

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HODGKİN VE HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA KEMİK
İLİĞİ TUTULUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE PET-BT VE KEMİK
İLİĞİ BİYOPSİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. BUĞRA SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. KÜLTİGİN TÜRKMEN

KONYA 2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HODGKİN VE HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA KEMİK
İLİĞİ TUTULUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE PET-BT VE KEMİK
İLİĞİ BİYOPSİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. BUĞRA SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. KÜLTİGİN TÜRKMEN

KONYA 2016

ONAY



APPROVAL



BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patente ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Dr. Buğra SAğLAM

İmza



TEŞEKKÜR

Tez aşamasında verdiği fikir ve destekleri için danışman hocam Doç. Dr. Kültigin TÜRKMEN'e ve Doç Dr. Buğra KAYA'ya,

Bu zorlu eğitim süresi boyunca, iyi günde kötü günde yanımda olan bütün uzman doktor ve asistan arkadaşlarıma,

Yaşadığım tüm zorluklarda yanımda olan sevgili eşim Feyza SAĞLAM'a

Tüm hayatım boyunca yanımda olan ve ailenin bir ferdi olmaktan gurur duyduğum sevgili aileme şükranlarımı sunarım.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	I
ONAY	II
APPROVAL	III
BEYANAT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
TABLO LİSTESİ	XI
ÖZET.....	XII
ABSTRACT	XIV
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. HODGKİN LENFOMA (HL).....	7
3.1. Epidemiyoloji.....	7
3.2 Etyoloji	8
3.2.1 Sosyo-ekonomik Düzey ve Çevre.....	8
3.2.2 İmmünsüpresyon	9
3.2.3 Otoimmün Hastalıklar.....	9
3.2.3 Aile Hikayesi	9
3.3 Histopatolojik Sınıflama.....	10
3.4 Klinik Özellikler.....	12
3.5 Tanı ve Evreleme	13
3.6. Prognoz	15
3.6. Tedavi.....	17
4. HODGKİN DIŞI LENFOMA	23
4.1 Epidemiyoloji	23
4.2 Etyoloji;	25
4.3 Histopatolojik Sınıflama.....	27
4.3.1 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBH)	27
4.3.2 Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)	27
4.3.3 Burkitt Lenfoma (BL)	28

4.3.4	Kronik Lenfositik Lenfoma/ Küçük Hücreli Lenfoma (KLL/SLL)	28
4.3.5	Foliküler Lenfoma (FL)	29
4.3.6	Lenfoplazmositik Lenfoma	29
4.3.7	Marjinal Zon Lenfoma (MZL).....	30
4.3.8	Periferik T Hücreli Lenfoma	30
4.4	Klinik Özellikler	31
4.5	Tanı ve Evreleme:.....	32
4.6	Prognoz.....	34
4.7	Tedavi.....	36
4.7.1	Marjinal Zon Lenfoma (MZL).....	36
4.7.2	Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)	38
4.7.3	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi (DBBHL).....	40
4.7.4	Marjinal Zone Lenfoma Tedavisi.....	41
4.7.5	T Hücreli Lenfoma Tedavisi	43
5.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
5.1	Hasta Seçimi	45
5.2	Yöntem.....	45
5.3	İstatistiksel Analiz.....	45
6	BULGULAR.....	47
7	TARTIŞMA	57
8	SONUÇ.....	63
9	KAYNAKLAR	64
1	EKLER.....	83

KISALTMALAR VE SİMGELER

HL:	Hodgkin Lenfoma
HDL:	Hodgkin Dışı Lenfoma
NK:	Doğal Öldürücü Hücre
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
KİT:	Kemik İliği Tutulumu
KİB:	Kemik İliği Biyopsisi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
EBV:	Epstein-Barr Virus
EMN:	Enfeksiyöz Mononükleoz
HIV:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüs
NSHL:	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
MSHL:	Karma Hücreli Hodgkin Lenfoma
LZHL:	Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma
LFHL:	Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma
NLPHL:	Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
LAP:	Lenfadenopati
MSS:	Santral Sinir Sistemi
DBBHL:	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
KLL:	Kronik Lenfositik Lösemi,
SLL:	Küçük Lenfositik Lenfoma
MALT:	Mukoza işiškili lenfoid doku
HTLV:	İnsan T hücreli Lenfotropik Virus
HHV-8:	İnsan Herpes Virüs 8
IL:	İnterlökin
HCV:	Hepatit C Virüsü
FDG:	Fluorodeoksiglukoz
IPI:	Uluslararası Prognoz İndexi
PFS:	Progresyonsuz Sağkalım
OS:	Toplam Sağkalım

IFRT:	Tutulu Alan Radyoterapisi
KT:	Kemoterapi
RT:	Radyoterapi
OKHN:	Otolog Kök Hücre Nakli
MCL:	Mantle Hücreli Lenfoma
FL:	Foliküler Lenfoma
BCL-2:	B Hücre Lösemi/Lenfoma-2
MZL:	Marjinal Zon Lenfoma
Gİ:	Gastrointestinal
GCSF:	Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
HBYS:	Hasta Bilgi Yönetim Sistemi
SUV:	Standardize Uptake Value

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Lenfomların Oluşum Mekanizması	3
Şekil 2 Reed-Stenberg Hücresi	7



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Lenfomalarda kullanılan bazı sınıflama sistemleri.....	5
Tablo 2 2016 DSÖ Lenfoma sınıflaması	6
Tablo 3 HL’da histopatolojik sınıflama ve görülme sıklığı.....	10
Tablo 4 Karnofsky Performans Skalası (Karnofsky 1949).....	13
Tablo 5 ECOG(Zubrod/WHO) Performans Skalası (Oken, Creech ve ark. 1982).....	14
Tablo 6 Ann-Arbor Sınıflaması Cotswolds Modifikasyonu (Lister, Crowther ve ark. 1989)	15
Tablo 7 Erken Evre HL’da Prognostik Faktörler.....	16
Tablo 8 Uluslararası Prognostik Skor (IPS).....	17
Tablo 9 IPS’ye göre sağ kalım.....	17
Tablo 10 HL’da Tercih Edilen Kemoterapi Rejimleri	18
Tablo 11 Tedaviye Yanıt Kriterleri (Juweid, Stroobants ve ark. 2007).....	21
Tablo 12 Deauville Kriterleri.....	21
Tablo 13 HDL Klinik sınıflaması	23
Tablo 14 HDL alt tipleri ve sıklıkları.....	24
Tablo 15 Kromozomal Anomaliler ve Neden oldukları Lenfoma tipleri	25
Tablo 16 Enfeksiyöz Ajanlar ve Etkili Oldukları Lenfomalar.....	26
Tablo 17 FL Derecelendirmesi.....	29
Tablo 18 Lugano Sınıflaması.....	30
Tablo 19 IPI skorlama sistemi.....	34
Tablo 20 IPI skorlama sisteminin sağ kalıma etkisi.....	34
Tablo 21 Yaşa uyarlanmış IPI.....	35
Tablo 22 Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI).....	35
Tablo 23 FLIPI Skorlamasının Sağ Kalıma Etkisi.....	35
Tablo 24 Basitleştirilmiş Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI)	36
Tablo 25 MIPI Skorlamasının Sağ Kalıma Etkisi.....	36
Tablo 26 Modifiye GELF (groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires) ve BNLI (British National Lymphoma Investigation) kriterleri	37
Tablo 27 Helicobakter Pylori Eradikasyon Tedavisi	42
Tablo 28 Hastaların Tanı Dağılımı	47
Tablo 29 Genel Demografik Bulgular.....	48
Tablo 30 Kemik İliği Tutulumu	49
Tablo 31 Dalak Tutulumu	49
Tablo 32 Karaciğer Tutulumu.....	50
Tablo 33 HL Hastalarının Demografik Bilgileri.....	51
Tablo 34 HDL Hastalarının Demografik Bilgileri	53
Tablo 35 Tüm Hastalarda KİT değerlendirilmesi	54
Tablo 36 HL Hastalarında KİT değerlendirilmesi	54
Tablo 37 HDL Hastalarında KİT değerlendirilmesi	55
Tablo 38 Agresif HDL Hastalarında KİT değerlendirilmesi	55
Tablo 40 HL Yaş Dağılımı.....	58

