 ay														
Var	45	97,8	97	99,0		40	97,6	102	99,0		57	100,0	85	97,7
Yok	1	2,2	1	1,0	0,581	1	2,4	1	1,0	0,497	0	0,0	2	2,3
İlk 12 ay														
Var	43	93,5	96	98,0		40	97,6	99	96,1		56	98,2	83	95,4
Yok	2	6,5	2	2,0	0,171	1	2,4	4	3,9	0,669	1	1,8	4	4,6
İlk 24 ay														
Var	40	93,0	93	97,9		38	97,4	95	96,0		55	98,2	78	95,1
Yok	3	7,0	2	2,1	0,156	1	2,6	4	4,0	0,676	1	1,8	4	4,9
İlk 60 ay														
Var	24	88,9	62	92,5		23	92,0	63	91,3		39	92,9	47	90,4
Yok	3	11,1	5	7,5	0,566	2	8,0	6	8,7	0,915	3	7,1	5	9,6

ki-kare testi kullanılmıştır.

Hodgkin lenfomalı hastaların hayatta kalma süresi ile tanı tedavi arası sürelerinin karşılaştırmasında; tanı tedavi arası süre 0-10 gün olanların %97,8'inin (n=45) ilk 6 ay hayatta kaldığı, %93,5'inin (n=43) ilk 12 ay hayatta kaldığı, %93,0'ünün (n=40) ilk 24 ay hayatta kaldığı, %88,9'unun (n=24) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; tanı tedavi arası 0-10 gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Tanı tedavi arası süre 10-20 gün olanların %97,6'sının (n=40) ilk 6 ay hayatta kaldığı, %97,6'sının (n=40) ilk 12 ay hayatta kaldığı, %97,4'ünün (n=38) ilk 24 ay hayatta kaldığı, %92,0'sinin (n=23) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; tanı tedavi arası süre 10-20 gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Tanı tedavi arası süre 20+ gün olanların tamamının (n=57) ilk 6 ay hayatta kaldığı, %98,2'sinin (n=56) ilk 12 ay hayatta kaldığı, %98,2'sinin (n=55) ilk 24 ay hayatta kaldığı, %92,9'unun (n=39) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; tanı tedavi arası sürenin 20+ gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 14: Hodgkin lenfomalı hastaların tanı tedavi arası süre ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler	1	2	3	4	5	6
Tanı tedavi arası süresi (1)	-	$r=-0,233$ $p=0,005$	$r=-0,027$ $p=0,230$	$r=-0,164$ $p=0,050$	$r=0,262$ $p=0,002$	$r=0,129$ $p=0,122$
LDH (2)		-	$r=0,134$ $p=0,109$	$r=0,198$ $p=0,017$	$r=-0,201$ $p=0,016$	$r=-0,013$ $p=0,877$
Beta 2 Mikroglobulin (3)			-	$r=0,431$ $p=0,000$	$r=-0,530$ $p=0,000$	$r=0,346$ $p=0,000$
Sedim (4)				-	$r=-0,713$ $p=0,000$	$r=0,064$ $p=0,450$
Albümin (5)					-	$r=-0,238$ $p=0,004$
Komorbidite sayısı (6)						-

*Spearman korelasyon analizi

Hodgkin hastalarında değerlendirilen bazı değişkenlerin tanı tedavi süre ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik yapılan istatistiksel analize göre çoğunlukla değişkenlerin birbiriyle negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki oluşturduğu belirlenmiştir. En yüksek ilişkinin sedim ile albümin arasında (r=-0,713, p<0,05) olduğu belirlenmiş olup; negatif yönlü, yüksek düzeyde, anlamlı bir ilişki saptanmıştır. En düşük ilişkinin ise LDH ile komorbidite sayısı arasında (r=-0,013, p>0,05) olduğu belirlenmiş olup; negatif yönlü çok zayıf düzeyde, anlamsız bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda tanı tedavi süresi arttıkça LDH değerinin azaldığı; tanı tedavi süresi arttıkça albümin düzeyinin arttığı söylenebilir (Tablo 14).

Tablo 15: Hodgkin lenfomalı hastaların kürler arası gecikme süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler	1	2	3	4	5	6
Küreler arası gecikme süresi (1)	-	$r=-0,013$ $p=0,877$	$r=0,346$ $p=0,000$	$r=0,064$ $p=0,450$	$r=-0,238$ $p=0,001$	$r=0,101$ $p=0,205$
LDH (2)		-	$r=0,134$ $p=0,109$	$r=0,198$ $p=0,017$	$r=-0,201$ $p=0,016$	$r=-0,013$ $p=0,877$

Beta 2 Mikroglobulin (3)				-	$r=0,431$ $p=0,000$	$r=-0,530$ $p=0,000$	$r=0,346$ $p=0,000$
Sedim (4)						$r=-0,713$ $p=0,000$	$r=0,064$ $p=0,450$
Albümin (5)							$r=-0,238$ $p=0,004$
Komorbidite sayısı (6)							-

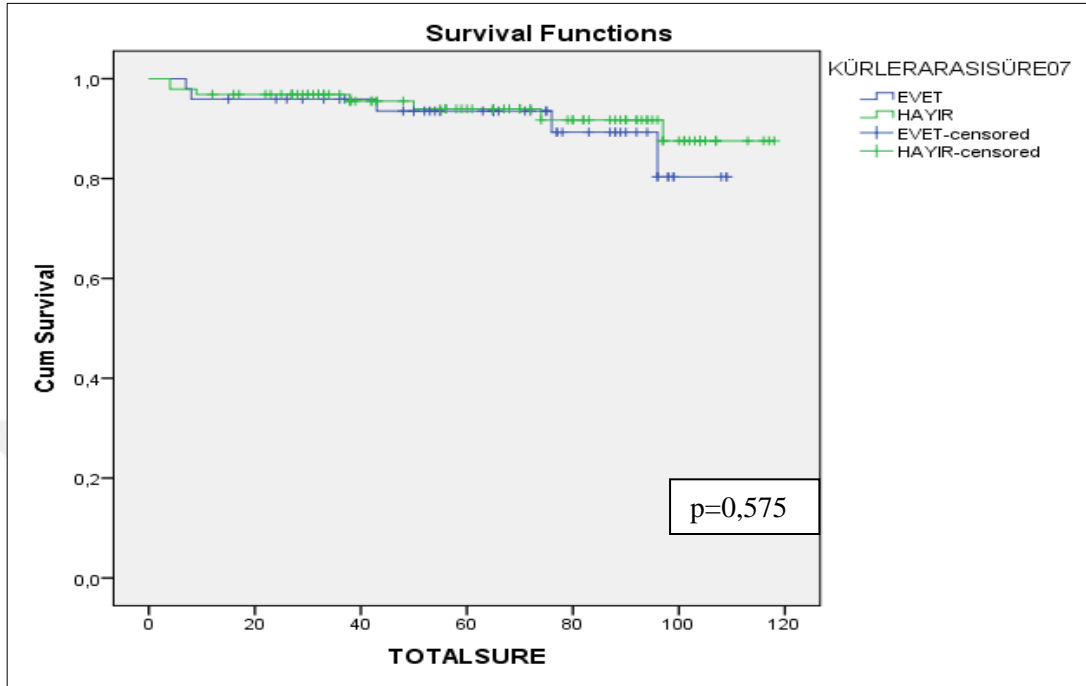
*Spearman korelasyon analizi

Hodgkin lenfoma hastalarında değerlendirilen bazı değişkenlerin kürler arası süre ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik yapılan istatistiksel analize göre çoğunlukla değişkenlerin birbiriyle negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki oluşturduğu belirlenmiştir. En yüksek ilişkinin sedim ile albümin arasında ($r=-0,713$, $p<0,05$) olduğu belirlenmiş olup; negatif yönlü, yüksek düzeyde, anlamlı bir ilişki saptanmıştır. En düşük ilişkinin ise kürler arası gecikme süresi ile LDH arasında ($r=-0,013$, $p>0,05$) olduğu belirlenmiş olup; negatif yönlü çok zayıf düzeyde, anlamsız bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda kürler arası gecikme süresi arttıkça beta 2 mikroglobulin değerinin arttığı; kürler arası gecikme süresi arttıkça albümin düzeyinin azaldığı söylenebilir (Tablo 15).

Tablo 16: Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 0-7 gün olma durumu ile karşılaştırılması

Kürler arası süre	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	100,711	3,569	93,717	107,705	0,575*
Hayır	110,469	2,735	105,108	115,831	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 7: Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile kürler arası sürenin 0-7 gün olma durumunun sağkalım analizi

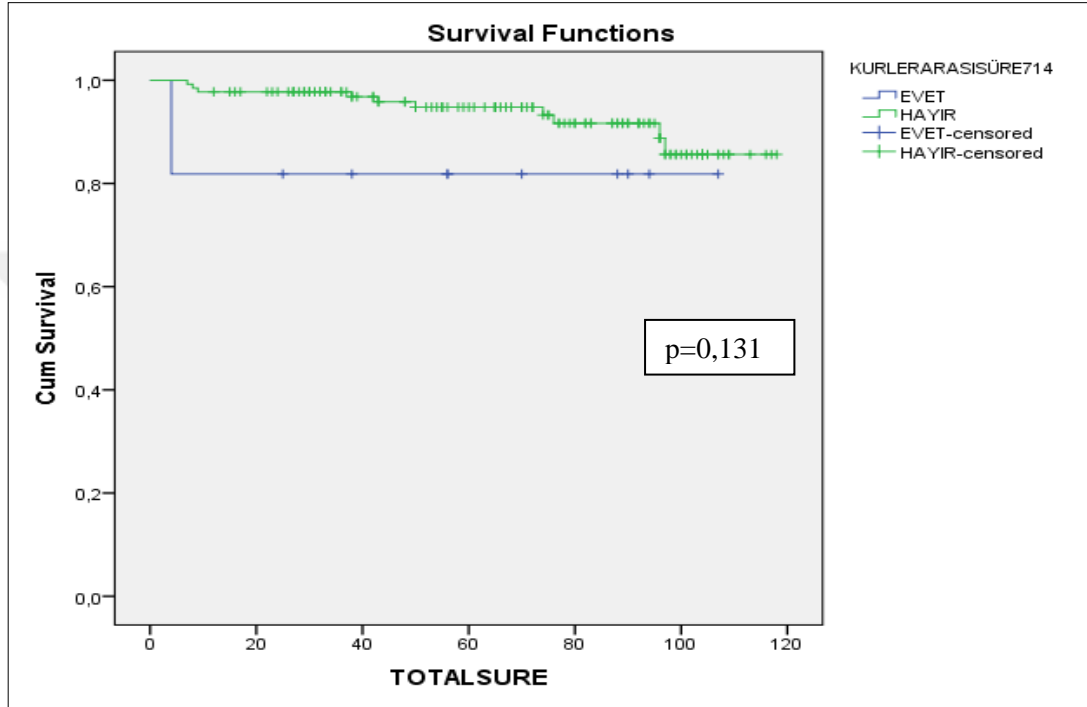
Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile kürler arası süresinin 0-7 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 7’de yer almaktadır. Kürler arası süresi 0-7 gün olan hastaların total süre ortalaması $100,711 \pm 3,569$ gün olup; güven aralığı 93,717 ile 107,705 arasında olduğu belirlenmiş, kürler arası süresi 0-7 gün olmayanların total süre ortalaması $110,469 \pm 2,735$ gün olup; güven aralığı 105,108 ile 115,831 arasında olduğu saptanmıştır. Kürler arası süresi 0-7 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,575$) ($p>0,05$) (Grafik 7) (Tablo 16).

Tablo 17: Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 7-14 gün olma durumu ile karşılaştırılması

Kürler arası süre (7-14 gün)	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	88,273	11,978	64,796	111,750	0,131*

Hayır	110,681	2,209	106,351	115,012	
-------	---------	-------	---------	---------	--

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



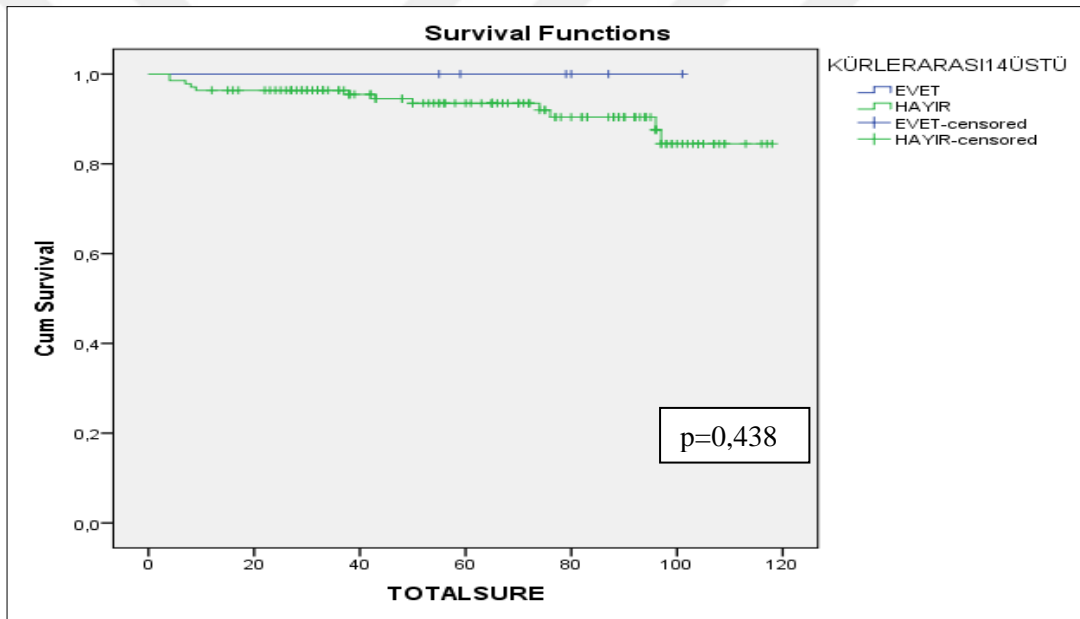
Grafik 8: Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile kürler arası sürenin 7-14 gün olma durumunun sağkalım analizi

Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile kürler arası süresinin 7-14 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 8'de yer almaktadır. Kürler arası süresi 7-14 gün olan hastaların total süre ortalaması $88,274 \pm 11,978$ gün olup; güven aralığı 64,796 ile 111,750 arasında olduğu belirlenmiş, kürler arası süresi 7-14 gün olmayanların total süre ortalaması $110,681 \pm 2,209$ gün olup; güven aralığı 106,351 ile 115,012 arasında olduğu saptanmıştır. Kürler arası süresi 7-14 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,131$) ($p>0,05$) (Grafik 8) (Tablo 17).