ÖZET

HODGKİN VE HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE PET-BT VE KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda yeni tanı Lenfoma hastalarında başlangıç evrelemesi sırasında kemik iliği tutulumunu değerlendirmede PET-BT kullanımının etkinliğinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Metodlar: Çalışmamızda retrospektif olarak ocak 2010 ve eylül 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesine başvuran Lenfoma tanısı almış olan 104 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın analizleri için SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde oranları şeklinde, sayısal değer alan değişkenler ise ortalama±ss (medyan, min, maks) şeklinde tablo kullanılarak sunuldu. Çalışmamızda hastalar HL ve HDL olarak iki ana başlık altında değerlendirildi. HDL hastaları da klinik seyir ve takiplerine göre agresif ve yavaş seyirli olarak iki alt grup halinde değerlendirildi. 104 hastamızın 24'ü HL 80'i HDL hastasıydı. Bu hastaların 54'ü (% 51,9) erkek, 50'si (%48,1) kadındı. Hastaların evresine göre dağılımları ise; evre I'de 8 (%7,7), evre II'de 21 (%20,2), evre III'de 35 (%33,7) ve evre IV'de 40 (%38,5) hasta mevcuttu. Hastaların 79'u (%76,0) sağ iken 25'i (%24,0) kaybedilmiştir

Bulgular: Çalışmamızda hastaların 40'ında (%38,5) KİB'de tutulum saptanırken 64'ünde (%61,5) KİB'de tutulum saptanmamıştır. Tüm hastaların 41'inde (%39,4) PET-BT'de kemik iliği tutulumu saptanırken bunların 26'sı (%63,4) yaygın geri kalan 15'i (%36,6) yamalı olarak saptanmıştır. HL hasta grubu değerlendirildiğinde 24 hastanın kemik iliği biyopsisinde 11 (%45,8) hastada tutulum gözlenmemişken 13 (%54,2) hastada tutulum saptanmıştır. Yapılan PET-BT'de ise 10 (%41,7) hastada kemik iliği tutulumu gözlenmemişken kalan 14 (%58,3) hastada tutulum gözlenmiştir. Bu tutulumun 2'si (%14,3) yamalı şekildeyken 12 (%85,7) hastada diffüz bir tutulum şekli tespit edilmiştir. HDL hasta grubunda olan 80 hasta değerlendirildiğinde; kemik iliği biyopsisinde 53 (%66,3) hastada tutulum gözlenmemişken 27 (%33,7) hastada tutulum saptanmıştır. Yapılan PET-BT'de ise 53 (%66,3) hastada kemik iliği tutulumu

gözlenmemişken kalan 27 (%33,7) hastada tutulum gözlenmiştir. Bu tutulumun 13'ü (%48,1) yamalı şekildeyken 14 (%51,9) hastada diffüz bir tutulum tespit edilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde PET-BT'nin duyarlılığı %80, seçiciliği ise %85,9 olarak gözlenirken HL hastalarında PET-BT ile KİT duyarlılığı %92,3 seçiciliği %81,8 olarak saptanmıştır. HDL tanısı almış 80 hasta değerlendirildiğinde kemik iliği tutulumu kemik iliği biopsisi ile 27 (%33,7) hastada saptanırken 53 (%66,3) hastada gözlenmemiştir. Agresif HDL hastaları için PET-BT'nin duyarlılığı %81,8 seçiciliği %87,75 olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Kemik iliği tutulumunu değerlendirmede PET-BT ekili ancak mükemmel olmayan bir yöntemdir. Non-invaziv olması, kolay uygulanabilir olması, yamalı tutulumları tespit etmekteki başarısı yöntemin artıları olup gelecekteki çalışmalar için umut verici olmaktadır

Anahtar kelimeler: Lenfoma, Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Dışı Lenfoma, Kemik İliği Tutulumu, Kemik İliği Biyopsisi, PET-BT

ABSTRACT

COMPARISON OF PET-CT AND BONE MARROW BIOPSY IN ORDER TO EVALUATE BONE MARROW INVOLVEMENT IN HODGKIN AND NON-HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS

Aim: The aim of our study is to determine the efficacy of PET-CT in evaluating bone marrow involvement during initial staging in patients with new diagnosed lymphoma.

Patients and Methods: In our study we retrospectively reviewed files of 104 patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram School of Medicine between January 2010 and September 2016. We used SPSS 16.0 packaged software for analyses of the study. We used tables to provide categorical variables as frequency and percentages and numeric variables as mean $\pm$ ss (median, minimum, maximum). Patients were evaluated under two main groups as HL and NHL in our study. NHL patients were also further evaluated in two subgroups as aggressive and slow-acting according to clinical course and disease follow-up. 24 of our 104 patients had HL and 80 had NHL. 54 (51.9%) of these patients were male and 50 (48.1%) were female. Distribution of the patients according to their stages was; 8 (7.7%) in stage I, 21 (20.2%) in stage II, 35 (33.7%) in stage III and 40 (38.5%) patients in stage IV. Seventy-nine patients (76.0%) were alive while 25 patients (24.0%) were lost during the study.

Findings: In our study, we detected that 40 patients (38.5%) had involvement in bone marrow biopsy while there were no signs of disease involvement in other 64 (61.5%) patients. Bone marrow involvement was detected in PET-CT in 41 (39.4%) of all patients, of which 26 (63.4%) were diffuse and the remaining 15 (36.6%) were patchy. When the HL patient group was evaluated, we detected that 11 (45.8%) out of 24 patients had no bone marrow involvement while the rest of the 13 (54.2%) patients had the involvement. Bone marrow involvement was not detected in 10 (41.7%) of the HL patients with PET-CT while 14 (58.3%) of the patients had bone marrow involvement also in PET-CT. When we further investigated the involvements that was detected with PET-CT we found that 2 patients (14.3%) had patchy infiltration of bone marrow while the other 12 (85.7%) patients had diffuse involvement. When the NHL

patient group which has 80 patients were evaluated, we detected that 53 (66.3%) of the patients had no involvement in bone marrow biopsy while 27 (33.7%) of the patients had involvement. Bone marrow involvement was not detected in 53 (66.3%) of the NHL patients with PET-CT while 27 (33.7%) of the patients had bone marrow involvement in PET-CT. 13 (48.1%) of the patients had patchy involvement while rest of the 14 (51.9%) patients had diffuse involvement. When all patients were evaluated, sensitivity of PET-CT was 80% and selectivity was 85.9%. In HL patients group, sensitivity of bone marrow involvement with PET-CT was 92.3% and selectivity of PET-CT was 81.8%. When 80 patients with NHL were evaluated, bone marrow involvement was detected in 27 patients (33.7%) with bone marrow biopsy while 53 (66.3%) of the patients had no involvement. For aggressive NHL patients, the sensitivity of PET-CT was 81.8% while the selectivity was 87.75%.

Conclusion: PET-CT is an effective but an imperfect method for assessing bone marrow involvement. The advantages of this method are it is non-invasive, easy to implement, and successful at detecting patchy involvement so PET-CT is a promising method for future studies

Keywords: Lymphoma, Hodgkin's Lymphoma, Non-Hodgkin's Lymphoma, Bone Marrow Involvement, Bone Marrow Biopsy, PET-CT

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar, bağışıklık sistemi oluşturan hücrelerin çeşitli farklılaşma basamaklarından köken alan malignitelerdir. Kaynaklandıkları farklılaşma basamağına göre farklı morfolojik, immünolojik ve klinik tablo oluşturlar. REAL/WHO sınıflamasına göre lenfomalar 3 grupta değerlendirilmektedir.

1-Hodgkin Lenfoma

2-B hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL)

3-T ve doğal öldürücü (NK) hücreli HDL(Harris, Jaffe ve ark. 2000)

HL sıklıkla tek bir lenf nodu grubundan başlar lenfatik zincir boyunca yayılır. Heterojen bir grup olan NHL ise multifokal bir hastalıktır ve sıklıkla ilk tanı sırasında yaygın hastalık formundadır HDL'lar HL'ya göre 6 kat daha fazla görülür ve son 40 yılda sıklığı giderek artmaktadır (Devesa and Fears 1992; Cartwright, Brincker ve ark. 1999). Her iki lenfoma çeşidi de erkeklerde biraz daha sık olarak görülmektedir.