Tablo 18: Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 14+ gün olma durumu ile karşılaştırılması

Kürler arası süre 14+	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	78,046	10,915	50,036	97,735	0,438*
Hayır	102,537	2,815	96,916	106,316	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 9: Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile kürler arası sürenin 14+ gün olma durumunun sağkalım analizi

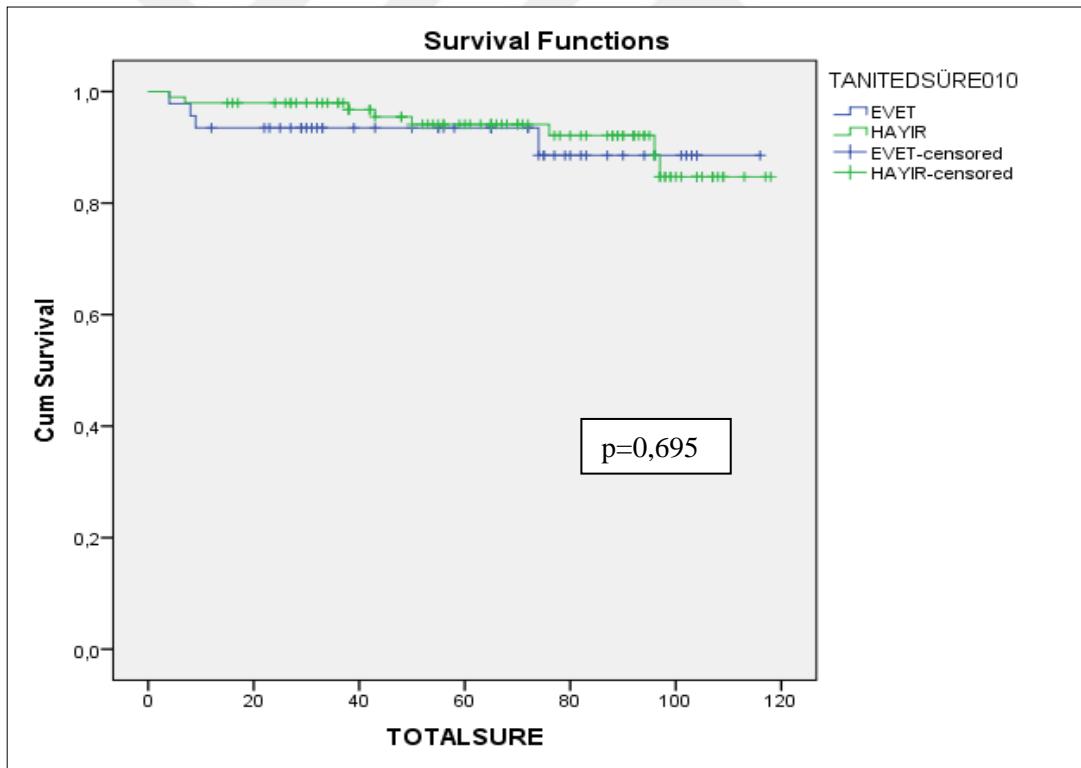
Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile kürler arası süresinin 14+ gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 9'da yer almaktadır. Kürler arası süresi 14+ gün olan hastaların total süre ortalaması $78,046 \pm 10,915$ gün olup; güven aralığı 50,036 ile 97,735 arasında olduğu belirlenmiş, kürler arası süresi 14+ gün olmayanların total süre ortalaması $102,537 \pm 2,815$ gün olup; güven aralığı 96,916 ile 106,316 arasında olduğu saptanmıştır. Kürler arası süresi 14+ gün olanlarda total

sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,438$) ($p>0,05$) (Grafik 9) (Tablo 18).

Tablo 19: Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 0-10 gün olma durumu ile karşılaştırılması

Tanı tedavi süresi 0-10 gün	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	106,825	4,378	98,244	115,406	0,695*
Hayır	110,426	2,562	105,403	115,448	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 10: Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile tanı tedavi arası sürenin 0-10 gün olma durumunun sağkalım analizi

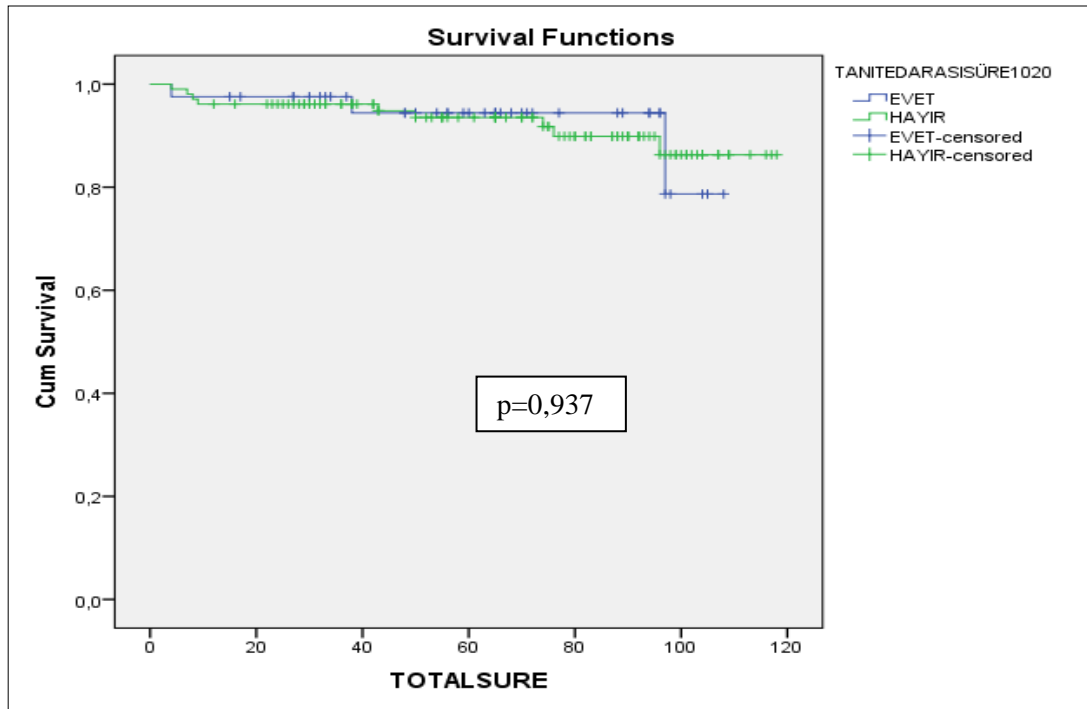
Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süresinin 0-10 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 10'da yer almaktadır. Tanı tedavi arası

süresi 0-10 gün olan hastaların total süre ortalaması $106,825 \pm 4,378$ gün olup; güven aralığı 98,244 ile 115,406 arasında olduğu belirlenmiş, tanı tedavi arası süre 0-10 gün olmayanların total süre ortalaması $110,426 \pm 2,562$ gün olup; güven aralığı 105,403 ile 115,448 arasında olduğu saptanmıştır. Tanı tedavi arası süresi 0-10 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,695$) ($p>0,05$) (Grafik 10) (Tablo 19).

Tablo 20: Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 10-20 gün olma durumu ile karşılaştırılması

Tanı tedavi süresi 10-20 gün	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	101,530	3,571	94,531	108,528	0,937*
Hayır	109,479	2,723	104,143	114,815	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



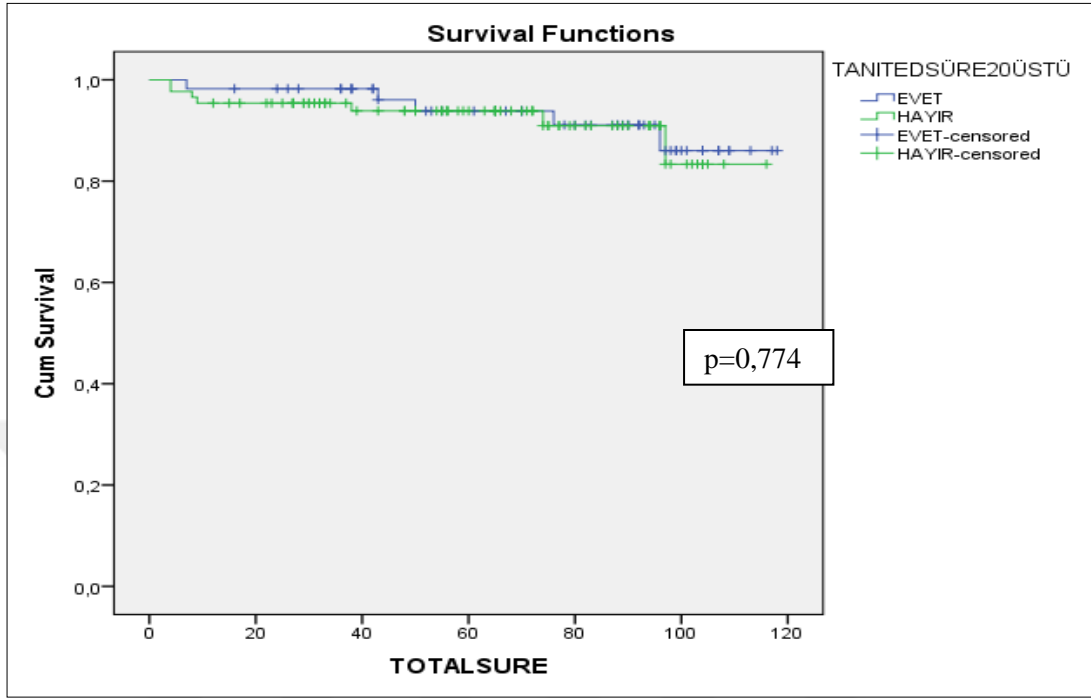
Grafik 11: Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile tanı tedavi arası sürenin 10-20 gün olma durumunun sağkalım analizi

Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süresinin 10-20 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 11’de yer almaktadır. Tanı tedavi arası süresi 10-20 gün olan hastaların total süre ortalaması $101,530 \pm 3,571$ gün olup; güven aralığı 94,531 ile 108,528 arasında olduğu belirlenmiş, tanı tedavi arası süre 10-20 gün olmayanların total süre ortalaması $109,479 \pm 2,723$ gün olup; güven aralığı 104,143 ile 114,815 arasında olduğu saptanmıştır. Tanı tedavi arası süresi 10-20 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,937$) ($p>0,05$) (Grafik 11) (Tablo 20).

Tablo 21: Hodgkin lenfomalı hastalarda exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 20+ gün olma durumu ile karşılaştırılması

Tanı tedavi süresi 20+	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	110,674	3,196	104,360	116,888	0,774*
Hayır	107,082	3,196	100,819	113,346	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 12: Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile tanı tedavi arası sürenin 20+ gün olma durumunun sağkalım analizi

Hodgkin lenfomalı hastalarda total süre ile tanı tedavi arası süresinin 20+ gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 12’de yer almaktadır. Tanı tedavi arası süresi 20+ gün olan hastaların total süre ortalaması $110,674 \pm 3,196$ gün olup; güven aralığı 104,360 ile 116,888 arasında olduğu belirlenmiş, tanı tedavi arası süre 20+ gün olmayanların total süre ortalaması $107,082 \pm 3,196$ gün olup; güven aralığı 100,819 ile 113,346 arasında olduğu saptanmıştır. Tanı tedavi arası süresi 20+ gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,774$) ($p>0,05$) (Grafik 12) (Tablo 21).

Tablo 22: Hastaların tanı tedavi süresi ile progresif hastalık varlığının karşılaştırılması ($n = 340$)

Tanı tedavi süresi	Progresif hastalık varlığı	X^2/p^*
--------------------	----------------------------	-----------

	Var		Yok		
	n	%	n	%	
0-10 gün					
Evet	80	31,1	26	31,3	0,001/0,973
Hayır	177	68,9	57	68,7	
10-20 gün					
Evet	79	30,7	25	30,1	0,011/0,915
Hayır	178	69,3	58	69,9	
20+ gün					
Evet	100	38,9	33	39,8	0,019/0,890
Hayır	157	61,1	50	60,2	

*ki-kare testi

Hastaların tanı tedavi süresi ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması değerlendirildiğinde; progresif hastalığı olanların %31,1'inin (n=80) 0-10 gün, %30,7'sinin (n=79) 10-20 gün, %38,9'unun (n=100) 20+ gün tanı tedavi süresi olduğu, progresif hastalığı olmayanların %31,3'ünün (n=26) 0-10 gün, %30,1'inin (n=25) 10-20 gün, %39,8'inin (n=33) 20+ gün tanı tedavi süresinin olduğu belirlenmiş olup; tanı tedavi süresinin tüm grupları ile progresif hastalık durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 23: Hodgkin lenfoma hastalarının tanı tedavi süresi ile progresif hastalık varlığının karşılaştırılması ($n = 144$)

Tanı tedavi süresi	Progresif hastalık varlığı				X^2/p^*
	Var (n=118)		Yok (n=26)		
	n	%	n	%	
0-10 gün					
Evet	36	30,5	10	38,5	0,620/0,431
Hayır	82	69,5	16	61,5	

10-20 gün					
Evet	37	31,4	4	15,4	2,669/0,102
Hayır	81	68,6	22	84,6	
20+ gün					
Evet	45	38,1	12	46,2	0,573/0,449
Hayır	73	61,9	14	53,8	

*ki-kare testi

Hodgkin lenfoma hastalarının tanı tedavi süresi ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması değerlendirildiğinde; progresif hastalığı olanların %30,5'inin (n=36) 0-10 gün, %31,4'ünün (n=37) 10-20 gün, %38,1'inin (n=45) 20+ gün tanı tedavi süresi olduğu, progresif hastalığı olmayanların %38,5'inin (n=10) 0-10 gün, %15,4'ünün (n=4) 10-20 gün, %46,2'sinin (n=12) 20+ gün tanı tedavi süresinin olduğu belirlenmiş olup; tanı tedavi süresinin tüm grupları ile progresif hastalık durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 24: Hastaların kürler arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırılması ($n = 340$)

Kürlerarası süre	Progresif hastalık varlığı				X^2/p^*
	Var (n=257)		Yok (n=83)		
	n	%	n	%	
0-7 gün					
Evet	57	22,2	17	20,5	0,106/0,745
Hayır	200	77,8	66	79,5	
7-14 gün					
Evet	13	5,1	1	1,2	2,360/0,125
Hayır	244	94,9	82	98,8	
14+ gün					
Evet	8	3,1	6	7,2	2,692/0,101
Hayır	249	96,9	77	92,8	

Hayır			
-------	--	--	--

*ki-kare testi

Hastaların kürler arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması değerlendirildiğinde; progresif hastalığı olanların %22,2'sinin (n=57) 0-7 gün, %5,1'inin (n=13) 7-14 gün, %3,1'inin (n=8) 14+ gün kürler arası süre olduğu, progresif hastalığı olmayanların %20,5'inin (n=17) 0-7 gün, %1,2'inin (n=1) 7-14 gün, %7,2'sinin (n=6) 14+ gün kürler arası sürenin olduğu belirlenmiş olup; kürler arası sürenin tüm grupları ile progresif hastalık durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 25: Hodgkin lenfoma hastalarının kürler arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırılması (n = 144)

Kürlerarası süre	Progresif hastalık varlığı				X ² /p*
	Var (n=118)		Yok (n=26)		
	n	%	n	%	
0-7 gün					
Evet	39	33,1	10	38,5	0,278/0,598
Hayır	79	66,9	16	61,5	
7-14 gün					
Evet	11	9,3	0	0,0	2,624/0,105
Hayır	107	90,7	26	100,0	
14+ gün					
Evet	5	4,2	1	3,8	0,008/0,928
Hayır	113	95,8	25	96,2	

*ki-kare testi

Hodgkin lenfoma hastalarının kürler arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması değerlendirildiğinde; progresif hastalığı olanların %33,1'inin (n=39) 0-7 gün, %9,3'ünün (n=11) 7-14 gün, %4,2'sinin (n=5) 14+ gün kürler arası

süresinin olduğu, progresif hastalığı olmayanların %38,5'inin (n=10) 0-7 gün, hiçbir olgunun (n=0) 7-14 gün, %3,8'inin (n=1) 14+ gün kürler arası süresinin olduğu belirlenmiş olup; kürler arası sürenin tüm grupları ile progresif hastalık durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 26: B hücreli lenfoma hastalarının hayatta kalma süresi ile kürler arası sürenin karşılaştırılması ($n = 183$)

Hayatta kalma süresi	Kürler arası süre														
	0-7 gün				p*	7-14 gün				p*	14+ gün				p*
	Evet		Hayır			Evet		Hayır			Evet		Hayır		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
İlk 6 ay															
Var	25	100,0	152	96,2		2	66,7 ^a	175	97,2 ^b		6	85,7	171	97,2	
Yok	0	0,0	6	3,8	0,322	1	33,3 ^a	5	2,8 ^b	0,003	1	14,3	5	2,8	0,095
İlk 12 ay															
Var	24	96,0	143	90,5		2	66,7	165	91,7		6	85,7	161	91,5	
Yok	1	4,0	15	9,5	0,366	1	33,3	15	8,3	0,128	1	14,3	15	8,5	0,597
İlk 24 ay															
Var	21	91,3	116	84,7		2	66,7	135	86,0		5	71,4	132	86,3	
Yok	2	8,7	21	15,3	0,401	1	33,3	22	14,0	0,345	2	28,6	21	13,7	0,274
İlk 60 ay															
Var	13	76,5	75	70,1		1	33,3	87	71,9		2	28,6 ^a	86	73,5 ^b	
Yok	4	23,5	32	29,9	0,591	2	66,7	34	28,1	0,146	5	71,4 ^a	31	26,5 ^b	0,011

*ki-kare testi kullanılmıştır, a-b: aynı değişken içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

B hücreli lenfoma hastalarının hayatta kalma süresi ile kürler arası sürelerinin karşılaştırması değerlendirildiğinde; kürler arası süre 0-7 gün olanların tamamının (n=25) ilk 6 ay, %96,0'sının (n=24) ilk 12 ay, %91,3'ünün (n=21) ilk 24 ay, %76,5'inin (n=13) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; kürler arası 0-7 gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Kürler arası süre 7-14 gün olanların %66,7'sinin (n=2) ilk 6 ay, %66,7'sinin (n=2) ilk 12 ay, %66,7'sinin (n=2) ilk 24 ay, %33,3'ünün (n=1) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; kürler arası sürenin 7-14 gün olma durumu ile ilk 6 ay hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$); ancak ilk 12 ay,

ilk 24 ay ve ilk 60 ay hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Kürler arası süre 14+ gün olanların %85,7'sinin ($n=6$) ilk 6 ay, %85,7'sinin ($n=6$) ilk 12 ay, %71,4'ünün ($n=5$) ilk 24 ay, %28,6'sının ($n=2$) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; kürler arası sürenin 14+ gün olma durumu ile ilk 60 ay hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$); ancak ilk 6 ay, ilk 12 ay ve ilk 24 ay hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Tablo 26).

Tablo 27: B hücreli lenfoma hastalarının hayatta kalma süresi ile tanı tedavi süresinin karşılaştırması ($n = 183$)

Hayatta kalma süresi	Tanı tedavi arası süre														
	0-10 gün				p	10-20 gün				p	20+ gün				
	Evet		Hayır			Evet		Hayır			Evet		Hayır		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p		
İlk 6 ay															
Var	58	98,3	119	96,0		57	98,3	120	96,0		65	94,2	112	98,2	
Yok	1	1,7	5	4,0	0,407	1	1,7	5	4,0	0,421	4	5,8	2	1,8	0,137
İlk 12 ay															
Var	56	94,9	111	89,5		50	86,2	117	93,6		64	92,8	103	90,4	
Yok	3	5,1	13	10,5	0,227	8	13,8	8	6,4	0,099	5	7,2	11	9,6	0,577
İlk 24 ay															
Var	44	84,6	93	86,1		40	81,6	97	87,4		54	88,5	83	83,8	
Yok	8	15,4	15	13,9	0,801	9	18,4	14	12,6	0,339	7	11,5	16	16,2	0,412
İlk 60 ay															
Var	26	70,3	62	71,3		27	67,5	61	72,6		36	73,5	52	69,3	
Yok	11	29,7	25	28,7	0,911	13	32,5	23	27,4	0,557	13	26,5	23	30,7	0,620

ki-kare testi kullanılmıştır

B hücreli lenfoma hastalarının hayatta kalma süresi ile tanı tedavi arası sürelerinin karşılaştırmasında; tanı tedavi arası süre 0-10 gün olanların %98,3'ünün ($n=58$) ilk 6 ay, %94,9'unun ($n=56$) ilk 12 ay, %84,6'sının ($n=44$) ilk 24 ay, %70,3'ünün ($n=26$) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; tanı tedavi arası sürenin 0-10 gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Tanı tedavi arası süre 10-20 gün olanların %98,3'ünün ($n=57$) ilk 6 ay, %86,2'sinin ($n=50$) ilk 12 ay, %81,6'sının ($n=40$) ilk 24

ay, %67,5'inin (n=27) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; tanı tedavi arası süre 10-20 gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Tanı tedavi arası süre 20+ gün olanların %94,2'sinin (n=65) ilk 6 ay, %92,8'inin (n=64) ilk 12 ay, %88,5'inin (n=54) ilk 24 ay, %73,5'inin (n=36) ilk 60 ay hayatta kaldığı belirlenmiş olup; tanı tedavi arası sürenin 20+ gün olma durumu ile hayatta kalma süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Tablo 27).

Tablo 28: B hücreli lenfoma hastalarının tanı tedavi arası süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler	1	2	3	4	5	6
Tanı tedavi arası süresi (1)	-	$r=-0,381$ $p=0,000$	$r=-0,213$ $p=0,004$	$r=0,027$ $p=0,720$	$r=0,245$ $p=0,001$	$r=-0,014$ $p=0,846$
LDH (2)		-	$r=0,390$ $p=0,000$	$r=0,022$ $p=0,763$	$r=-0,350$ $p=0,000$	$r=-0,028$ $p=0,708$
Beta 2 Mikroglobulin (3)			-	$r=0,091$ $p=0,222$	$r=-0,591$ $p=0,000$	$r=0,220$ $p=0,003$
Sedim (4)				-	$r=-0,408$ $p=0,000$	$r=0,092$ $p=0,213$
Albümin (5)					-	$r=-0,265$ $p=0,000$
Komorbidite sayısı (6)						-

Spearman korelasyon analizi

B hücreli lenfoma hastalarında değerlendirilen bazı değişkenlerin tanı tedavi arası süre ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik yapılan istatistiksel analize göre; çoğunlukla değişkenlerin birbiriyle negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki oluşturduğu belirlenmiştir. En yüksek ilişkinin beta 2 mikroglobulin ile albümin arasında ($r=-0,591$, $p<0,05$) olduğu belirlenmiş olup; negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki saptanmıştır. En düşük ilişkinin ise tanı tedavi arası süre ile komorbidite sayısı arasında ($r=-0,014$, $p>0,05$) olduğu belirlenmiş olup; negatif yönlü çok zayıf düzeyde, anlamsız bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda tanı

tedavi süresi arttıkça LDH değerinin azaldığı; tanı tedavi süresi arttıkça beta 2 mikroglobulin düzeyinin azaldığı; tanı tedavi süresi arttıkça albümin düzeyinin arttığı söylenebilir (Tablo 28).

Tablo 29: B hücreli lenfoma hastalarının kürler arası gecikme süresi ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler	1	2	3	4	5	6
Kürler arası gecikme süresi (1)	-	$r=-0,028$ $p=0,708$	$r=0,220$ $p=0,003$	$r=0,092$ $p=0,213$	$r=-0,265$ $p=0,000$	$r=-0,090$ $p=0,621$
LDH (2)		-	$r=0,390$ $p=0,000$	$r=0,022$ $p=0,763$	$r=-0,350$ $p=0,000$	$r=-0,028$ $p=0,708$
Beta 2 Mikroglobulin (3)			-	$r=0,091$ $p=0,222$	$r=-0,591$ $p=0,000$	$r=0,220$ $p=0,003$
Sedim (4)				-	$r=-0,408$ $p=0,000$	$r=0,092$ $p=0,213$
Albümin (5)					-	$r=-0,265$ $p=0,000$
Komorbidite sayısı (6)						-

Spearman korelasyon analizi

B hücreli lenfoma hastalarında değerlendirilen bazı değişkenlerin kürler arası gecikme süresi ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik yapılan istatistiksel analize göre; çoğunlukla değişkenlerin birbiriyle negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki oluşturduğu belirlenmiştir. En yüksek ilişkinin beta 2 mikroglobulin ile albümin arasında ($r=-0,591$, $p<0,05$) olduğu belirlenmiş olup; negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki saptanmıştır. En düşük ilişkinin ise LDH ile sedim arasında ($r=0,022$, $p>0,05$) olduğu belirlenmiş olup; pozitif yönlü çok zayıf düzeyde, anlamsız bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda kürler arası gecikme süresi arttıkça beta 2 mikroglobulin değerinin arttığı; kürler arası gecikme süresi arttıkça albümin düzeyinin azaldığı söylenebilir (Tablo 29).

Tablo 30: B hücreli lenfoma hastalarının tanı tedavi arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması ($n = 183$)

Tanı tedavi arası süre	Progresif hastalık varlığı				X^2/p^*
	Var (n=134)		Yok (n=49)		
	n	%	n	%	
0-10 gün					
Evet	44	32,8	15	30,6	0,081/0,776
Hayır	90	67,2	34	69,4	
10-20 gün					
Evet	40	29,9	18	36,7	0,785/0,375
Hayır	94	70,1	31	63,3	
20+ gün					
Evet	52	38,8	17	34,7	0,258/0,611
Hayır	82	61,2	32	65,3	

*ki-kare testi

B hücreli lenfoma hastalarının tanı tedavi arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırmasında; progresif hastalığı olanların %32,8'inin ($n=44$) 0-10 gün, %29,9'unun ($n=40$) 10-20 gün, %38,8'inin ($n=52$) 20+ gün tanı tedavi arası süresi olduğu, progresif hastalığı olmayanların %30,6'sının ($n=15$) 0-10 gün, %36,7'sinin ($n=18$) 10-20 gün, %34,7'sinin ($n=17$) 20+ gün tanı tedavi arası sürenin olduğu belirlenmiş olup; tanı tedavi arası sürenin tüm grupları ile progresif hastalık durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 30).

Tablo 31: B hücreli lenfoma hastalarının kürler arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırması ($n = 183$)

Kürler arası süre	Progresif hastalık varlığı				X^2/p^*
	Var (n=134)		Yok (n=49)		
	n	%	n	%	

0-7 gün					
Evet	18	13,4	7	14,3	0,022/0,882
Hayır	116	86,6	42	85,7	
7-14 gün					
Evet	2	1,5	1	2,0	0,067/0,796
Hayır	132	98,5	48	98,0	
14+ gün					
Evet	3	2,2	4	8,2	3,423/0,064
Hayır	131	97,8	45	91,8	

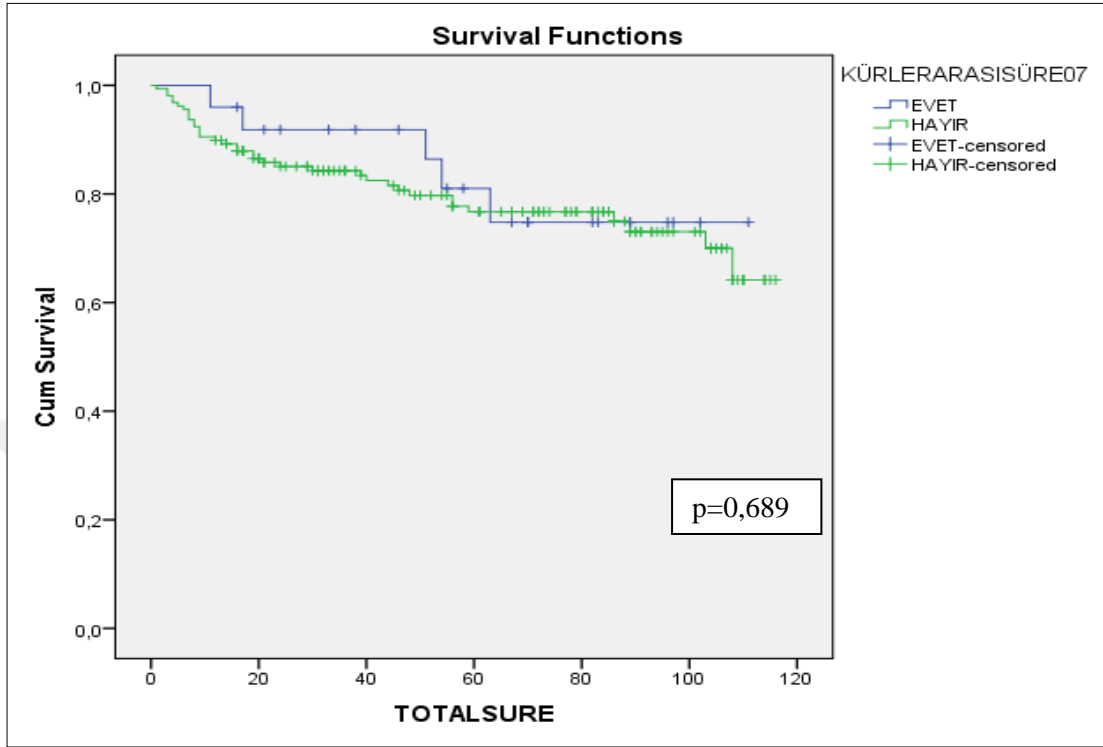
*ki-kare testi

B hücreli lenfoma hastalarının kürler arası süre ile progresif hastalık varlığının karşılaştırmasında; progresif hastalığı olanların %13,4'ünün (n=18) 0-7 gün, %1,5'inin (n=2) 7-14 gün, %2,2'sinin (n=3) 14+ gün kürler arası süre olduğu, progresif hastalığı olmayanların %14,3'ünün (n=7) 0-7 gün, %2,0'sinin (n=1) 7-14 gün, %8,2'sinin (n=4) 14+ gün kürler arası sürenin olduğu belirlenmiş olup; kürler arası sürenin tüm grupları ile progresif hastalık durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 31).