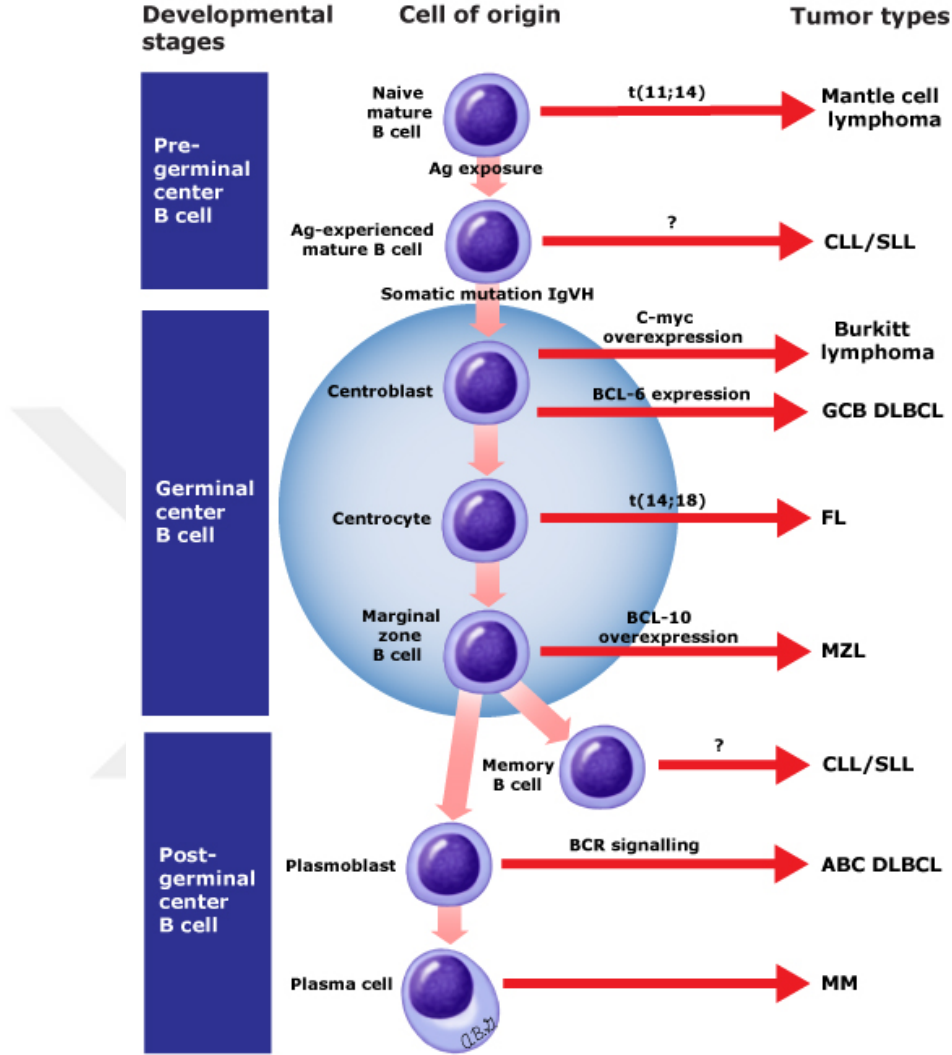
HL evrelemesi Ann-Arbor sınıflamasına göre yapılmaktadır (Lister, Crowther ve ark. 1989). Bu evreleme HDL'da yeterli olamamaktadır. Çünkü prognoz esas olarak histolojik derece, kutlesel hastalık ve organ tutulumlarına göre değişir.

HL ve HDL'nın doğru evrelemesi etkin bir tedavi planlaması için büyük önem taşımaktadır (Pelosi, Penna ve ark. 2008; Moulin-Romsee, Hindié ve ark. 2010). Bu Lenfomalar ve diğer birçok malignitenin değerlendirilmesinde evrelenmesinde PET-BT artan sıklıkta kullanılmaktadır (Kalff, Hicks ve ark. 2002; Ioannidis and Lau 2003; Reske 2003; Vansteenkiste, Fischer ve ark. 2004). Kemik iliği tutulumu (KİT) ileri evre lenfomayı göstermesi nedeniyle lenfoma evrelemesinde ve böylece tedavi ve prognozu belirlemede büyük önem taşımaktadır (Carr, Barrington ve ark. 1998). KİT HDL'ların yaklaşık %25-40'ında, HL'ların ise %5-14'ünde bulunmaktadır (Bremnes, Bremnes ve ark. 1999; Levis, Pietrasanta ve ark. 2004). KİT değerlendirilmesinde dorsal iliak kristadan tek taraflı yapılan kemik iliği biyopsisi (KİB) standart olarak kabul edilir ve rutin olarak uygulanır (Lister, Crowther ve ark. 1989), ancak invaziv ağırlı bir işlem olması ve sınırlı tutulumların atlanması gibi sınırlamaları bulunmaktadır. Çeşitli

Çalışmalarda kemik iliği tutulumunu göstermede PET-BT kullanışlı olarak değerlendirilmiştir (Moog, Bangerter ve ark. 1998; Pelosi, Penna ve ark. 2008; Moulin-Romsee, Hindi  ve ark. 2010), bu sebeple K B'ni tamamlayıcı tetkik olarak kabul edilmiştir (Fuster, Chiang ve ark. 2006; Hong, Lee ve ark. 2012). Biz bu alışmamızda HL ve HDL hastalarında K T'nun değerlendirilmesinde K B ile PET-BT'nin karşılaştırılmasını ve FDG-PET-BT'nin K B'nin yerini alıp alamayacağını belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER



Şekil 1 Lenfomaların Oluşum Mekanizması

Lenfomalar, bağışıklık sistemi hücrelerinden lenfositler (T ve B) veya NK (doğal öldürücü) hücrelerden kaynaklanan klonal tümörlerdir. Lenfomalar, kaynaklandıkları hücrenin farklılaşma aşamasına göre değişik morfolojik, immünolojik ve klinik özellikler göstermektedirler.

Tüm lenfoid hücreler hematopoetik öncül hücrelerden gelişirler. Hematopoetik öncül hücreler lenfoid ve miyeloid öncü hücreleri meydana getirmek üzere iki gruba

ayrışırlar. Lenfoid kök hücreler son olarak B ve T lenfositleri oluştururlar. Tüm lenfomaların %90' ı B hücre kökenlidir.

B hücre gelişimi; Normal B Lenfosit gelişimi kemik iliğinde başlar. Pre-pro B hücre (progenitör B hücre) kemik iliğinde gelişim evresinde önce VDJ gen düzenlemesi ve Ig M ve IgD yüzey antijeni sentezi gerçekleşir (Melchers, Karasuyama ve ark. 1993; Yel, Minegishi ve ark. 1996). Antijen naif olgun B hücreler sekonder lenfoid dokularda (dalak, lenfoid doku) interfolliküler alanlarda antijen ile karşılaşmak üzere salıverilirler (Van Zelm, Van Der Burg ve ark. 2011). Antijen ile karşılaşma sonrasında büyük çoğunluğu germinal merkeze geçer. Antijen naif matür B hücrelerin küçük bir kısmı periferik kanda dolaşımda veya primer lenfoid follikülde ve follikül mantle zonda rezidü olarak kalabilir. Naif matür B hücrelerin mantle zon'da kalan kısmından mantle zon lenfoma kaynaklanmaktadır (Walsh, Thorsélius ve ark. 2003). Olgun antijen uyarılmış B hücreler germinal merkez oluşturmak için primer folliküller içinde folliküler dendritik hücreler arasında çoğalırlar. Sentroblast adını alan CD10+ ve BCL-6+ olan bu hücreler yüzey Ig ekspresyonlarını kaybederler. BCL-2 ekspresyonlarının azalmaya başlamasıyla apoptoza eğilimli hale gelirler. Germinal merkezde B hücrelerde somatik hipermutasyon ile antijenlere artmış affinitesi sağlanır sentrosit olarak adlandırılan bu hücreler Dendritik hücrelerde kendilerine uygun antijeni tanıyan B hücreler yeniden BCL-2 üretmeye başlayarak apoptozdan korunur. Antijenik yapıyla karşılaşmayan hücreler apoptoza uğrar. Burada Ig sınıf değişimi yaşanır ve IgM'den IgG veya IgA'ya dönüşüm sağlanır. Germinal merkezde gelişen bu süreçte yaşanan mutasyonlar duraksamalar halinde Folliküler Lenfoma (FL), Burkitt Lenfoma, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) veya Hodgkin Lenfoma (HL) gelişmektedir. B hücre maturasyonu germinal merkezde Dendritik hücreler ile etkileşimin sonrasında BCL-6 ekspresyonlarını katederek plazma hücreleri veya hafıza hücrelere dönüşerek marjinal bölgeye geçmeleri ile tamamlanır. Marjinal zon lenfoma, lenfoblastik lenfoma, multiple myelom bazı DBBHL bu hücrelerde kaynaklanmaktadır.