Tablo 32: B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 0-7 gün olma durumu ile karşılaştırılması

Kürler arası süre (0-7 gün)	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	93,765	6,847	80,346	107,185	0,689*
Hayır	92,549	3,417	85,851	99,246	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 13: B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile kürler arası sürenin 0-7 gün olma durumunun sağkalım analizi

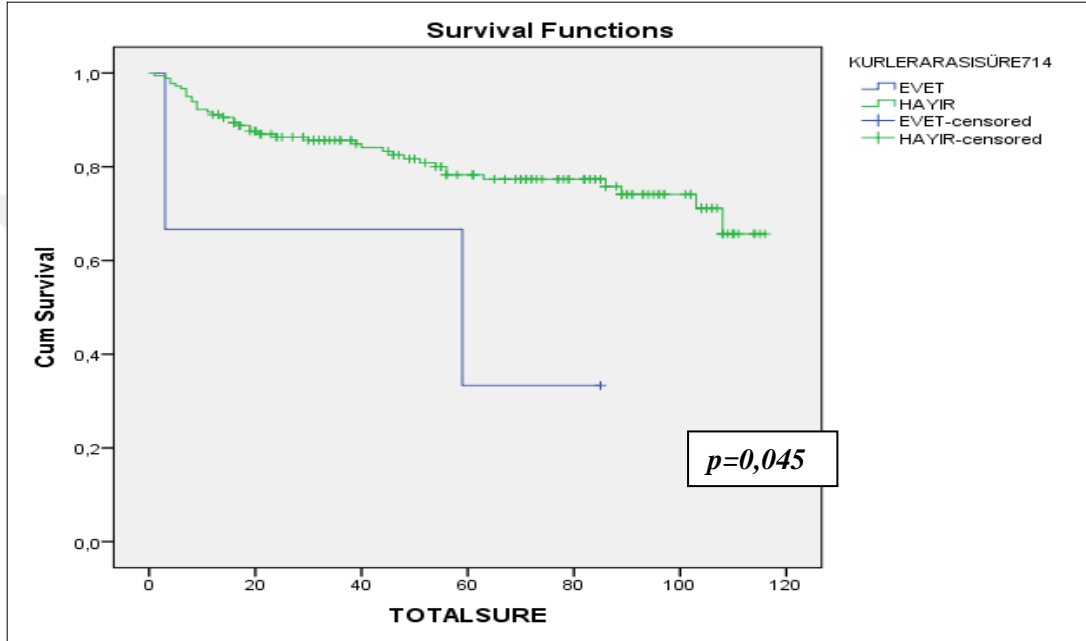
B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile kürler arası süresinin 0-7 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 13'te yer almaktadır. Kürler arası süresi 0-7 gün olan hastaların total süre ortalaması $93,765 \pm 6,847$ gün olup; güven aralığı 80,346 ile 107,185 arasında olduğu belirlenmiş, kürler arası süresi 0-7 gün olmayanların total süre ortalaması $92,549 \pm 3,417$ gün olup; güven aralığı 85,851 ile 99,246 arasında olduğu saptanmıştır. Kürler arası süresi 0-7 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,689$) ($p>0,05$) (Grafik 13) (Tablo 32).

Tablo 33: B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 7-14 gün olma durumu ile karşılaştırılması

Kürler arası süre (7-14 gün)	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	

Evet	49,000	19,754	10,282	87,718	0,045*
Hayır	93,830	3,120	87,716	99,945	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



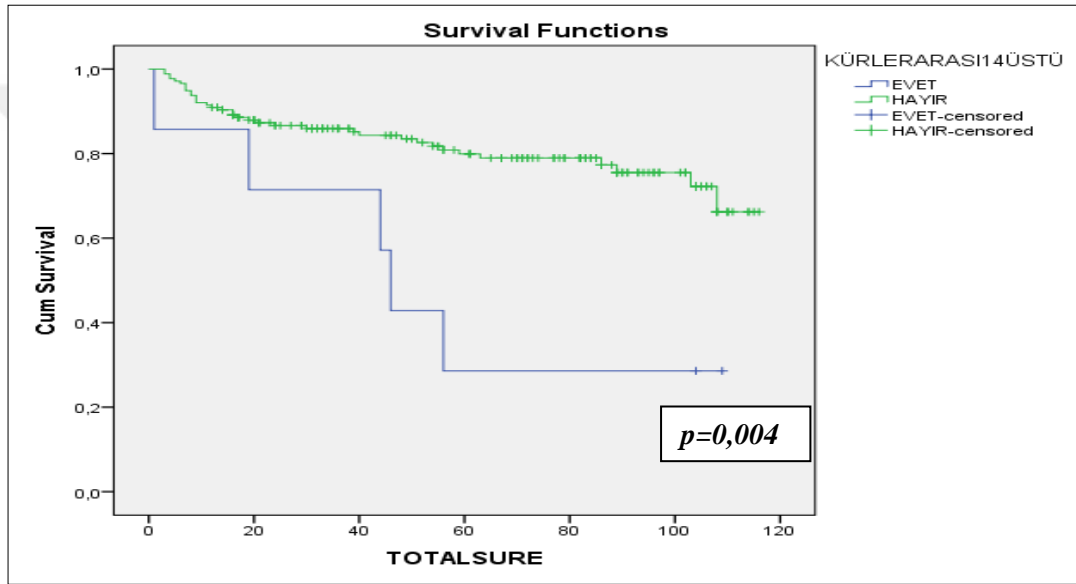
Grafik 14: B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile kürler arası sürenin 7-14 gün olma durumunun sağkalım analizi

B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile kürler arası süresinin 7-14 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 14'te yer almaktadır. Kürler arası süresi 7-14 gün olan hastaların total süre ortalaması $49,000 \pm 19,754$ gün olup; güven aralığı 10,282 ile 87,718 arasında olduğu belirlenmiş, kürler arası süresi 7-14 gün olmayanların total süre ortalaması $93,830 \pm 3,120$ gün olup; güven aralığı 87,716 ile 99,945 arasında olduğu saptanmıştır. Kürler arası süresi 7-14 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturduğu belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,045$) ($p < 0,05$) (Grafik 14) (Tablo 33).

Tablo 34: B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve kürler arası süresinin 14+ gün olma durumu ile karşılaştırılması

Kürler arası süre 14+	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	54,857	14,461	26,514	83,201	0,004*
Hayır	94,939	3,107	88,850	101,028	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



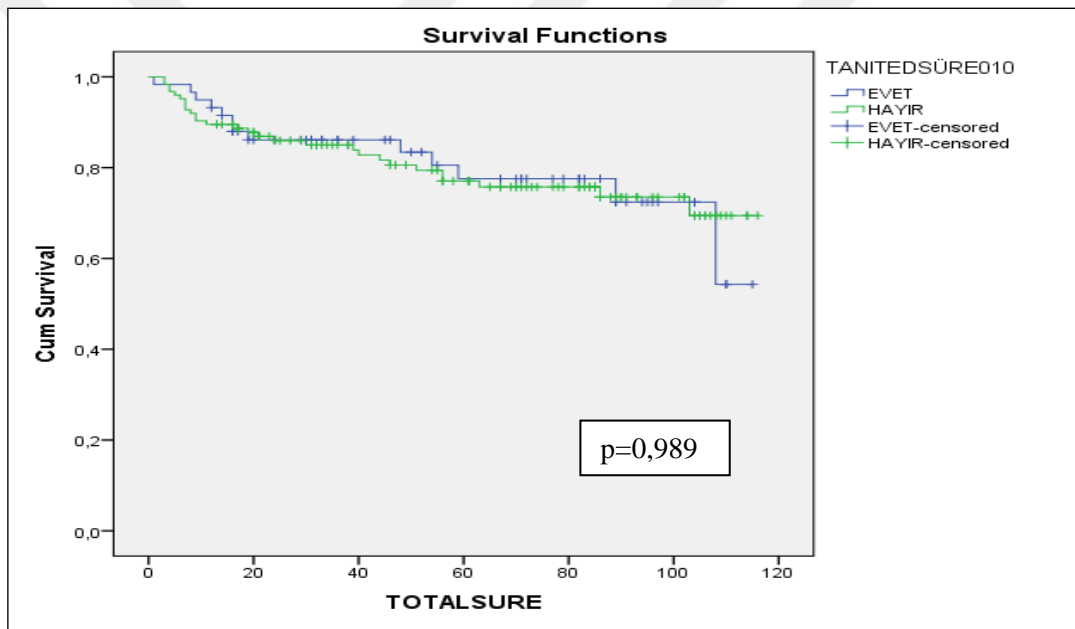
Grafik 15: B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile kürler arası sürenin 14+ gün olma durumunun sağkalım analizi

B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile kürler arası süresinin 14+ gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 15'te yer almaktadır. Kürler arası süresi 14+ gün olan hastaların total süre ortalaması $54,857 \pm 14,461$ gün olup; güven aralığı 26,514 ile 83,201 arasında olduğu belirlenmiş, kürler arası süresi 14+ gün olmayanların total süre ortalaması $94,939 \pm 3,107$ gün olup; güven aralığı 88,850 ile 101,028 arasında olduğu saptanmıştır. Kürler arası süresi 14+ gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturduğu belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,004$) ($p < 0,05$) (Grafik 15) (Tablo 34).

Tablo 35: B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 0-10 gün olma durumu ile karşılaştırılması

Tanı tedavi süresi 0-10 gün	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	92,849	5,332	82,399	103,299	0,989*
Hayır	92,952	3,820	85,464	100,439	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 16: B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile tanı tedavi arası süresinin 0-10 gün olma durumunun sağkalım analizi

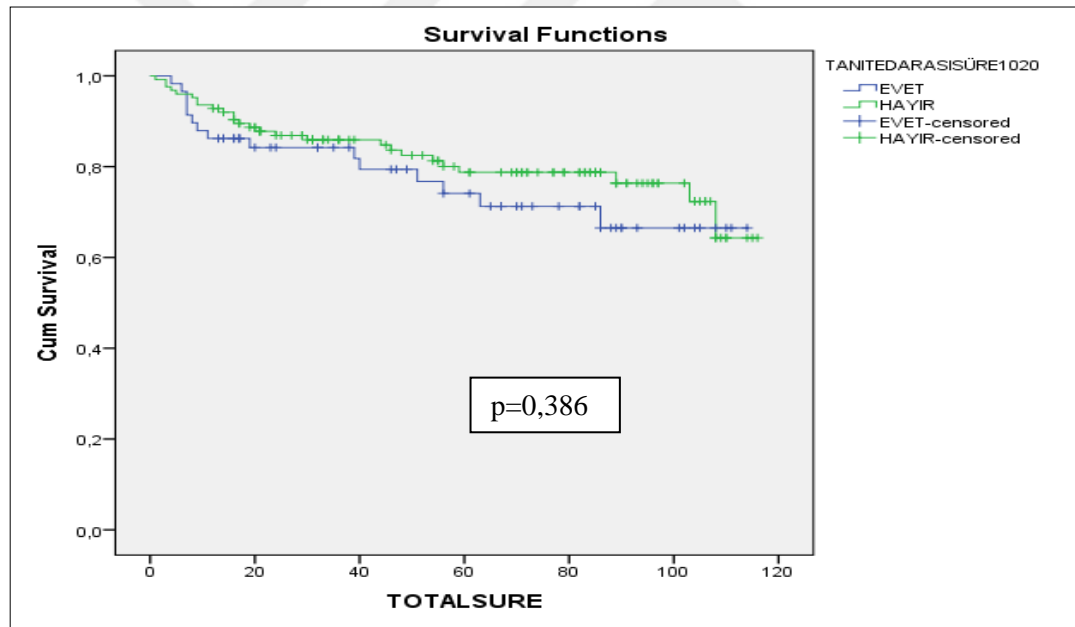
B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile tanı tedavi arası süresinin 0-10 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 16'da yer almaktadır. Tanı tedavi arası süresi 0-10 gün olan hastaların total süre ortalaması $92,849 \pm 5,332$ gün olup; güven aralığı 82,399 ile 103,299 arasında olduğu belirlenmiş, tanı tedavi arası süre 0-10 gün olmayanların total süre ortalaması $92,952 \pm 3,820$ gün olup; güven aralığı 85,464 ile 100,439 arasında olduğu saptanmıştır. Tanı tedavi arası süresi 0-10 gün olanlarda

total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,989$) ($p>0,05$) (Grafik 16) (Tablo 35).

Tablo 36: B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 10-20 gün olma durumu ile karşılaştırılması

Tanı tedavi süresi 10-20 gün	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	87,818	5,767	76,516	99,121	0,386*
Hayır	95,022	3,641	87,886	102,158	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 17: B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile tanı tedavi arası sürenin 10-20 gün olma durumunun sağkalım analizi

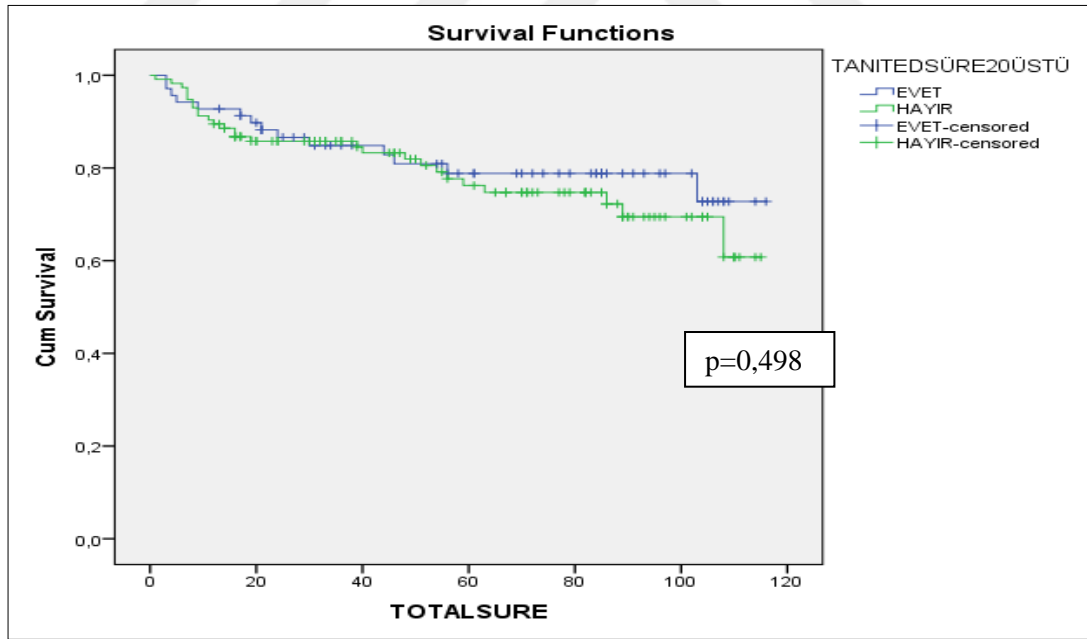
B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile tanı tedavi arası süresinin 10-20 gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 17'de yer almaktadır. Tanı tedavi arası süresi 10-20 gün olan hastaların total süre ortalaması $87,818 \pm 5,767$ gün olup; güven aralığı 76,516 ile 99,121 arasında olduğu belirlenmiş, tanı tedavi arası süre 10-20

gün olmayanların total süre ortalaması $95,022 \pm 3,641$ gün olup; güven aralığı 87,886 ile 102,158 arasında olduğu saptanmıştır. Tanı tedavi arası süresi 10-20 gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,386$) ($p>0,05$) (Grafik 17) (Tablo 36).

Tablo 37: B hücreli lenfoma hastalarında exitus olma durumunun total süre ve tanı tedavi süresinin 20+ gün olma durumu ile karşılaştırılması

Tanı tedavi süresi 20+	Mean (\bar{X})	SS	%95 CI		p
			Lower	Upper	
Evet	95,712	4,871	86,164	105,259	0,498*
Hayır	90,977	3,991	83,155	98,799	

*Log Rank (Mantel-Cox) değeri



Grafik 18: B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile tanı tedavi arası sürenin 20+ gün olma durumunun sağkalım analizi

B hücreli lenfoma hastalarında total süre ile tanı tedavi arası süresinin 20+ gün olma durumunun sağkalım analizi Grafik 18’de yer almaktadır. Tanı tedavi arası süresi 20+ gün olan hastaların total süre ortalaması $95,712 \pm 4,871$ gün olup; güven aralığı 86,164 ile 105,259 arasında olduğu belirlenmiş, tanı tedavi arası süre 20+ gün olmayanların total süre ortalaması $90,977 \pm 3,991$ gün olup; güven aralığı 83,155 ile 98,799 arasında olduğu saptanmıştır. Tanı tedavi arası süresi 20+ gün olanlarda total sürenin sağkalım üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,498$) ($p>0,05$) (Grafik 18) (Tablo 37).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda tanı tedavi arası süre ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. Tüm hastalar incelendiğinde kürler arası sürenin 14 günü geçmesinin mortaliteye anlamlı etkisi saptandı. Hodgkin lenfoma grubunda değerlendirilince bu etki saptanmadı. Fakat B hücreli lenfomalarda kürler arası gecikmenin 7 günden itibaren süre uzaması ile birlikte istatistiksel anlamlılığın arttığı ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu görüldü.