T hücre gelişimi; protimosit kemik iliğinde bulunur. Pozitif ve negtaif seçime tabi tutulan antijen naif T hücrelerin öncülüdür. Timus korteksine gelen T hücreleri TDT, CD1a, CD3, CD 5 ve CD7 yüzey antijenleri taşır. Kortekste kendi antijenlerine

saldıran T hücreler ortadan kaldırılır. CD3 T hücre reseptörünü (THR) içerir. CD4 ve CD8'in ikisini de içeren hücreler daha sonra CD4 veya CD8'den birini taşıyan medüller timositlere dönüşür. Bu evredeki, hücrelerde T Lenfoblastik Lenfoma gelişebilmektedir (Jaffe, Harris ve ark. 2008). CD3 ile birlikte bulunan zincirlere göre gama/delta cilt, dalak, mukosa, periferik dolaşımda bulunurken, alfa/beta lenf bezlerinde bulunanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Antijen naif bu hücreler lenfoid dokulara geçerek antijen ile uyarılır ve T_h (CD4+) veya T_c (CD8+) hücelere veya bellek T hücelere dönüşür. Bu dönemdeki patolojilerde Periferik T Hücreli Lenfoma/Lösemi gelişmektedir.

NK hücreler; gelişimi tam olarak anlaşılamamıştır. Antijenik uyarıya ihtiyaç olmadan immün yanıt oluşur. Özellikle patojenlerin giriş yaptığı mukosa cilt ve intestinal epitelde yer alırlar. Bu nedenle hastalık ektranodal tutulum ile kendini gösterir.

Lenfomalar, morfolojileri ve de klinik özellikleri açısından heterojen bir grup kanserin genel adıdır. Bu heterojenite lenfomaların sınıflamasına da yansımış ve bugüne kadar pek çok farklı sınıflama sistemi ortaya konmuştur (tablo-1)

Tablo 1 Lenfomalarda kullanılan bazı sınıflama sistemleri

Rappaport (1966)
Lukes-Collins (1974)
Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (1976)
Working Formulation for Clinical Usage (1982)
REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (2001)
Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (2008)
Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması güncellemesi (2016)

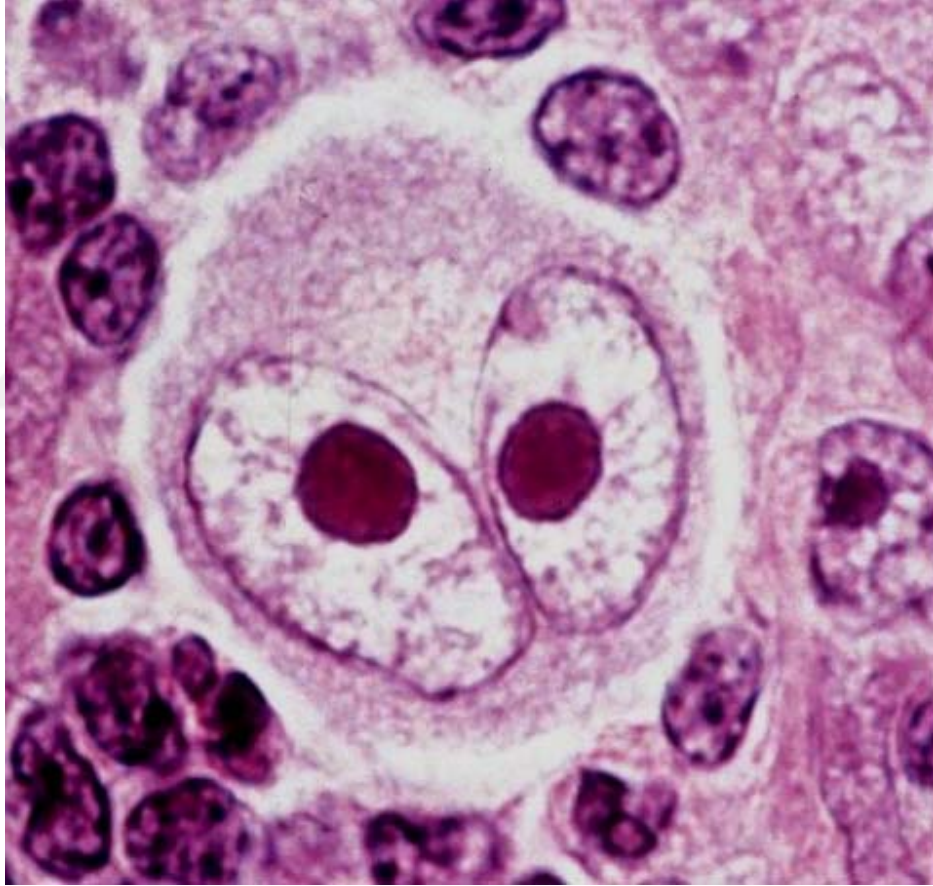
1966 yılında Rappaport (Rappaport 1966), 1974 Lukes-Collins (Lukes 1978), 1982 Working Formulation (Rilke and Giardini 1982; Rosenberg 1982), 1994 R.E.A.L (Harris, Jaffe ve ark. 1994) ve 2001 ve 2008 WHO sınıflaması en çok kullanılan sınıflamalar olmuştur (Swerdlow, Campo ve ark. 2008; Campo, Swerdlow ve ark. 2011). Günümüzde ise kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organisation) tarafından 2016 yılında yeniden düzenlenen ve hematopoetik lenfoid dokuların tüm özelliklerini dikkate alarak sınıflandıran sistemdir (tablo-2) (Swerdlow, Campo ve ark. 2016).

Tablo 2 2016 DSÖ Lenfoma sınıflaması

HODGKİN LENFOMA	B HÜCRELİ	T HÜCRELİ
-Noduler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma -Klasik Hodgkin Lenfoma Noduler sklerozan ✓ Lenfositten zengin HL ✓ Karma hücreli HL ✓ Lenfositten yoksun HL	Öncül B neoplazmları B lenfoblastik lösemi/lenfoma Olgun B hücre neoplazmları KLL/SLL Lenfoplazmasitik Lenfoma Mantle hücreli lenfoma B proliferatif lösemi Foliküler lenfoma Tüylü hücreli lösemi Burkitt Lenfoma Ağır zincir hastalıkları Plazma hücreli miyelom/plazmositom Marjinal Zon Lenfoma -Ekstranodal MZL (MALT tipi) -Nodal MZL - Splenik MZL Yüksek dereceli B Hücreli Lenfoma; (myc ve BCL-2ve/veya BCL-6 yeniden düzenlemesiyle beraber) Deri kütanöz folikül merkezli lenfoma DBBHL DBBHL Subtipleri; -İntravasküler Büyük B hücreli L -Primer mediastinal Büyük B HL -T hücre/histiyosit zengin Büyük B hücreli Lenfoma -MSS primer DBBHL -Ebv+ DBBHL, NOS -Ebv+ mukakutanöz ülser -HHV8+ DBBHL, NOS -IRF4 yeniden düzenlenmesi ile birlikte Büyük B hücreli L. -Plazmoblastik lenfoma -Primer Effüzyon Lenfoması - ALK+ büyük B hücreli lenfoma	Öncül T neoplazmları T lenfoblastik lösemi/Lenfoma Olgun T hücre neoplazmları T hücreli proliferatif lösemi T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi Agresif NK hücreli lösemi NK Hücreli Büyük Granüler Lenfositik Lösemi Anaplastik büyük hücreli lenfoma Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma Primer Kutanöz T Hücreli Lenfoma Periferik T Hücreli Lenfoma; -Periferik T hücreli lenfoma, NOS, -Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma -Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip -Subkutan pannikülit benzeri T Hücreli L -Hepatosplenik T hücreli lenfoma -Enteropati ile ilişkili T hücreli Lenfoma

3. HODGKİN LENFOMA (HL)

Hodgkin lenfoma (HL), 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından dalak ve lenf bezi büyümeleri ile tanımlanmıştır (Hodgkin 1832). 1865 yılında hastalık anemi, kilo kaybı, ateş ile Sir Samuel Wilks tarafından ilişkilendirilmiş ve Hodgkin olarak adlandırılmış (Wilks 1865). Greenfield, 1878 yılında patognomonik olan dev hücreleri farketmiştir (Greenfield 1878). Alman patolog Carl Sternberg ve Amerikalı patolog Dorothy Reed birbirinden habersiz olarak 1898 ve 1902 yıllarında Hodgkin hastalığının tipik hücresi olan “Reed-Sternberg” dev hücresini tanımlamışlardır (şekil-2) (Sternberg 1898; Reed 1902).