Çalışmamızda kanser tedavisi alan hastaların kemoterapi siklusları arasındaki süre ve tanı tedavi arası sürenin uzamasının mortalite ve nüks üzerine etkisi retrospektif olarak incelendi. Yeni tanı alan 340 lenfoma hastası çalışmaya dahil edildi. 6 ay, 12 ay, 24 ay ve 60 aylık periyotlarla ve toplam süreleri ile tanı tedavi arası süre ve kürler arası süre karşılaştırıldı. İlk değerlendirme kısmına tüm lenfoma hastaları dahil edildi. Daha sonra Hodgkin lenfoma ve B hücreli lenfoma olgu sayıları alt grup analizi için yeterli olunca aynı parametrelerle tekrar değerlendirildi. T hücreli lenfoma ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma olguları sayıca az olduğu için alt grup analizine dahil edilmedi. İki grubun ayrı değerlendirilmesi çeşitli faktörlere bağlanabilir. Öncelikle gruplar arası tarafımızca yapılan değerlendirmede tanı yaşı, exitus varlığı, evre, bulky hastalık varlığı, progresyon varlığı, komorbidite durumu ve kürler arası gecikme süresi değişkenleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı. Cinsiyet, semptom, ECOG durumları ile arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Durumun nedenlerinden bahsedecek olursak; diferansiyasyonları farklı, tedavileri farklı, tanı yaş aralıkları farklı, mortalite oranları farklı ve yaşla paralel eklenebilecek komorbiditelerin etkisi ayrıdır [25, 26, 72, 255, 256]. Örneklemin özellikleri epidemiyolojik çalışmalarda gösterilen tanı yaşı, cinsiyet ve exitus oranlarıyla benzerlikler içermektedir [303, 304].

Çalışmamızda ortak grupta ilk 6 ay sağkalım ile kürler arası sürenin 14 gün ve 7-14 gün arası olması ile 14 gün üstü olması durumunda mortalite ile istatistiksel

açından anlamlı ilişki saptandı. 6 aylık mortalite ile tanı tedavi arası süre arasında ilişki bulunamadı. 12 ve 24 aylık mortalitede ise istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. 60 aylık mortalitede ise 6 aylık mortalitede olduğu gibi kürler arası sürenin 14 gün üstü olması durumunda istatistiksel açıdan anlamlı mortalite artışı saptandı. Tanı tedavi arası sürede anlamlı ilişki saptanmadı. Progresif hastalık ile tanı tedavi arası süre ve kürler arası gecikme arasından istatistiksel ilişki saptanmadı. Fakat Kaplan-Meier yöntemi ile tüm süreçteki mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde; kürler arası süre 0-7 gün ile 14 gün ve 7-14 gün arası gecikme olma durumları ile mortalite ilişkisi saptanmadı. Kürler arası süre 14 gün üstü olduğu durumda ise Kaplan-Meier analizinde mortalite ile ilişkili bulundu. Ek olarak tanı tedavi arası süre ile LDH, beta 2 mikroglobulin, sedimentasyon, albumin ve komorbidite sayısı arası ilişki alt gruplara ayırmadan veya dikotoma dönüştürülmeden Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tanı tedavi arası süre ile LDH ve albumin arasında korelasyon saptandı. LDH düzeyi arttıkça tanı ile tedavi arası sürede de düşük düzey negatif anlamlı artış saptandı. Albüminde ise albumin miktarı arttıkça tanı tedavi arası sürenin artmasına düşük düzeyde katkıda bulunduğu saptandı. Aynı durum kürler arası süre uzaması için bakılınca sonuç benzer çıktı. Beta 2 mikroglobulin ile orta düzey pozitif korelasyon, albumin ile ise düşük düzey negatif korelasyon saptandı.

Çalışmamızda Hodgkin lenfoma grubunda kürler arası sürede gecikme incelendiğinde; 7-14 gün arası gecikme 6. ay, 12. ay, 24. ay ve 60. ayda istatistiksel açıdan mortalite artışı açısından anlamlı saptandı. Fakat grubun sayısı az olup ay süresi uzadıkça istatistiksel anlamlılık azaldı. Bu durumu Tip 2 hata kabul ettik. Bu durum yanlışlığa yol açmış olabilir. Tanı tedavi arası süre ile 6. ay, 12. ay, 24. ay ve 60. aydaki mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Progresif hastalık ile tanı tedavi gecikmesi veya kürler arası sürenin uzaması arasında ilişki izlenmedi. Kaplan-Meier yöntemi ile yapılan değerlendirmede; kürler arası gecikme veya tanı tedavi arası sürenin mortaliteye etkisi saptanmadı. Ek olarak tanı tedavi arası süre ile LDH, beta 2 mikroglobulin, sedimentasyon, albumin ve komorbidite sayısı arası ilişki alt gruplara ayırmadan veya dikotoma dönüştürülmeden Spearman korelasyon analizi ile

incelendi. Hodgkin lenfoma grubunda beta-2 mikroglobulin artışı ile kürler arası gecikme süresi arasında orta düzeyde pozitif ilişki ve albumin ile kürler arası gecikme süresi arasında düşük düzey negatif ilişki saptandı. Albümin düzeyi aynı zamanda Hasenclever (IPS) skorunun da bir parametresi olup prognoz tahmininde kullanılmaktadır. Bu çalışmada da kürler arası gecikmeyi etkileyen bir faktör olabileceği gösterildi. Ek olarak tanı tedavi arası süre artışıyla albumin düzeyi arasında düşük düzey pozitif korelasyon bulunmakta olup; tanı anındaki hastalık ciddiyetinin dolaylı göstergesi olabilir [305]. Beta-2 mikroglobulin ile kürler arası gecikme arasındaki orta düzey korelasyon da yapılan diğer prognoz çalışmalarıyla paralellik gösterdi [222, 306].

Çalışmamızda B hücreli lenfoma grubunda 60. ay hayatta kalma ile kürler arası 14 gün üstü gecikme ve 6. ay hayatta kalma ile 7-14 gün arası gecikme arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Fakat örneklem boyutunun küçük kalması yanlılığa neden olmuş olabilir. Diğer tanı tedavi arası süre ve kürler arası gecikme karşılaştırmalarında istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Progresif hastalık ile tanı tedavi gecikmesi veya kürler arası sürenin uzaması arasında ilişki izlenmedi. Kaplan-Meier analizinde kürler arası gecikmenin 7-14 gün arası olması ve kürler arası gecikmenin 14 gün üstü olmasının sağkalım üstüne olumsuz etkisi gösterildi. Örneklem boyutu relatif olarak küçük olsa da ardışık iki parametrede istatistiksel anlamlılığında süre artışıyla artması göz önünde bulundurulunca anlamlı olarak değerlendirildi. Ek olarak tanı tedavi arası süre ile LDH, beta 2 mikroglobulin, sedimentasyon, albumin ve komorbidite sayısı arası ilişki alt gruplara ayırmadan veya dikotoma dönüştürülmeden Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tanı tedavi arası süre mortalite üzerine etkili bulunmadı. Tanı tedavi arasında gecikme ile LDH arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. Beta 2 mikroglobulin ile ise düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı. Albüminle ise diğer iki gruptan farklı olarak düşük düzey pozitif korelasyon saptandı. Bu duruma B hücreli lenfomaların daha agresif seyirli olup; LDH ve beta 2 mikroglobulini yüksek olanların daha kötü seyirli olabileceği için daha hızlı tedaviye başlanması etkili olabilir [9]. Albuminde ise tanı

tedavi arası süre arttıkça albumin düzeyi de düşük düzey korelasyonla artış trendi göstermiştir. Bu durum da sistemik inflamasyonun, tanı tedavi arası sürenin uzun olduğu hastalarda daha düşük olması ile ilişkilendirilebilir [307]. Kürler arası gecikme sürelerinin ilişkisi değerlendirilince beta 2 mikroglobulin ve albumin ile ilişki saptandı. Beta 2 mikroglobulin artışı ile kür gecikmesi arasında düşük düzey pozitif korelasyon saptandı. Albümin ile ise düşük düzey negatif korelasyon izlendi.

Çalışmamızı tüm lenfomalar için değerlendirirsek; tanı tedavi arası süre ile mortalite arası ilişki saptamadık. Yapılan çalışmalarda <22 gün, 4 hafta ve 8 hafta aralıkları kullanılmış olup özellikle solid organ malignitelerinde 8 hafta üstü süre ile mortalite arasında belirgin bir ilişki vardır [3, 308, 309]. Fakat lenfomalarda bu sonuçlar çelişkilidir. Hodgkin lenfomada yapılan çalışmalarda tanı tedavi arası süre ile mortalite arasında anlamlı fark saptanmamıştır [10, 15]. Yavaş seyirli lenfomalar ve agresif lenfomalar açısından değerlendirecek olursak; ikisinin birden aynı grupta olması durumunda indolent lenfomalara tedavinin geç başlanma durumu ve tedavisiz izlem imkanı olması nedeniyle grupta ileri dönem mortaliteyi etkileyebilir [2, 310]. Bu nedenle çalışmamızda indolent B hücreli lenfomalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca agresif lenfomalarda erken tedaviye başlanma zorunluluğu veya aciliyeti de tanı tedavi süresi ile mortalite arasındaki ilişkide çelişkiye neden olabilir [9]. Çalışmamızda bunu engellemek için lenfomaları yüksek evre B hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma grubunda tekrar inceledik. Yine de B hücreli lenfomada tanı tedavi arası sürede çok erken tedavi başlanmasında mortalite ile bazı çalışmalarda ilişkilendirilmiştir [14].

Yapılan başka çalışmalarda bu süre genellikle 4 veya 8 hafta olarak seçilmiş olsa da çalışmamıza dahil edilen hastaların %95,9'u 8 haftanın altında tanı süresine sahip olduğu için 10 günlük gruplara böldük. Ayrıca yapılan Kaplan-Meier analizinde de mortaliteye etkisi saptanmadı [311]. Kürler arası gecikme durumunda da hastaların %91,2'si 7 gün ve altı süre gecikme yaşamıştır. Bu iki durum, diğer

zaman aralıklarındaki örneklem boyutunun azalmasına ve istatistiksel sonuçların çelişkili çıkmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın güçlü yanlarından bahsedecek olursak; çalışma hastalarımız komorbiditeleri az olan bir gruptu. Grubun tanımlayıcı analizlerinin sonuçları genel sağkalım ile uyumaktadır. Yatarak ve ayaktan tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu şekilde genel durum ve performans durumuna göre gelişebilecek olası mortalite farklılıklarının önüne geçilmiş oldu. Toplam hasta sayısı bakımından daha önce yapılan tanı tedavi arası sürenin etkisinin incelendiği çalışmalara yakın sayılarda hasta ile yapıldı [8]. Daha önce genel kanser tanıları üstünden yapılan risk tahminine yönelik çalışma olsa da tarafımızca yapılan mevcut çalışma lenfoma hastalarında kürler arası gecikmenin mortaliteye etkisi inceleyen ilk çalışmadır [312].

Çalışmamızın zayıf yanlarından bahsedecek olursak; hastaların ECOG skorları genellikle 0 veya 1 olup; takibimizde daha yüksek ECOG skoruna sahip hastalar bulunmamaktaydı. Bu durum tanı tedavi arası süre ve kürler arası gecikmenin progresyon ve sağkalıma etkisini değiştirme potansiyeline sahiptir. Çalışmamızda hastaların komorbiditelerini kaydettik; fakat komorbiditelerin hastaların tanı anındaki durumları üstüne etkisini ve tanı konulduktan sonra gelişen komorbiditeleri çalışmaya dahil etmedik. Ayrıca komorbiditeleri için kullanmaları gereken ilaç sayısı, polifarmasi durumu, 65 yaş üstü hastaların kırılma durumu ve ilaç etkileşimlerinde kapsam dışı tutuldu. Örneklem boyutu T hücreli lenfomalar ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma için yetersiz olduğundan bu iki grubun analizleri yapılamadı. B hücreli lenfomalar içinde benzer durum kısmen geçerli olup; agresif lenfoma alt gruplarına ayırım yapılamadı. Tüm B hücreli lenfomalar tek bir grupta toplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinin tarafımızda patoloji sonucu ve tanı raporu bulunsa da hastaların sadece bir kısmının sitogenetik analizi mevcuttu. Tüm hastaların sitogenetik analizi mevcut olsa ve sitogenetik analize göre risk hesaplaması yapıp tanı anındaki evreden bağımsız sınıflama yapılsa; istatistiksel sonuçlarda farklılık çıkma olasılığı mevcuttur [313]. Tanı

tedavi arası sürede gecikme nedenleri retrospektif çalışma olması ve 8 yıllık periyodu kapsamaması nedeniyle yapılamadı. Kürler arası gecikme durumu değerlendirildiğinde; gecikme yaşanan hastaların önemli bir kısmında gecikme nedeni bilinmemektedir. Arada COVID 19 pandemisi olması da göz önünde bulundurulunca; gecikmelere neden olan bilinmeyen nedenlerin sağkalıma katkısı veya hastaların uzun dönemli sağkalımına etkisi üzerine değerlendirme yapılamamaktadır. Etik nedenlerden ötürü çalışma retrospektif olarak yapıldı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Lenfomalar en yaygın kanser türlerinden biri olup; solid organ kanserlerinden farklı davranışlar göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda incelediğimiz tanı tedavi arası sürenin mortaliteye etkisi incelendiğinde; negatif ilişki veya daha çok nötral ilişki saptanmıştır. Solid organ malignitelerinde ise birçok farklı çalışma olmasına rağmen meta-analizlerde de gösterildiği gibi süre arttıkça mortalite oranları da artmıştır. Çalışmamızda ayrıca kürler arası sürenin mortaliteye etkisi de incelenmiştir. Bu açıdan literatürde incelendiğinde kanser alanındaki ender çalışmalar arasında yer almaktadır.

Tarafımızca yapılan çalışmada; tanı ile tedavi arasındaki süre örneklemin mortalitesini etkilemedi. İlk kürde yaşanan gecikme durumu incelendiğinde B hücreli lenfomalarda gecikme süresi uzadıkça mortalite artışı saptandı. Buna yönelik tarafımızca yapılan literatür taramasında benzer bir çalışma saptanmadı. Ancak tüm kanserlere yönelik tedavi öncesi çeşitli parametreler kullanılarak kürler arası gecikme riskini tespit etme amacıyla yapılan çalışmalar saptandı [312]. Hodgkin lenfomada ise kürler arası gecikme ile mortalite arasında bir ilişki saptanmadı. Tanı tedavi arası süre ve kürler arası gecikme ile nüks arasında ilişki saptanmadı. Tartışma kısmında da belirttiğimiz gibi; örneklem boyutumuz tanı tedavi arası süreyle ilgili yapılan çalışmalara yakın boyutlardaydı. Fakat hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı veya kronik böbrek hastalığı çalışmalarının örneklemleriyle kıyaslandığında çok küçük kalmakta olup; bireysel faktörler ve bahsi geçen sitogenetik faktörler sonuçları etkileyebilir. Bundan ötürü; çok merkezli bir önceki cümlede bahsedilen çalışmalardaki katılımcı sayılarına yakın sayılarla daha kapsamlı çalışmalar yapıp; gruplar ölçülebilir ve değerlendirilemeyen (örneğin sitogenetik) özelliklerine göre maksimal şekilde homojenize edilerek daha doğru sonuçlara ulaşılmalıdır. Çalışmamız kürler arası sürenin mortalite üstüne etkisini inceleyen lenfoma alanındaki ilk çalışmalardan biri olup; bu açıdan önemlidir. Sonuç olarak, B hücreli

lenfomada tanı tedavi arası sürenin uzaması ile mortalite artışı arasında anlamlı ilişki saptandı.