Şekil 2 Reed-Stenberg Hücresi

3.1. Epidemiyoloji

HL, tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu, gelişmiş ülkelerdeki tüm kanserlerin yaklaşık %0,6'nı oluşturmaktadır. ABD'de her yıl 8500 yeni hasta ve 1120 ölüme neden olmaktadır (Siegel, Miller ve ark. 2016). Avrupa'da yıllık insidansı 100.000

kişide yaklaşık 2,4'dür (Sant, Allemani ve ark. 2010; Smith, Howell ve ark. 2011). Hafif olarak erkeklerde daha sık görülür. Gelişmiş ülkelerde 20 yaş civarı ve 65 yaş civarında bimodal bir dağılım göstermektedir (Gloeckler Ries, Kosary ve ark. 1997). Gelişmemiş ülkelerde erkekler için ilk zirve çocukluk çağında vardır, genç erişkinlerde düşük oranlarda ve yaşlılarda geç bir zirve yaparak dağılım göstermektedir (Correa and O'Connor 1971). Baskın histolojik alt tip; coğrafi konumu ve ekonomik ilerlemeye göre değişir. ABD gibi gelişmiş ülkelerde, Nodüler Sklerozan HL (NSHL) genç erişkinlerde baskın histolojik alt tipi oluşturur. Gelişmemiş bölgelerde; Karma Hücreli HL (MSHL) çocuk ve yetişkinlerde daha sık görülür (Correa and O'Connor 1971; Correa and O'Connor 1973; Gutensohn and Cole 1981).

3.2 Etiyoloji

3.2.1 Sosyo-ekonomik Düzey ve Çevre

Potansiyel olarak; Gelişmiş ülkelerde HL gelişme riski yüksek yaşam standardı ile ilişkilidir. Bu birliktelik çocuk ve genç erişkinlikte görülen Nodüler Sklerozan alt tipi için spesifik görülmektedir (Glaser 1987; Cozen, Katz ve ark. 1992). Buna karşın Karma Hücreli HL alt tipi için düşük sosyoekonomik statü ile ilişkilidir (McNally, Alston ve ark. 2003). Gelişmiş sosyoekonomik düzeyli toplumlarda ve düşük sosyoekonomik düzeyli toplumlarda görülen HL'nın Karma Hücreli ve Lenfositten Fakir alt tipleri daha sık olarak Epstein-Barr Virus (EBV) pozitifdir (Hu, Hufford ve ark. 1988). Bu veriler sosyoekonomik düzey artışı ile HL gelişim riskini genel olarak çevresel faköre ve enfeksiyöz ajana gecikmiş maruziyet ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Vianna and Polan 1973; Flavell, Biddulph ve ark. 2001; Zimmerman, Schimmenti ve ark. 2015). Spesifik maruziyetin önemi açık değildir. Potansiyel olarak;

- EBV'nin neden olduğu Enfeksiyöz Mononükleoz (EMN) öyküsü olan hastalarda HL risk artışı görülmektedir (Mueller, Evans ve ark. 1989; Hjalgrim, Askling ve ark. 2000).
- Suçiçeği, kabakulak, kızamıkçık, boğmaca gibi diğer çocukluk çağı bulaşıcı hastalıklarının HL gelişim riski açısından azaltıcı etkisi vardır (Alexander, Jarrett ve ark. 2000).

- Emzirmenin koruyucu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir, ancak bu geçen anne kaynaklı antikorlardan olup olmadığı bilinmemektedir (Davis, Savitz ve ark. 1988; Grufferman, Davis ve ark. 1998).

- Popülasyon temelli vaka-kontrol çalışmalarında elde edilen veriler Aspirin kullanımı HL'ya karşı koruyucu olabilir ve sigara içimi HL riskini arttırabilir ((Chang, Zheng ve ark. 2004; Nieters, Rohrmann ve ark. 2008; Castillo, Dalia ve ark. 2011; Kroll, Murphy ve ark. 2012).

3.2.2 İmmünsüpresyon

İmmün yetmezlik, solid organ ve hematopoetik hücre transplantasyonu, immünsüpresif ilaç tedavisi ve HIV enfeksiyonu ile HL insidansı artmaktadır (Garnier, Lebranchu ve ark. 1996; Goedert, Coté ve ark. 1998; Tinguely, Vonlanthen ve ark. 1998). Dikkat çekici bir şekilde, bağışıklık sistemi baskılanmış toplumlarda HL için risk artışı HDL'ya göre daha azdır ve gelişim zamanı farklılık gösterir (Garnier, Lebranchu ve ark. 1996; Tinguely, Vonlanthen ve ark. 1998).

3.2.3 Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalık öyküsü olan hastalar HL gelişimi açısından artmış risk altındadır ve bağlı komorbidite ve geç tedavi ile ilgili toksisite zorlu yönetim sorunlarına yol açabilir (Landgren, Pfeiffer ve ark. 2010; Hollander, Rostgaard ve ark. 2015). Hastaların bireysel olarak; Romatoid Artrit(RA), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Sarkoidoz, ailesel olarak; Sarkoidoz ve Ülseratif Kolit (ÜK) birlikteliği önemlidir.

3.2.3 Aile Hikayesi

HL hastalarının ailesinde HL gelişme riski yatkınlık ve ortak çevresel maruziyet nedeniyle daha yüksektir. Genel olarak HL yakın akrabalarında HL gelişim riski 3-5 kat daha yüksektir. Bu ilişki bazı HLA allelleri ile özellikle HLA-A1 ile ve daha az oranda HLA-B5, HLA-B8 ve HLA-B18 ile ilişkilidir (Oza, Tonks ve ark. 1994; Harty, Lin ve ark. 2002; Diepstra, Niens ve ark. 2005).

3.3 Histopatolojik Sınıflama

Histolojik olarak HL’ de kanser hücre popülasyonu toplam hücre popülasyonunun küçük bir kısmını oluşturur (Lanzkowsky 2005). Klasik HL; büyük oranda inflamatuvar hücreler (histiyosit, plazma hücreleri, lenfositler, eozinofiller, nötofiller) ve sitokin salınımı sonucu gelişen fibrozisten oluşur. Özellikle reaktif hücrelerin varlığı makrofaj ve eozinofillerin sayısal çokluğu prognostik olarak önemlidir (Tan, Scott ve ark. 2012). Klasik HL’ de neoplastik hücreler; Reed-Sternberg hücreleri (RSH) ve onun varyantlarıdır (Lanzkowsky 2005).

HL için WHO sınıflaması kullanılmaktadır. Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma tipi, klasik formlardan farklı bir klinikopatolojik durumdur (Mason, Banks ve ark. 1994; Diehl, Sextro ve ark. 1999). HL’ nın alt tiplerinin görülme sıklığı coğrafi özellik ve gelişmişliğe göre değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde Nodüler Sklerozan HL sık görülürken, daha az gelişmiş ülkelerde Karma Hücreli HL daha sık görülmektedir (Correa and O’Conor 1971; Correa and O’Conor 1973; Gutensohn and Cole 1981)). Gelişmiş ülkelerde Nodüler Sklerozan (NS) tip HL, tüm olguların yaklaşık %70’ini oluşturmaktadır (Bernhards, Fischer ve ark. 1992). Karma Hücreli tip HL ise Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen tiptir. Ünal ve arkadaşlarının çalışmasına göre Karma Hücreli %47.8, Nodüler Sklerozan %23, Lenfosit Zengin (LZ) %19.9 ve lenfosit fakir (LF) %9.3 sıklığında görülmüştür (tablo-3) (Altuntas, Eser ve ark. 2003).

Tablo 3 HL’da histopatolojik sınıflama ve görülme sıklığı

Histopatoloji	A.B.D	TÜRKİYE
Nodüler Sklerozan	%40-70	%25-30
Mikst Selüler	%25-35	%35-50
Lenfosit fakir	%5-10	%5-10
Lenfosit Zengin	%5-10	%5-10
Nodüler Lenfosit Baskın	%4-5	%5

Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma (NLPHL): Bu hastalık klinik ve patoloji karakteristik özellikleriyle klasik HL’den ayrılır. Yeni tanı HL’ın yaklaşık %5’ini oluşturur (Swerdlow, Campo ve ark. 2008). Hastaların yaklaşık %75’i erkektir (Morton, Wang ve ark. 2006). Çocuk ve genç erişkinde iki zirve yapar ve ortalama

görölme yaşı 30-40 yaşlarıdır (Diehl, Sextro ve ark. 1999; Saarinen, Pukkala ve ark. 2013). Etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir ve genellikle patlamış mısır, Lenfhistiyositik olarak adlandırılan Reed-Sternberg hücresi varyantı bulunmaktadır (Braeuninger, Küppers ve ark. 1997; Marafioti, Hummel ve ark. 1997)ve CD-20 eksprese ettiğı bilinmektedir. Genelde diafagmanın tek tarafında fizik muayene ile saptanabilen lenfadenpati ile kliniğe başvururlar (Regula Jr, Hoppe ve ark. 1988; Borg-Grech, Radford ve ark. 1989), B semptomu oldukça nadirdir (Diehl, Sextro ve ark. 1999). Kemik iliğı tutulumu %1-2 olarak görölmektedir ve çoğı hasta evre I-II'de tanı almaktadır (Khoury, Jones ve ark. 2004; Shimabukuro-Vornhagen, Haverkamp ve ark. 2005). Klinik seyir ve yaşam süresi olarak Klasik HL türlerine göre daha iyidir (Mason, Banks ve ark. 1994; Diehl, Stein ve ark. 2003).

Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma (NSHL): NSHL, nodüler bir büyüme paterni, bu nodülleri ayıran fibröz bantlar ve laküner tip tümoral hücreler ile karakterizedir (Lukes, Gompel ve ark. 1966; Lukes and Butler 1966). İnflamatuvar zemin genellikle eozinofil, nötrofil ve histiyositten oluşmaktadır.

Karma Hücreli Hodgkin Lenfoma (MSHL): Klasik HL'ın heterojen bir grubudur, fibröz bantlar içermeyen diffüz veya belli belirsiz nodüler büyüme paterni gösterir (Lukes, Gompel ve ark. 1966). İnce interstisyel fibrozis içerebilir tanısal klasik Reed-Sternberg hücresi gözlenir. İnflamatuvar zemin değişken olmakla beraber eozinofil, nötrofil, histiyosit ve plazma hücresinden oluşmaktadır.

Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma (LZHL): Klasik HL'ın en iyi prognozlu alt grubunu oluşturmaktadır. Morfolojik olarak en sık nodüler bir büyüme paterni göstermesine karşın diffüz de olabilir (Chang, Smedby ve ark. 2005). Nodüler yapılar sıklıkla küçük germinal merkezler içermektedir.

Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma (LFHL): Klasik HL'nın en az görülen ve en kötü prognozlu alt tipidir. Genellikle ileri yaşta ileri evrede tanı konur ve tanı anında kemik iliğı tutulumu ve B semptomu varlığı yaygındır (Kinney, Greer ve ark. 1986).

3.4 Klinik Özellikler

Hastaların %90'ında ilk başvuru nedeni yüzeysel, ağrısız, hassas olmayan, lastik kıvamında ve genellikle boyun ve supraklavikular alanda ortaya çıkan lenfadenopatilerdir (LAP). Ortalama %50 olguda servikal LAP mevcuttur (Hoffman 2000). Tipik olarak tek bir lenf nodundan köken aldığı ve komşu lenf nodlarına aşama aşama yayıldığı gösterilmiştir. Genellikle yayılma şekli boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğru olduğu düşünülmektedir (Wintrobe and Lee 1998; Beutler and Williams 2001).

Hastalık çoğunlukla supradiafragmatik lenf nodlarından başlamaktadır. HL'da yaygın hematogen yayılımdan önceki son aşama dalak tutulumudur. Kemik iliği tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır.

Akciğer grafigerinde saptanan mediastinal kitle ikinci sıklıkta başvuru nedenidir. Kitle bası semptomlarına yol açmadan oldukça büyüyebilir. Daha az sıklıkta kitle retrosternal göğüs ağrısı, öksürük veya nefes darlığı gibi spesifik olmayan belirtilere neden olabilir. Transtorasik en geniş çapın 1/3'ünü veya 10cm'yi aşan kitle "bulky" olarak tanımlanır ve prognozu kötü yönde etkiler (Gobbi, Cavalli ve ark. 1985).

Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı gibi sistemik semptomlar görülebilir. Ateş (38 °C ve üzeri), gece terlemesi ve son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, B semptomları olarak tanımlanmaktadır. Hastaların %25-40'ında B semptomları vardır ve bu evreleme, prognoz ve tedavi planlamasında önem taşımaktadır (Bernhards, Fischer ve ark. 1992; Hoffman 2000). B semptomları ileri evre hastalığı olanlarda ve yaşlılarda daha sık görülür (Crnkovich, Leopold ve ark. 1987). Nadiren 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemleri izleyen döngüsel, yüksek derecede "Pel Ebstein" tipi ateş görülebilir ve tanısaldır (Good and DiNubile 1995).

Kaşıntı HL tanısından aylar yıllar önce ortaya çıkan erken bir semptom olabilir (Gobbi, Cavalli ve ark. 1985). Kaşıntı erken dönemde hastaların %10-15'inde görülür, ancak hastalığın seyri sırasında zaman zaman karşılaşılabılır. Nadiren HL hastalarda alkol alımı sonrasında tutulum olan lenf nodlarında ağrı olabilir (Atkinson, Austin ve

ark. 1976). İktiyozis, akrokeratozis (bazeks sendromu), ürtiker, eritema multiforme, eritema nodozum, nekrotizan lezyonlar, hierpigmentasyon ve deri tutulumu HL hastalarında görülebilir (Lucker and Steijlen 1995; Llamas-Velasco, Fraga ve ark. 2015).

Hastaların % 20'sinde ise lenfadenopati diyafragma altındadır. Abdominal lenf nodu tutulumu yaşlı hastalarda, ateş veya gece terlemesi varlığında daha sık görülmektedir. Sırt ağrısı, kemik ağrıları ve omurilik basısı semptom ve bulguları gözlenebilir. Merkezi sinir sisteminde (SSS) parankimal veya meningeal tutulum nadir olarak görülür (Beutler and Williams 2001). Progressif multifokal lökoensefalopati, nekrotizan miyelopati, subakut duyusal ve motor nöropati, subakut serebellar dejenerasyon, Guillain Barre sendromu ve granülomatöz anjiitis gibi paraneoplastik sendromlar gözlenebilir (Graus, Gultekin ve ark. 1998; Hoffman 2000).

3.5 Tanı ve Evreleme

HL hastalığının tanısı uygun dokudan yapılacak histopatolojik inceleme ile konulur. Doğru tanı ve histolojik alt grubun tayininin yapılabilmesi için immünohistokimyasal çalışma yapılmalıdır ve bunun için eksizyonel biyopsi gereklidir (Zukerberg, Collins ve ark. 1991; von Wasielewski, Mengel ve ark. 1997). Tanı konulan hastalarda öncelikle hikaye, tam bir sistemik fizik muayene, tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, sedimentasyon, LDH düzeyi, hepatit markerları, HIV antijeni, postero-anterior ve lateral akciğer grafisi ile başlanmalıdır. Hastanın performans durumu Karnofsky veya ECOG skalasına göre değerlendirilerek kayıt altına alınmalıdır (Tablo-4 ve Tablo-5)

Tablo 4 Karnofsky Performans Skalası (Karnofsky 1949)

%100	Normal, yakınması yok, semptom yok
%90	Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir
%80	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi var
%70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz
%60	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadir yardım gerekir biraz yardıma ihtiyaç duyar
%50	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir
%40	Özel bakım ve yardım gerekir
%30	Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakat ölüm riski yoktur
%20	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır

%10	Ölmek üzere
%0	Ölüm

Tablo 5 ECOG(Zubrod/WHO) Performans Skalası (Oken, Creech ve ark. 1982)

0	Aseptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

HL hastalara Cotswolds tarafından modifiye edilmiş Ann-Arbor evreleme sistemine göre evrenlenmektedir (Carbone, Kaplan ve ark. 1971; Lister, Crowther ve ark. 1989). Orijinal Ann-Arbor sınıflaması laparotomi ve lenfanjiogramı dayanmaktaydı. 1988 yılında Cotswolds modifikasyonu ile görüntüleme yöntemleri etkinliği kabul edildi (Lister, Crowther ve ark. 1989). 2014 yılında Lugano ektranodal tutulumların gösterilmesinde Pozitron Emisyon Tomografisinin etkinliğini ve klasifikasyonda revizyon önerdi (Barrington, Mikhael ve ark. 2014; Cheson, Fisher ve ark. 2014) (Tablo-6). Bu nedenle evrelemede PET/BT ile görüntüleme tercih edilmektedir. HL Fluorodeoksiglukoz tutulumu yüksek Lenfoma olması ve PET eklenmesiyle yaklaşık %20 civarında hastada evresinin değişmesine ve bu hastaların yaklaşık yarısının daha agresif izlenmesine sebep olmaktadır (Hutchings, Loft ve ark. 2006; Barrington, Mikhael ve ark. 2014; Barrington, Kirkwood ve ark. 2016). PET/BT kullanılmadığı durumlarda kontrastlı BT kullanılabilir. Ancak radyoterapi planlanan hastalarda PET/BT yeterli ayrıntı verememesi nedeniyle BT ile görüntüleme tercih edilmelidir. Kemik iliği tutulumu HL'da odaksal ve genellikle fibrozis ile birlikte olduğu için biyopsi yapmak

gerekir, sadece aspirasyon yetersizdir (Bernhards, Fischer ve ark. 1992; Wintrobe and Lee 1998; Beutler and Williams 2001).