7. KAYNAKÇA

1. Hoppe, R.T., et al., *Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines*. J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(5): p. 589-97.
2. Olszewski, A.J., T. Ollila, and J.L. Reagan, *Time to treatment is an independent prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphomas*. Br J Haematol, 2018. **181**(4): p. 495-504.
3. Xu, F., et al., *The impact of delayed chemotherapy on its completion and survival outcomes in stage II colon cancer patients*. PLoS One, 2014. **9**(9): p. e107993.
4. Graboyes, E.M., et al., *Association of Treatment Delays With Survival for Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2019. **145**(2): p. 166-177.
5. Neal, R.D., et al., *Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review*. Br J Cancer, 2015. **112** Suppl 1(Suppl 1): p. S92-107.
6. Smith, E.C., A. Ziogas, and H. Anton-Culver, *Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity*. JAMA Surg, 2013. **148**(6): p. 516-23.
7. Hanna, T.P., et al., *Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2020. **371**: p. m4087.
8. Yoshida, M., et al., *Importance of diagnosis-to-treatment interval in newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 2837.
9. Maurer, M.J., et al., *Diagnosis-to-Treatment Interval Is an Important Clinical Factor in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Has Implication for Bias in Clinical Trials*. J Clin Oncol, 2018. **36**(16): p. 1603-1610.
10. Norum, J., *The effect of diagnostic delay in patients with Hodgkin's lymphoma*. Anticancer Res, 1995. **15**(6B): p. 2707-10.
11. Kim, Y.H., et al., *Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome*. Arch Dermatol, 1995. **131**(9): p. 1003-8.
12. Foulc, P., J.M. N'Guyen, and B. Dreno, *Prognostic factors in Sezary syndrome: a study of 28 patients*. Br J Dermatol, 2003. **149**(6): p. 1152-8.
13. Jacobi, N., T.B. Rogers, and B.A. Peterson, *Prognostic factors in follicular lymphoma: a single institution study*. Oncol Rep, 2008. **20**(1): p. 185-93.
14. Phipps, C., et al., *The impact of time from diagnosis to treatment in diffuse large B-cell lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2018. **59**(10): p. 2336-2341.
15. Parikh, R.R., et al., *Impact of delays in definitive treatment on overall survival: a National Cancer Database study of patients with Hodgkin lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2016. **57**(5): p. 1074-82.
16. Sgouros, J., et al., *Impact of Dose Reductions, Delays Between Chemotherapy Cycles, and/or Shorter Courses of Adjuvant Chemotherapy in Stage II and III Colorectal Cancer Patients: a Single-Center Retrospective Study*. J Gastrointest Cancer, 2015. **46**(4): p. 343-9.

17. Singh, N., et al., *Intercycle delays during chemotherapy of non-small cell lung cancer in a health care resource-constrained setting and their effect on overall survival*. J Thorac Oncol, 2010. **5**(2): p. 236-9.
18. Mugnaini, E.N. and N. Ghosh, *Lymphoma*. Prim Care, 2016. **43**(4): p. 661-675.
19. Matasar, M.J. and A.D. Zelenetz, *Overview of lymphoma diagnosis and management*. Radiol Clin North Am, 2008. **46**(2): p. 175-98, vii.
20. Campo, E., et al., *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. Blood, 2011. **117**(19): p. 5019-32.
21. Lenz, G. and L.M. Staudt, *Aggressive lymphomas*. N Engl J Med, 2010. **362**(15): p. 1417-29.
22. Shaffer, A.L., 3rd, R.M. Young, and L.M. Staudt, *Pathogenesis of human B cell lymphomas*. Annu Rev Immunol, 2012. **30**: p. 565-610.
23. Montes-Mojarro, I.A., F. Fend, and L. Quintanilla-Martinez, *EBV and the Pathogenesis of NK/T Cell Lymphoma*. Cancers (Basel), 2021. **13**(6).
24. Howlander N., N.A.M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., et al. . *SEER Cancer Statistics Review*. 2023 30.08.2023]; Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
25. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
26. de Leval, L. and E.S. Jaffe, *Lymphoma Classification*. Cancer J, 2020. **26**(3): p. 176-185.
27. Morton, L.M., et al., *Rationale and Design of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 1-14.
28. Esau, D., *Viral Causes of Lymphoma: The History of Epstein-Barr Virus and Human T-Lymphotropic Virus 1*. Virology (Auckl), 2017. **8**: p. 1178122x17731772.
29. Cerhan, J.R., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 15-25.
30. Vajdic, C.M., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 87-97.
31. Linet, M.S., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 26-40.
32. Slager, S.L., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 41-51.
33. Smedby, K.E., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mantle cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 76-86.

34. Bracci, P.M., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 52-65.
35. Mbulaiteye, S.M., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for sporadic Burkitt lymphoma/leukemia: the Interlymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 106-14.
36. Chihara, D., et al., *New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy*. Expert Rev Anticancer Ther, 2015. **15**(5): p. 531-44.
37. Mbulaiteye, S.M., et al., *Burkitt lymphoma risk in U.S. solid organ transplant recipients*. Am J Hematol, 2013. **88**(4): p. 245-50.
38. Kim, C.J., et al., *Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers*. Leuk Lymphoma, 2013. **54**(8): p. 1691-7.
39. Aschebrook-Kilfoy, B., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 98-105.
40. McGlynn, K.A., et al., *Serum concentrations of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and risk of primary liver cancer*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(14): p. 1005-10.
41. Wang, S.S., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for peripheral T-cell lymphomas: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014. **2014**(48): p. 66-75.
42. Geyer, S.M., et al., *Smoking, alcohol use, obesity, and overall survival from non-Hodgkin lymphoma: a population-based study*. Cancer, 2010. **116**(12): p. 2993-3000.
43. Kricheldorf, J., et al., *Breast Implant-Associated Lymphoma*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(38): p. 628-635.
44. Doren, E.L., et al., *U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma*. Plast Reconstr Surg, 2017. **139**(5): p. 1042-1050.
45. Kelly, J.L., et al., *Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and risk of non-Hodgkin lymphoma*. Cancer Causes Control, 2012. **23**(7): p. 1017-29.
46. Lu, D., J. Chen, and J. Jin, *Vitamin D status and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis*. Cancer Causes Control, 2014. **25**(11): p. 1553-63.
47. Tretli, S., et al., *Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study*. Cancer Causes Control, 2012. **23**(2): p. 363-70.
48. Robsahm, T.E., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels predict cancer survival: a prospective cohort with measurements prior to and at the time of cancer diagnosis*. Clin Epidemiol, 2019. **11**: p. 695-705.
49. Bohlius, J., et al., *Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study*. Antivir Ther, 2009. **14**(8): p. 1065-74.
50. Gessain, A. and R. Mahieux, *Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects*. Rev Neurol (Paris), 2012. **168**(3): p. 257-69.

51. Edlich, R.F., J.A. Arnette, and F.M. Williams, *Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I)*. J Emerg Med, 2000. **18**(1): p. 109-19.
52. Foster, W.R., et al., *Human Herpesvirus Type 8-associated Large B-cell Lymphoma: A Nonserous Extracavitary Variant of Primary Effusion Lymphoma in an HIV-infected Man: A Case Report and Review of the Literature*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016. **16**(6): p. 311-21.
53. Offit, K., et al., *Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma: clinical correlations*. Blood, 1991. **77**(7): p. 1508-15.
54. Ouillette, P., et al., *Acquired genomic copy number aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2011. **118**(11): p. 3051-61.
55. Green, M.R., et al., *Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma*. Blood, 2013. **121**(9): p. 1604-11.
56. Landau, D.A., et al., *Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia*. Cell, 2013. **152**(4): p. 714-26.
57. Morin, R.D., et al., *Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing*. Blood, 2013. **122**(7): p. 1256-65.
58. Pasqualucci, L., et al., *Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma*. Nat Genet, 2011. **43**(9): p. 830-7.
59. Lohr, J.G., et al., *Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(10): p. 3879-84.
60. Duval, A., et al., *The mutator pathway is a feature of immunodeficiency-related lymphomas*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(14): p. 5002-7.
61. Gamberi, B., et al., *Microsatellite instability is rare in B-cell non-Hodgkin's lymphomas*. Blood, 1997. **89**(3): p. 975-9.
62. Kuppers, R., *Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis*. Nat Rev Cancer, 2005. **5**(4): p. 251-62.
63. Johansson, B., F. Mertens, and F. Mitelman, *Cytogenetic evolution patterns in non-Hodgkin's lymphoma*. Blood, 1995. **86**(10): p. 3905-14.
64. Horsman, D.E., et al., *Analysis of secondary chromosomal alterations in 165 cases of follicular lymphoma with t(14;18)*. Genes Chromosomes Cancer, 2001. **30**(4): p. 375-82.
65. Khalidi, H.S., et al., *Acute lymphoblastic leukemia. Survey of immunophenotype, French-American-British classification, frequency of myeloid antigen expression, and karyotypic abnormalities in 210 pediatric and adult cases*. Am J Clin Pathol, 1999. **111**(4): p. 467-76.
66. Uckun, F.M., et al., *Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 1998. **91**(3): p. 735-46.
67. Defrancesco, I. and L. Arcaini, *Overview on the management of non-gastric MALT lymphomas*. Best Pract Res Clin Haematol, 2018. **31**(1): p. 57-64.
68. Lyons, S.F. and D.N. Liebowitz, *The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma*. Semin Oncol, 1998. **25**(4): p. 461-75.
69. Alaggio, R., et al., *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms*. Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1720-1748.

70. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
71. Rengstl, B., et al., *Incomplete cytokinesis and re-fusion of small mononucleated Hodgkin cells lead to giant multinucleated Reed-Sternberg cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(51): p. 20729-34.
72. Sedeta, E., et al., *Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphoma: Global Patterns of Incidence, Mortality, and Trends*. Blood, 2022. **140**(Supplement 1): p. 5234-5235.
73. Lyapichev, K.A. and M.J. You, *Unusual presentation of classic Hodgkin lymphoma*. Blood, 2019. **133**(5): p. 502.
74. Milgrom, S.A., et al., *A PET Radiomics Model to Predict Refractory Mediastinal Hodgkin Lymphoma*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 1322.
75. Araujo, I., et al., *The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahia, Brazil*. Virchows Arch, 2006. **449**(3): p. 315-9.
76. Leoncini, L., et al., *Neoplastic cells of Hodgkin's disease show differences in EBV expression between Kenya and Italy*. Int J Cancer, 1996. **65**(6): p. 781-4.
77. Weinreb, M., et al., *The role of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease from different geographical areas*. Arch Dis Child, 1996. **74**(1): p. 27-31.
78. Barros, M.H., R. Hassan, and G. Niedobitek, *Disease patterns in pediatric classical Hodgkin lymphoma: a report from a developing area in Brazil*. Hematol Oncol, 2011. **29**(4): p. 190-5.
79. Ferreira, J.M., et al., *Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: first report from Brazil*. Cancer Epidemiol, 2012. **36**(4): p. e221-6.
80. Correa, P. and G.T. O'Connor, *Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease*. Int J Cancer, 1971. **8**(2): p. 192-201.
81. Correa, P. and G.T. O'Connor, *Geographic pathology of lymphoreticular tumors: summary of survey from the geographic pathology committee of the international union against cancer*. J Natl Cancer Inst, 1973. **50**(6): p. 1609-17.
82. Gutensohn, N. and P. Cole, *Childhood social environment and Hodgkin's disease*. N Engl J Med, 1981. **304**(3): p. 135-40.
83. *Cancer Stat Facts*. 2023; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/>.
84. Biggar, R.J., et al., *Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS*. Blood, 2006. **108**(12): p. 3786-91.
85. Benharroch, D., et al., *Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma-a neglected entity?* Virchows Arch, 2008. **453**(6): p. 611-6.
86. Strongman, H., et al., *Body mass index and Hodgkin's lymphoma: UK population-based cohort study of 5.8 million individuals*. Br J Cancer, 2019. **120**(7): p. 768-770.
87. Epstein, M.M., et al., *Dietary pattern and risk of hodgkin lymphoma in a population-based case-control study*. Am J Epidemiol, 2015. **182**(5): p. 405-16.
88. Triebwasser, C., et al., *Birth weight and risk of paediatric Hodgkin lymphoma: Findings from a population-based record linkage study in California*. Eur J Cancer, 2016. **69**: p. 19-27.
89. Davis, M.K., D.A. Savitz, and B.I. Graubard, *Infant feeding and childhood cancer*. Lancet, 1988. **2**(8607): p. 365-8.

90. Kroll, M.E., et al., *Alcohol drinking, tobacco smoking and subtypes of haematological malignancy in the UK Million Women Study*. Br J Cancer, 2012. **107**(5): p. 879-87.
91. Kamper-Jorgensen, M., et al., *Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph)*. Ann Oncol, 2013. **24**(9): p. 2245-55.
92. Taborelli, M., et al., *The dose-response relationship between tobacco smoking and the risk of lymphomas: a case-control study*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 421.
93. Grulich, A.E., et al., *Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis*. AIDS, 2002. **16**(8): p. 1155-61.
94. Herida, M., et al., *Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients*. J Clin Oncol, 2003. **21**(18): p. 3447-53.
95. Clifford, G.M., et al., *Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(6): p. 425-32.
96. Goedert, J.J., et al., *Spectrum of AIDS-associated malignant disorders*. Lancet, 1998. **351**(9119): p. 1833-9.
97. Glaser, S.L., et al., *Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998*. Cancer, 2003. **98**(2): p. 300-9.
98. Patel, P., et al., *Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003*. Ann Intern Med, 2008. **148**(10): p. 728-36.
99. Hollander, P., et al., *Autoimmune and Atopic Disorders and Risk of Classical Hodgkin Lymphoma*. Am J Epidemiol, 2015. **182**(7): p. 624-32.
100. Goldin, L.R., et al., *Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes*. Br J Haematol, 2009. **146**(1): p. 91-4.
101. Kharazmi, E., et al., *Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries*. Blood, 2015. **126**(17): p. 1990-5.
102. Sud, A., K. Hemminki, and R.S. Houlston, *Candidate gene association studies and risk of Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. Hematol Oncol, 2017. **35**(1): p. 34-50.
103. Hjalgrim, H., et al., *Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis*. N Engl J Med, 2003. **349**(14): p. 1324-32.
104. Siddon, A., et al., *Human herpesvirus 6 positive Reed-Sternberg cells in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma*. Br J Haematol, 2012. **158**(5): p. 635-43.
105. Lacroix, A., et al., *Involvement of human herpesvirus-6 variant B in classic Hodgkin's lymphoma via DR7 oncoprotein*. Clin Cancer Res, 2010. **16**(19): p. 4711-21.
106. Alexander, F.E., et al., *Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents*. Br J Cancer, 2000. **82**(5): p. 1117-21.
107. Marafioti, T., et al., *Classical Hodgkin's disease and follicular lymphoma originating from the same germinal center B cell*. J Clin Oncol, 1999. **17**(12): p. 3804-9.