Tablo 6 Ann-Arbor Sınıflaması Cotswolds Modifikasyonu (Lister, Crowther ve ark. 1989)

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

MSS tutulumu beynin fizyolojik yüksek FDG tutulumu nedeniyle PET/BT ile atlanabilmektedir (Barrington, Mikhaeel ve ark. 2014; Cheson, Fisher ve ark. 2014). Bu nedenle son derece nadir ve klinik olarak şüphe varlığında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile değerlendirilmelidir.

3.6. Prognoz

Hodgkin hastalığında özellikle erken evre hastalarda tedaviye yaklaşımda prognostik faktörler önemli rol oynamaktadır ve kriterler bölgeye göre değişmektedir (Tablo-7) (Klimm, Goergen ve ark. 2013). Hastalarda yaş, cins, evre, tutulan alan sayısı, sedimetasyon hızı, hemoglobin düzeyi, B semptomlarının varlığı, bulky hastalık düzeyine göre prognostik faktörler geliştirilmiştir. Buna göre erken evre HL hastaları iyi pronozlu ve kötü prognozlu olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır.

Tablo 7 Erken Evre HL’da Prognostik Faktörler

Çalışma-Ülke	Risk Faktörleri	Açıklama
GHSG Almanya	≥ 3 nodal alan tutulumu, mediastinal bulky kitle, sedimentasyon >50 veya B semtomları var ise >30 , ekstranodal hastalık	İyi prognoz=evre I-II, risk faktörleri yok; kötü (orta)=evre I-II ve ≥ 1 risk faktör varlığı veya mediastinal kitle veya ekstranodal hastalık olmadan B semptom varlığı
EORTC Avrupa	Yaş ≥ 50 , mediastinal kitle, sedimentasyon >50 veya B semtomları var ise >30 , ≥ 4 nodal alan tutulumu	İyi prognoz= olumsuz prognostik faktörler olmadan evre I-II supradiafragmatik hastalık; kötü = ≥ 1 risk faktör varlığında evre I-II supradiafragmatik hastalık
GELA Fransa	≥ 45 yaşta sedimentasyon yüksekliği, hb ≤ 10.5 gr/dL, lenfosit sayısı $\leq 600/\text{mm}^3$, erkek cinsiyet	İyi prognoz= risk faktörü olmadan evre I-II, kötü = ≥ 1 risk faktörü varlığında evre I-II
ECOG/NCI Amerika	Bulky hastalık, B semptomları	Erken evre=risk faktörü yok, ileri evre= ≥ 1 risk faktörü
NCRI İngiltere	Bulky hastalık, B semptomları	Bulky hastalık, B semptomları
NTI İtalya	Bulky hastalık, pulmoner hiler lenf bezi, bitişik organ tutulumu, sistemik semptom	İyi prognoz: risk faktörü yok Kötü prognoz:risk faktörlerinin varlığı
DFCI Amerika	Bulky hastalık	İyi prognoz: herhangi bir kitle >10 cm, Kötü prognoz: medastinal kitle $>1/3$ toraks çapı

GHSG: Alman Hodgkin çalışma gurubu, EORTC: Kanser tedavi ve araştırma organizasyonu, GELA: Fransa lenfoma çalışma gurubu, ECOG: Doğu birleşik onkoloji gurubu, NCRI: Ulusal kanser araştırma enstitüsü, NTI: Ulusal tümör enstitüsü, DFCI: Dana Faber kanser enstitüsü

İleri evre HL hastaları içinde Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi kullanılmaktadır (Tablo-8) (Hasenclever, Diehl ve ark. 1998). Her bir faktöre 1 puan verilerek yapılan değerlendirme sağ kalımla yakından ilişkilidir. 1980-2010 yılları arasında doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin tedavisi almış 740 hastanın progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalımının IPS’ye göre dağılımı Tablo-9’da gösterilmiştir (Moccia, Donaldson ve ark. 2012).

Tablo 8 Uluslararası Prognostik Skor (IPS)

1.Yaş(≥ 45)
2.Erkek Cinsiyet
3.Hemoglobin $< 10,5$ g/dl
4.Evre IV Hastalık
5.Lökosit sayısı $\geq 15,000/\text{mm}^3$
6.Lenfosit Sayısı $< 800/\text{mm}^3$ veya Lökosit Sayısının %6'dan az olması
7.Albumin < 4 g/dl

Tablo 9 IPS'ye göre sağ kalım

Faktör Sayısı	Sıklık	5 yıllık PFS	OS
0	%8	%88	%98
1	%26	%84	%97
2	%26	%80	%91
3	%21	%74	%88
4	%12	%67	%85
5 ve Fazla	%7	%62	%67

3.6. Tedavi

Evreleme ve prognostik faktörlerin belirlenmesinden sonra uygun tedavi ile yüksek sağ kalım sağlanabilen bir hastalıktır. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) etkin tedavi yöntemleridir tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler (Nissen and Nordentoft 1982; Ekstrand, Lucas ve ark. 2003). Tercih edilen KT rejimleri tablo-10'da verilmiştir.

Tablo 10 HL’da Tercih Edilen Kemoterapi Rejimleri

Rejim Adı	İlaç	Doz(mg/m ²)	Gün	Uygulama	Sıklık
ABVD (Canellos, Anderson ve ark. 1992)	Doksorubisin Bleomisin Vinblastin Dakarbazin	25 10 6 375	1,15 1,15 1,15 1,15	iv iv iv iv	28gün
MOPP (DEVITA, SIMON ve ark. 1980)	Mekloreタミン Vinkristin) Prokarbazin Prednizon	6 1,4 100 40	1,8 1,8 1-14 1-14	iv iv PO PO	28 gün
COPP	Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon	650 1,4 100 40	1,8 1,8 1-14 1-14	iv iv PO PO	28 gün
BEACOPP (BAZAL) (Dann, Bar- Shalom ve ark. 2007)	Bleomisin Etoposit Doksorubisin Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon	10 100 25 650 1.4 100 40	8 1-3 1 1 8 1-7 1-14	iv iv iv iv iv Oral Oral	21 gün
BEACOPP (YOĞUN) (Dann, Bar- Shalom ve ark. 2007)	Bleomisin Etoposit Doksorubisin Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon	10 200 35 1250 1.4 100 40	8 1-3 1 1 8 1-7 1-14	iv iv iv iv iv Oral Oral	21 gün
BEACOPP 14	Bleomisin Etopozid Doksorubisin Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon	10 100 25 650 1.4 100 80	8 1-3 1 1 8 1-7 1-14	iv iv iv iv iv Oral Oral	14 gün CSF ile beraber
STANFORD (Bartlett, Rosenberg ve ark. 1995)	Doksorubisin Vinblastin Mekloreタミン Vinkristin Bleomisin Etopozid Prednizon	25 6 6 1.4 5 60 40	1, 15, 29, 43, 57, 71 1,29,57 8, 22, 36, 50, 64, 78 8, 22, 36, 50, 64, 78 15, 43, 71 İlk 10 hafta gün aşırı 40 mg 10-12 hafta azaltarak kes	iv iv iv iv iv iv Oral	12 hafta

Nodüler Lenfosit Predominant HL: NLP HL klinik, patolojik özellikleri ile klasik HL'dan ayrılmaktadır, prognozu da daha iyi olan bu grupta evre I/II hastalarda çeşitli grupların yapmış olduğu çalışmalar tek başına 30-36Gy RT'nin etkin bir tedavi olduğunu göstermiştir (Diehl, Sextro ve ark. 1999; Wilder, Schlembach ve ark. 2002; Nogova, Reineke ve ark. 2005). Evre III/IV klasik HL gibi alkileyici temelli KT kombinasyonlarıyla ve seçilmiş vakalarda konsolidasyon amaçlı RT ile tedavi edilmektedir (Diehl, Sextro ve ark. 1999; Xing, Connors ve ark. 2014). NLP HL'da tümöral hücrelerin CD-20 üretimi sebebiyle Anti CD-20 Monoklonal antikoru olan Ritüximabın etkili ve konvansiyonel tedavilere göre daha az yan etkiye sebep olacağı düşünülmektedir (Rehwal, Schulz ve ark. 2003). Yapılan faz I ve II çalışmalarında olumlu sonuçlar alınmıştır (Ekstrand, Lucas ve ark. 2003; Schulz, Rehwal ve ark. 2008; Eichenauer, Fuchs ve ark. 2011; Eichenauer, Plütschow ve ark. 2015). Erken Evre İyi Prognostik Özellikli HL: Erken evre iyi prognostik grup HL hastalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile tek başına KT alan hastalara göre hastalıksız sağ kalım yüksek olmasına karşın toplam sağ kalım arasında fark olmamıştır (Shore, Weinerman ve ark. 1990; Specht, Gray ve ark. 1998). ABVD tercih edilen kemoterapi kombinasyon rejimidir (Network ; Noordijk, Carde ve ark. 2006; Fermé, Eghbali ve ark. 2007). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu grup hastalarda ABVD KT kombinasyonunun 2-4 kür uygulanması ve sonrasında tutulmuş alana 30-35Gy RT uygulanması en iyi tedavi seçeneğidir (Perry, Oncology ve ark. 1999).