108. Brauninger, A., et al., *Identification of common germinal-center B-cell precursors in two patients with both Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1999. **340**(16): p. 1239-47.
109. Seitz, V., et al., *Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin disease*. Blood, 2000. **95**(10): p. 3020-4.
110. Mathas, S., S. Hartmann, and R. Kuppers, *Hodgkin lymphoma: Pathology and biology*. Semin Hematol, 2016. **53**(3): p. 139-47.
111. Ghosh, S., M.J. May, and E.B. Kopp, *NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses*. Annu Rev Immunol, 1998. **16**: p. 225-60.
112. Skinnider, B.F. and T.W. Mak, *The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma*. Blood, 2002. **99**(12): p. 4283-97.
113. Steidl, C., et al., *Genome-wide copy number analysis of Hodgkin Reed-Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlations to treatment outcome*. Blood, 2010. **116**(3): p. 418-27.
114. Joos, S., et al., *Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2*. Blood, 2002. **99**(4): p. 1381-7.
115. Emmerich, F., et al., *Overexpression of I kappa B alpha without inhibition of NF-kappaB activity and mutations in the I kappa B alpha gene in Reed-Sternberg cells*. Blood, 1999. **94**(9): p. 3129-34.
116. Cabannes, E., et al., *Mutations in the I kappa B gene in Hodgkin's disease suggest a tumour suppressor role for I kappa B alpha*. Oncogene, 1999. **18**(20): p. 3063-70.
117. Jungnickel, B., et al., *Clonal deleterious mutations in the I kappa B alpha gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma*. J Exp Med, 2000. **191**(2): p. 395-402.
118. Martin-Subero, J.I., et al., *Recurrent involvement of the REL and BCL11A loci in classical Hodgkin lymphoma*. Blood, 2002. **99**(4): p. 1474-7.
119. Emmerich, F., et al., *Inactivating I kappa B epsilon mutations in Hodgkin/Reed-Sternberg cells*. J Pathol, 2003. **201**(3): p. 413-20.
120. Schmitz, R., et al., *TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma*. J Exp Med, 2009. **206**(5): p. 981-9.
121. Kato, M., et al., *Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas*. Nature, 2009. **459**(7247): p. 712-6.
122. Weniger, M.A. and R. Kuppers, *NF-kappaB deregulation in Hodgkin lymphoma*. Semin Cancer Biol, 2016. **39**: p. 32-9.
123. Buri, C., et al., *CC chemokines and the receptors CCR3 and CCR5 are differentially expressed in the nonneoplastic leukocytic infiltrates of Hodgkin disease*. Blood, 2001. **97**(6): p. 1543-8.
124. Jundt, F., et al., *Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma*. Blood, 2002. **99**(9): p. 3398-403.
125. Schwarzer, R., B. Dorken, and F. Jundt, *Notch is an essential upstream regulator of NF-kappaB and is relevant for survival of Hodgkin and Reed-Sternberg cells*. Leukemia, 2012. **26**(4): p. 806-13.

126. Weniger, M.A., et al., *Mutations of the tumor suppressor gene SOCS-1 in classical Hodgkin lymphoma are frequent and associated with nuclear phospho-STAT5 accumulation.* *Oncogene*, 2006. **25**(18): p. 2679-84.
127. Gause, A., et al., *Increased levels of circulating cytokines in patients with untreated Hodgkin's disease.* *Lymphokine Cytokine Res*, 1992. **11**(2): p. 109-13.
128. Baumeister, S.H., et al., *Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer.* *Annu Rev Immunol*, 2016. **34**: p. 539-73.
129. Boussiotis, V.A., *Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway.* *N Engl J Med*, 2016. **375**(18): p. 1767-1778.
130. Keir, M.E., et al., *PD-1 and its ligands in tolerance and immunity.* *Annu Rev Immunol*, 2008. **26**: p. 677-704.
131. Chemnitz, J.M., et al., *SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation.* *J Immunol*, 2004. **173**(2): p. 945-54.
132. Yokosuka, T., et al., *Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2.* *J Exp Med*, 2012. **209**(6): p. 1201-17.
133. Green, M.R., et al., *Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma.* *Blood*, 2010. **116**(17): p. 3268-77.
134. Roemer, M.G., et al., *PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome.* *J Clin Oncol*, 2016. **34**(23): p. 2690-7.
135. Diepstra, A., et al., *HLA-G protein expression as a potential immune escape mechanism in classical Hodgkin's lymphoma.* *Tissue Antigens*, 2008. **71**(3): p. 219-26.
136. Renne, C., et al., *The aberrant coexpression of several receptor tyrosine kinases is largely restricted to EBV-negative cases of classical Hodgkin's lymphoma.* *Int J Cancer*, 2007. **120**(11): p. 2504-9.
137. Campo, E., et al., *The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee.* *Blood*, 2022. **140**(11): p. 1229-1253.
138. Fan, Z., et al., *Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation.* *Am J Surg Pathol*, 2003. **27**(10): p. 1346-56.
139. Nogova, L., et al., *Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group.* *J Clin Oncol*, 2008. **26**(3): p. 434-9.
140. Marafioti, T., et al., *Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells.* *N Engl J Med*, 1997. **337**(7): p. 453-8.
141. Fromm, J.R., A. Thomas, and B.L. Wood, *Characterization and Purification of Neoplastic Cells of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma from*

- Lymph Nodes by Flow Cytometry and Flow Cytometric Cell Sorting. Am J Pathol, 2017. 187(2): p. 304-317.*
142. Braeuninger, A., et al., *Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(17): p. 9337-42.*
 143. Prakash, S., et al., *IgD positive L&H cells identify a unique subset of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Am J Surg Pathol, 2006. 30(5): p. 585-92.*
 144. Brune, V., et al., *Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. J Exp Med, 2008. 205(10): p. 2251-68.*
 145. Goyal, N., et al., *A Practical Review of the Presentation, Diagnosis, and Management of Cutaneous B-Cell Lymphomas. Dermatol Clin, 2023. 41(1): p. 187-208.*
 146. Sidda, A., et al., *Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: Review of Current Literature and Case Discussion. J Investig Med High Impact Case Rep, 2022. 10: p. 23247096221111767.*
 147. Vannata, B. and E. Zucca, *Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. Chin Clin Oncol, 2015. 4(1): p. 10.*
 148. Gould Rothberg, B.E., et al., *Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. CA Cancer J Clin, 2022. 72(6): p. 570-593.*
 149. Caro, J.J., et al., *Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. Cancer, 2001. 91(12): p. 2214-21.*
 150. Wang, J., et al., *Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. PLoS One, 2017. 12(4): p. e0176008.*
 151. Cefaro, G.A., et al., *Prognostic impact of hemoglobin level and other factors in patients with high-grade gliomas treated with postoperative radiochemotherapy and sequential chemotherapy based on temozolomide: a 10-year experience at a single institution. Strahlenther Onkol, 2011. 187(12): p. 778-83.*
 152. Porrata, L.F., et al., *Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. Am J Hematol, 2010. 85(11): p. 896-9.*
 153. Hagler, K.T. and J.W. Lynch, Jr., *Paraneoplastic manifestations of lymphoma. Clin Lymphoma, 2004. 5(1): p. 29-36.*
 154. Sardina Gonzalez, C., C. Martinez Vivero, and J. Lopez Castro, *Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones. Crit Rev Oncol Hematol, 2022. 174: p. 103676.*
 155. Mohseni, S., et al., *Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. Iran J Med Sci, 2014. 39(2 Suppl): p. 158-70.*
 156. Sharma, R., et al., *Inflammatory (B) symptoms are independent predictors of myelosuppression from chemotherapy in Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) patients--analysis of data from a British National Lymphoma Investigation phase III trial comparing CHOP to PMitCEBO. BMC Cancer, 2009. 9: p. 153.*
 157. Chang, E.T., et al., *Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. J Natl Cancer Inst, 2005. 97(19): p. 1466-74.*

158. Wang, S.S., et al., *Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph)*. *Blood*, 2007. **109**(8): p. 3479-88.
159. Lu, Y., et al., *Family history of haematopoietic malignancies and non-Hodgkin's lymphoma risk in the California Teachers Study*. *Br J Cancer*, 2009. **100**(3): p. 524-6.
160. Herro, E., et al., *Review of contemporaneous mycosis fungoides and B-cell malignancy at Mayo Clinic*. *J Am Acad Dermatol*, 2009. **61**(2): p. 271-5.
161. Cerhan, J.R. and S.L. Slager, *Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma*. *Blood*, 2015. **126**(20): p. 2265-73.
162. Sud, A., et al., *Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk*. *Blood*, 2019. **134**(12): p. 960-969.
163. Clarke, C.A., et al., *Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States*. *Br J Cancer*, 2013. **109**(1): p. 280-8.
164. Ulcickas Yood, M., et al., *Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection*. *Hepatology*, 2007. **46**(1): p. 107-12.
165. Wang, F., et al., *High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers*. *Cancer*, 2007. **109**(7): p. 1360-4.
166. Viswanatha, D.S. and A. Dogan, *Hepatitis C virus and lymphoma*. *J Clin Pathol*, 2007. **60**(12): p. 1378-83.
167. Frumkin, H., *Agent Orange and cancer: an overview for clinicians*. *CA Cancer J Clin*, 2003. **53**(4): p. 245-55.
168. Clemens, M.W., et al., *Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(2): p. 160-8.
169. Nakatsuka, S., et al., *Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(20): p. 4255-60.
170. Ekstrom Smedby, K., et al., *Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium*. *Blood*, 2008. **111**(8): p. 4029-38.
171. Goldin, L.R. and O. Landgren, *Autoimmunity and lymphomagenesis*. *Int J Cancer*, 2009. **124**(7): p. 1497-502.
172. Anderson, L.A., et al., *Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies*. *Int J Cancer*, 2009. **125**(2): p. 398-405.
173. Fallah, M., et al., *Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(10): p. 2025-2030.
174. Wright, W.F. and P.G. Auwaerter, *Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma*. *Open Forum Infect Dis*, 2020. **7**(5): p. ofaa132.
175. Seymour, J.F., et al., *Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors*. *Clin Lymphoma*, 2001. **2**(2): p. 109-15.
176. Perry, J.R., et al., *The significance of spinal cord compression as the initial manifestation of lymphoma*. *Neurosurgery*, 1993. **32**(2): p. 157-62.

177. Ghobrial, I.M., et al., *High-dose intravenous methotrexate followed by autologous stem cell transplantation as a potentially effective therapy for neurolymphomatosis*. Cancer, 2004. **100**(11): p. 2403-7.
178. Venyo, A.K., *Lymphoma of the urinary bladder*. Adv Urol, 2014. **2014**: p. 327917.
179. Hehn, S.T., T.M. Grogan, and T.P. Miller, *Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(15): p. 3046-52.
180. Siebert, J.D., et al., *Comparison of lymphoid neoplasm classification. A blinded study between a community and an academic setting*. Am J Clin Pathol, 2001. **115**(5): p. 650-5.
181. Lester, J.F., et al., *The clinical impact of expert pathological review on lymphoma management: a regional experience*. Br J Haematol, 2003. **123**(3): p. 463-8.
182. Proctor, I.E., et al., *Importance of expert central review in the diagnosis of lymphoid malignancies in a regional cancer network*. J Clin Oncol, 2011. **29**(11): p. 1431-5.
183. Cheson, B.D., 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): p. 3059-68.
184. Barrington, S.F., 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): p. 3048-58.
185. Bahashwan, S.M., et al., *Primary Central Nervous System Burkitt Lymphoma, Presenting with Long-Term Fluctuating Level of Consciousness: A Case Report and Literature Review on Challenges in Diagnosis and Management*. Am J Case Rep, 2022. **23**: p. e936401.
186. Zayac, A.S., et al., *Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study*. Haematologica, 2021. **106**(7): p. 1932-1942.
187. Keldsen, N., et al., *Risk factors for central nervous system involvement in non-Hodgkins-lymphoma--a multivariate analysis*. Acta Oncol, 1996. **35**(6): p. 703-8.
188. Freund, M., et al., *CNS manifestations in non-Hodgkin lymphomas (NHL)*. Klin Wochenschr, 1983. **61**(18): p. 903-9.
189. Okuno, M., et al., *Comparison of 19-gauge conventional and Franseen needles for the diagnosis of lymphadenopathy and classification of malignant lymphoma using endoscopic ultrasound fine-needle aspiration*. Clin Endosc, 2023.
190. Zhang, J.Y., et al., *Primary rectal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma masquerading as proctitis*. Rev Esp Enferm Dig, 2023. **115**(12): p. 744-745.
191. Tran, Q.T., et al., *Endoscopic and Histopathological Characteristics of Gastrointestinal Lymphoma: A Multicentric Study*. Diagnostics (Basel), 2023. **13**(17).
192. Silverman, J.F., et al., *Fine needle aspiration biopsy of the spleen in the evaluation of neoplastic disorders*. Acta Cytol, 1993. **37**(2): p. 158-62.
193. Moriarty, A.T., G.R. Schwenk, Jr., and G. Chua, *Splenic fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphoreticular diseases. A report of four cases*. Acta Cytol, 1993. **37**(2): p. 191-6.
194. Allen-Auerbach, M., et al., *Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed*

- tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. Mol Imaging Biol*, 2004. **6**(6): p. 411-6.
195. Schaefer, N.G., et al., *Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT?* *Radiology*, 2004. **232**(3): p. 823-9.
 196. Hernandez-Maraver, D., et al., *Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. Br J Haematol*, 2006. **135**(3): p. 293-302.
 197. Freudenberg, L.S., et al., *FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004. **31**(3): p. 325-9.
 198. Tsukamoto, N., et al., *The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. Cancer*, 2007. **110**(3): p. 652-9.
 199. Langerak, A.W., et al., *EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. Leukemia*, 2012. **26**(10): p. 2159-71.
 200. Morse, E.E., et al., *The role of flow cytometry in the diagnosis of lymphoma: a critical analysis. Ann Clin Lab Sci*, 1994. **24**(1): p. 6-11.
 201. Scott, D.W., et al., *Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Blood*, 2014. **123**(8): p. 1214-7.
 202. Campbell, L.J., *Cytogenetics of lymphomas. Pathology*, 2005. **37**(6): p. 493-507.
 203. van Krieken, J.H., et al., *Improved reliability of lymphoma diagnostics via PCR-based clonality testing: report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. Leukemia*, 2007. **21**(2): p. 201-6.
 204. Zeppa, P., et al., *Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. Cancer*, 2004. **102**(1): p. 55-65.
 205. Shanbhag, S. and R.F. Ambinder, *Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(2): p. 116-132.
 206. Momotow, J., et al., *Hodgkin Lymphoma-Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. J Clin Med*, 2021. **10**(5).
 207. Shimabukuro-Vornhagen, A., et al., *Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. J Clin Oncol*, 2005. **23**(24): p. 5739-45.
 208. Mauch, P.M., et al., *Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer*, 1993. **71**(6): p. 2062-71.
 209. Rosenberg, S.A. and H.S. Kaplan, *Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. Cancer Res*, 1966. **26**(6): p. 1225-31.
 210. Seymour, J.F. and R.F. Gagel, *Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. Blood*, 1993. **82**(5): p. 1383-94.

211. Rieke, J.W., S.S. Donaldson, and S.J. Horning, *Hypercalcemia and vitamin D metabolism in Hodgkin's disease. Is there an underlying immunoregulatory relationship?* *Cancer*, 1989. **63**(9): p. 1700-7.
212. Shah, S.J., et al., *Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia associated with Hodgkin disease.* *J Pediatr Hematol Oncol*, 1996. **18**(2): p. 227-9.
213. Sierra, R.D., *Coombs-positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease: case presentation and review of the literature.* *Mil Med*, 1991. **156**(12): p. 691-2.
214. Di Biagio, E., et al., *Eosinophilia in Hodgkin's disease: a role for interleukin 5.* *Int Arch Allergy Immunol*, 1996. **110**(3): p. 244-51.
215. Teruya-Feldstein, J., et al., *Differential chemokine expression in tissues involved by Hodgkin's disease: direct correlation of eotaxin expression and tissue eosinophilia.* *Blood*, 1999. **93**(8): p. 2463-70.
216. Cervantes, F., et al., *Hodgkin's disease presenting as a cholestatic febrile illness: incidence and main characteristics in a series of 421 patients.* *Ann Hematol*, 1996. **72**(6): p. 357-60.
217. Dourakis, S.P., et al., *Fulminant hepatic failure as a presenting paraneoplastic manifestation of Hodgkin's disease.* *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999. **11**(9): p. 1055-8.
218. Lucker, G.P. and P.M. Steijlen, *Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease.* *Br J Dermatol*, 1995. **133**(2): p. 322-5.
219. Perifanis, V., et al., *Skin involvement in Hodgkin's disease.* *Cancer Invest*, 2006. **24**(4): p. 401-3.
220. Macintyre, E.A., et al., *The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease.* *Eur J Haematol*, 1987. **39**(1): p. 66-70.
221. Howell, S.J., et al., *The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre.* *Br J Haematol*, 2002. **119**(2): p. 408-11.
222. Vassilakopoulos, T.P., et al., *Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma.* *Blood*, 2005. **105**(5): p. 1875-80.
223. Adams, H.J., et al., *Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?* *Ann Oncol*, 2014. **25**(5): p. 921-7.
224. Re, D., et al., *CNS involvement in Hodgkin's lymphoma.* *J Clin Oncol*, 2007. **25**(21): p. 3182.
225. Morawa, E., et al., *Hodgkin's lymphoma involving the CNS.* *J Clin Oncol*, 2007. **25**(11): p. 1437-8.
226. de Castro, A.F., et al., *Primary intracerebral Hodgkin lymphoma.* *Br J Haematol*, 2007. **138**(5): p. 562.
227. Graus, F., et al., *Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease.* *J Neuroimmunol*, 1997. **74**(1-2): p. 55-61.

228. Graus, F., et al., *Localization of the neuronal antigen recognized by anti-Tr antibodies from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease in the rat nervous system*. Acta Neuropathol, 1998. **96**(1): p. 1-7.
229. Hammack, J., et al., *Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease*. Neurology, 1992. **42**(10): p. 1938-43.
230. Batchelor, T.T., et al., *Chorea as a paraneoplastic complication of Hodgkin's disease*. J Neurooncol, 1998. **36**(2): p. 185-90.
231. Caress, J.B., et al., *A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia*. Neurology, 1997. **49**(1): p. 258-9.
232. Deodhare, S., et al., *Paraneoplastic limbic encephalitis in Hodgkin's disease*. Can J Neurol Sci, 1996. **23**(2): p. 138-40.
233. Hughes, R.A., T. Britton, and M. Richards, *Effects of lymphoma on the peripheral nervous system*. J R Soc Med, 1994. **87**(9): p. 526-30.
234. Plante-Bordeneuve, V., et al., *Subacute sensory neuropathy associated with Hodgkin's disease*. J Neurol Sci, 1994. **121**(2): p. 155-8.
235. Ferrari, P., et al., *Stiff-man syndrome in a patient with Hodgkin's disease. An unusual paraneoplastic syndrome*. Haematologica, 1990. **75**(6): p. 570-2.
236. Briani, C., et al., *Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma*. Neurology, 2011. **76**(8): p. 705-10.
237. Graus, F., H. Arino, and J. Dalmau, *Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas*. Blood, 2014. **123**(21): p. 3230-8.
238. Dabbs, D.J., et al., *Glomerular lesions in lymphomas and leukemias*. Am J Med, 1986. **80**(1): p. 63-70.
239. *Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 15-1983. A 24-year-old man with cervical lymphadenopathy and the nephrotic syndrome*. N Engl J Med, 1983. **308**(15): p. 888-96.
240. Good, G.R. and M.J. DiNubile, *Images in clinical medicine. Cyclic fever in Hodgkin's disease (Pel-Ebstein fever)*. N Engl J Med, 1995. **332**(7): p. 436.
241. Gobbi, P.G., et al., *Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease*. Cancer, 1985. **56**(12): p. 2874-80.
242. Bobrove, A.M., *Alcohol-related pain and Hodgkin's disease*. West J Med, 1983. **138**(6): p. 874-5.
243. Florentine, B.D., et al., *The reliability of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic*. Cancer, 2006. **107**(2): p. 406-16.
244. Hunter, S., et al., *Diagnosis of renal lymphoma by percutaneous image guided biopsy: experience with 11 cases*. J Urol, 2006. **176**(5): p. 1952-6; discussion 1956.
245. Lachar, W.A., I. Shahab, and A.J. Saad, *Accuracy and cost-effectiveness of core needle biopsy in the evaluation of suspected lymphoma: a study of 101 cases*. Arch Pathol Lab Med, 2007. **131**(7): p. 1033-9.
246. Asoglu, O., et al., *Laparoscopy for the definitive diagnosis of intra-abdominal lymphoma*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(5): p. 625-31.

247. Juanpere, S., et al., *A diagnostic approach to the mediastinal masses*. Insights Imaging, 2013. **4**(1): p. 29-52.
248. Isasi, C.R., P. Lu, and M.D. Blaufox, *A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma*. Cancer, 2005. **104**(5): p. 1066-74.
249. Konkay, K., et al., *Hodgkin lymphoma: A clinicopathological and immunophenotypic study*. Indian J Med Paediatr Oncol, 2016. **37**(1): p. 59-65.
250. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-90.
251. Carbone, P.P., et al., *Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification*. Cancer Res, 1971. **31**(11): p. 1860-1.
252. Lister, T.A., et al., *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting*. J Clin Oncol, 1989. **7**(11): p. 1630-6.
253. Dann, E.J., *Advanced hodgkin lymphoma: a new era of therapy*. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2014. **6**(1): p. e2014063.
254. Specht, L., *Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma: Reducing Toxicity While Maintaining Efficacy*. Cancer J, 2018. **24**(5): p. 237-243.
255. Depaus, J., A. Delcourt, and M. Andre, *Therapeutic recommendations for early stage Hodgkin lymphomas*. Br J Haematol, 2019. **184**(1): p. 9-16.
256. Gunther, J.R., et al., *Treatment of Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Efficacy and Toxicity of 4 Versus 6 Cycles of ABVD Chemotherapy With Radiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **96**(1): p. 110-8.
257. Diehl, V., et al., *BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease*. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol, 1998. **9 Suppl 5**: p. S67-71.
258. Vellemans, H. and M.P.E. Andre, *Review of Treatment Options for the Management of Advanced Stage Hodgkin Lymphoma*. Cancers (Basel), 2021. **13**(15).
259. Xie, W., et al., *PD-1/PD-L1 Pathway and Its Blockade in Patients with Classic Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Large-Cell Lymphomas*. Curr Hematol Malig Rep, 2020. **15**(4): p. 372-381.
260. Voorhees, T.J. and A.W. Beaven, *Therapeutic Updates for Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma*. Cancers (Basel), 2020. **12**(10).
261. Zinzani, P.L., et al., *Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials*. Haematologica, 2013. **98**(8): p. 1232-6.
262. Lai, C., A.M. Kandahari, and C. Ujjani, *The Evolving Role of Brentuximab Vedotin in Classical Hodgkin Lymphoma*. Blood Lymphat Cancer, 2019. **9**: p. 63-71.
263. Meier, J.A., B. Savoldo, and N.S. Grover, *The Emerging Role of CAR T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma*. J Pers Med, 2022. **12**(2).
264. Eichenauer, D.A. and A. Engert, *Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017. **2017**(1): p. 324-328.
265. Crombie, J. and A. LaCasce, *The treatment of Burkitt lymphoma in adults*. Blood, 2021. **137**(6): p. 743-750.

266. Susanibar-Adaniya, S. and S.K. Barta, *2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management*. Am J Hematol, 2021. **96**(5): p. 617-629.
267. Zhang, J., et al., *A Review of Two Regulatory Approved Anti-CD19 CAR T-Cell Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Why Are Indirect Treatment Comparisons Not Feasible?* Adv Ther, 2020. **37**(7): p. 3040-3058.
268. Nedved, A., K. Maddocks, and G.S. Nowakowski, *Clinical Treatment Guidelines for Tafasitamab Plus Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. Oncologist, 2023. **28**(3): p. 199-207.
269. Sehn, L.H., et al., *Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. J Clin Oncol, 2020. **38**(2): p. 155-165.
270. Kasamon, Y.L., et al., *FDA Approval Summary: Selinexor for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. Oncologist, 2021. **26**(10): p. 879-886.
271. Gupta, G., et al., *Current trends in diagnosis and management of follicular lymphoma*. Am J Blood Res, 2022. **12**(4): p. 105-124.
272. Dhillon, S., *Obinutuzumab: A Review in Rituximab-Refractory or -Relapsed Follicular Lymphoma*. Target Oncol, 2017. **12**(2): p. 255-262.
273. Gopal, A.K., et al., *Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy*. Blood, 2017. **129**(22): p. 3037-3039.
274. Mohty, R. and M.A. Kharfan-Dabaja, *CAR T-cell therapy for follicular lymphoma and mantle cell lymphoma*. Ther Adv Hematol, 2022. **13**: p. 20406207221142133.
275. Peters, A., et al., *Management of Marginal Zone Lymphoma: A Canadian Perspective*. Curr Oncol, 2023. **30**(2): p. 1745-1759.
276. Epperla, N., et al., *Predictive factors and outcomes for ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: a multicenter cohort study*. J Hematol Oncol, 2022. **15**(1): p. 96.
277. Zanwar, S. and J.P. Abeykoon, *Treatment paradigm in Waldenstrom macroglobulinemia: frontline therapy and beyond*. Ther Adv Hematol, 2022. **13**: p. 20406207221093962.
278. Helber, M.J., et al., *Ibrutinib therapy for lymphoplasmacytic lymphoma*. Am J Hematol, 2017. **92**(9): p. E542-E544.
279. Raedler, L.A., *Imbruvica (Ibrutinib): First Drug Approved for the Treatment of Patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia*. Am Health Drug Benefits, 2016. **9**(Spec Feature): p. 89-92.
280. Hoeg, R.T., et al., *A Phase I Study of Everolimus and Bendamustine in Patients With Relapsed/Refractory Lymphoid Hematologic Malignancies*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020. **20**(7): p. 453-458.
281. Klener, P., et al., *Alternating R-CHOP and R-cytarabine is a safe and effective regimen for transplant-ineligible patients with a newly diagnosed mantle cell lymphoma*. Hematol Oncol, 2018. **36**(1): p. 110-115.
282. Kamdar, M., et al., *Five-year outcomes of the S1106 study of R-hyper-CVAD vs R-bendamustine in transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma*. Blood Adv, 2019. **3**(20): p. 3132-3135.

283. Witzig, T.E. and D. Inwards, *Acalabrutinib for mantle cell lymphoma*. *Blood*, 2019. **133**(24): p. 2570-2574.
284. Eyre, T.A., et al., *Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy*. *Haematologica*, 2019. **104**(2): p. e68-e71.
285. Tbakhi, B. and P.M. Reagan, *Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell treatment for mantle cell lymphoma (MCL)*. *Ther Adv Hematol*, 2022. **13**: p. 20406207221080738.
286. Pu, J.J., et al., *Mantle cell lymphoma management trends and novel agents: where are we going?* *Ther Adv Hematol*, 2022. **13**: p. 20406207221080743.
287. Kamijo, H. and T. Miyagaki, *Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Updates and Review of Current Therapy*. *Curr Treat Options Oncol*, 2021. **22**(2): p. 10.
288. Saleh, K., J.M. Michot, and V. Ribrag, *Updates in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphomas*. *J Exp Pharmacol*, 2021. **13**: p. 577-591.
289. Mohammed Saleh, M.F., et al., *Recent Advances in Diagnosis and Therapy of Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma*. *Curr Oncol*, 2021. **28**(6): p. 5480-5498.
290. El Hajj, H., et al., *Novel Treatments of Adult T Cell Leukemia Lymphoma*. *Front Microbiol*, 2020. **11**: p. 1062.
291. Yan, Z., et al., *Treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma: From past to future*. *Front Immunol*, 2023. **14**: p. 1088685.
292. Kalisz, K., et al., *An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence*. *Insights Imaging*, 2019. **10**(1): p. 56.
293. Vaidya, R. and T.E. Witzig, *Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(11): p. 2124-2133.
294. Sarkozy, C., et al., *Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(2): p. 144-152.
295. Goda, J.S., et al., *Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy*. *Cancer*, 2010. **116**(16): p. 3815-24.
296. Sriskandarajah, P. and C.E. Dearden, *Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017. **30**(1-2): p. 84-91.
297. Castillo, J.J., I.M. Ghobrial, and S.P. Treon, *Biology, prognosis, and therapy of Waldenstrom Macroglobulinemia*. *Cancer Treat Res*, 2015. **165**: p. 177-95.
298. Dreyling, M., et al., *New paradigms in mantle cell lymphoma: is it time to risk-stratify treatment based on the proliferative signature?* *Clin Cancer Res*, 2014. **20**(20): p. 5194-206.
299. Zinzani, P.L., A.J. Ferreri, and L. Cerroni, *Mycosis fungoides*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008. **65**(2): p. 172-82.
300. Armitage, J.O., *The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017*. *Am J Hematol*, 2017. **92**(7): p. 706-715.
301. Vose, J., et al., *International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(25): p. 4124-30.

302. Kommalapati, A., et al., *Natural Killer/T-cell Neoplasms: Analysis of Incidence, Patient Characteristics, and Survival Outcomes in the United States*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018. **18**(7): p. 475-479.
303. Thomas, R.K., et al., *Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma*. Ann Oncol, 2002. **13 Suppl 4**: p. 147-52.
304. Chiu, B.C. and N. Hou, *Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma*. Cancer Treat Res, 2015. **165**: p. 1-25.
305. Hasenclever, D. and V. Diehl, *A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease*. N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1506-14.
306. Seo, S., et al., *Prognostic significance of serum beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era*. Oncotarget, 2016. **7**(47): p. 76934-76943.
307. Hu, X., et al., *Association between serum albumin levels and survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-center retrospective study*. Transl Cancer Res, 2023. **12**(6): p. 1577-1587.
308. de Melo Gagliato, D., et al., *Impact of Delayed Neoadjuvant Systemic Chemotherapy on Overall Survival Among Patients with Breast Cancer*. Oncologist, 2020. **25**(9): p. 749-757.
309. Cao, L., et al., *[Effect of Chemotherapy Course Delay on the Relapse of Paediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia]*. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2022. **30**(4): p. 1034-1039.
310. Friese, C.R., et al., *Timeliness and quality of diagnostic care for medicare recipients with chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 2011. **117**(7): p. 1470-7.
311. Hay, K., et al., *Impact of time from diagnosis to initiation of curative chemotherapy on survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2016. **57**(2): p. 276-282.
312. Chambers, P., et al., *Development and validation of a risk score (Delay-7) to predict the occurrence of a treatment delay following cycle 1 chemotherapy*. ESMO Open, 2023. **8**(1): p. 100743.
313. Torka, P., et al., *Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics*. Blood Adv, 2020. **4**(2): p. 253-262.