Erken Evre Kötü Prognostik Özellikli HL: Erken evre kötü prognostik özellikli hastalarda KT ve RT kombinasyonu tedavinin esasıdır (Fermé, Eghbali ve ark. 2007). KT kombinasyonu olarak ABVD tercih edilmektedir alternatif olarak da STANFORD kullanılabilir (Gordon, Hong ve ark. 2013; Advani, Hong ve ark. 2015). GHSG ve EORTC çalışmalarında ABVD'ye alternatif olarak BEACOPP bazal kombinasyonu denenmiş olsa da toksisitesi daha yüksek bulunmuştur (Carde, Hagenbeek ve ark. 1993; Brusamolino, Anselmo ve ark. 1998). Bu grup hastalarda 4-6 kür ABVD tedavisi ve 30-35Gy RT kombinasyonu tercih edilmektedir (Gobbi, Ferreri ve ark. 2013)

İleri Evre HL: Evre III-IV hastalığı olan hastalarda tedavide kombinasyon KT'ı kullanılmaktadır. RT seçilmiş hastalarda konsolidasyon amacıyla kullanılmaktadır. Yaygın olarak 3 KT rejimi kullanılmaktadır

- ABVD: genellikle 14 günde bir uygulaması olan 28günde tekrar edilen toplam 6-8 kür uygulanan standart KT rejimidir (Duggan, Petroni ve ark. 2003; Carde 2005; Johnson, Radford ve ark. 2005). En sık akut toksisitesi %34 oranında grade 3/4 nötropeni, %13 bulantı-kusma, %31 alopesidir (Federico, Luminari ve ark. 2009). Tek başına KT kullanımı durumunda miyelosüpresyon nadirdir (Santoro, Bonadonna ve ark. 1987). Uzun dönem komplikasyonu bleomisin ilişkili pulmoner toksisite ve doksorubisin ilişkili kardiyotoksisitedir (Martin, Ristow ve ark. 2005; Swerdlow, Higgins ve ark. 2007).

- BEACOPP (yoğunlaştırılmış): Çoğu hastada RT ile beraber uygulanmakta. Çoğu hastada progresyonsuz sağ kalım avantajı sağlasa da randomize çalışmalarda ABVD'ye göre toplam sağ kalım avantajı sağlamamıştır (Skoetz, Trelle ve ark. 2013). BEACOPP kombinasyonunun kemik iliği baskılanması, sekonder maligniteler ve nadir ölümcül sepsis gibi dezavantajı vardır (Federico, Luminari ve ark. 2009; Viviani, Zinzani ve ark. 2011).

- STANFORD V: Tüm hastalarda RT ile beraber uygulanır. Kısa uygulama ve takvimi ve düşük pulmoner toksisitesi nedeniyle tercih edilebilir (Bartlett, Rosenberg ve ark. 1995; Horning, Williams ve ark. 2000). Randomize çalışmalar ABVD'ye göre üstünlüğü gösterilememiştir (Johnson, Hoskin ve ark. 2004; Hoskin, Lowry ve ark. 2009).

Anti CD-20 monoklonal antikoru olan Rituksimab B hücreli HDL tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Klasik HL'da tümöral hücreler germinal merkez B hücreleridir ve CD-20 ekspresyonları değişkendir (Gordon and Longnecker 2012). Reed sternberg hücrelerinde genele olarak CD-20 ifadesi eksiktir, %20-30 civarında sınırlı vakada CD-20 eksprese edilir. Buna ek olarak tümör mikroçevresi CD-20 eksprese edebilmektedir. Randomize olmayan faz II çalışmalarında Rituksimab ABVD'ye eklenerek etkinliği araştırılmaktadır (Kasamon, Jacene ve ark. 2012; Younes, Oki ve

ark. 2012). Şu an için sağ kalımı iyileştirdiğini göstermek için kanıtlar oldukça azdır, çalışmalar devam etmektedir.

Yanıt Değerlendirme; HL'da 3-4. kür ve son kür tedavi sonrası fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme testleri ile yanıt değerlendirmesi yapılır.. Tablo 11'da tedaviye yanıt kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 11 Tedaviye Yanıt Kriterleri (Juweid, Stroobants ve ark. 2007)

Tam yanıt (TY)	Hastalığa ait belirti olmaması. Başlangıçta PET pozitif veya herhangi bir reziduel kitlesi olanlarda PET'in negatifleşmesi. Başlangıçta kemik iliği tutulumu var ise daha sonraki biyopsilerde tutulum olmaması.
Kısmi yanıt (KY)	En büyük çapa sahip 6 lenfadenopatinin büyüklüğünde >%50 küçülme. Diğer lenf bezleri, karaciğer ve dalakta büyüme olmaması. Tedavi sonra tutulan alanlardan en az birinde FDG pozitifliği. KY'da kemik iliği değerlendirmeye alınmaz.
Stabil hastalık (SH)	TY, KY veya progressif hastalık gurubuna girmeyenler. En az bir alanda FDG pozitifdir, yeni bir alanda FDG pozitifliği gelişmemiştir.
İlerleyici hastalık	Aşağıdakilerden birinin varlığı. A) 1.5 cm çapında yeni bir lezyonun gelişmesi (burada sadece FDG pozitifliği değerlendirmeye alınmaz. B) bir lenf bezinden daha fazla olmak üzere toplam %50 den fazla büyüme, c) Daha evvel kısa aksı >1cm olan lenf bezinde uzun çapın %50'den fazla büyümesi. Lezyonlar FDG-PET pozitif olmalıdır.

PET/BT değerlendirmesinde Deauville skoru (5 puanlı bir ölçek olarak da bilinir) farklı merkezde, farklı cihazlarla yapılan PET/BT yorumlarının standardizasyonu için yapılan bir görsel yöntemdir (Barrington, Qian ve ark. 2010) (Tablo-12).

Tablo 12 Deauville Kriterleri

Skor 1: Tutulum yok
Skor 2: Tutulum ≤ mediasten
Skor 3: Tutulum > mediasten ≤ karaciğer
Skor 4: Tutulum > karaciğer (orta derecede artmış)
Skor 5: Tutulum > karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları
Skor X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

Dirençli ve Tekrarlayan Hastalık: HL’da standart KT tedavileri sonrasında prognostik faktörlere bağlı olarak; erken evrelerde %10-15, ileri evrelerde %20-40 oranında relaps görülür (Josting, Franklin ve ark. 2002). Bu relapsların %40-50’si indüksiyon tedavisinden sonraki ilk 12 ay’da gelişir (Bonfante, Santoro ve ark. 1997; Radman, Bašić ve ark. 2002). Ek olarak %10-15’i tedaviye dirençlidir (Santoro, Bonadonna ve ark. 1987; Canellos, Anderson ve ark. 1992). Kurtarma tedavisi ile bu hastaların yarısında kalıcı remisyon sağlanabilir.

Dirençli veya tekrarlayıcı hastalığı olanlarda kurtarma tedavilerinin birbiri ile karşılaştırmalı çalışması bulunmaması nedeniyle altın standart bilinmemektedir. Deksametazon, yüksek doz ARA-C, sisplatin (DHAP), ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), gemesitabin, deksametazon, sisplatin (GDP) en sık kullanılan kurtarma rejimleridir (Moskowitz, Nimer ve ark. 2001; Josting, Rudolph ve ark. 2002; Baetz, Belch ve ark. 2003). Bu protokollerin kaç kür uygulanacağına dair bir kanıt bulunmamakla birlikte çoğunlukla 2 kür uygulama şekli kabul görmektedir. Yüksek riskli, 2. relapsı olan veya progresif olan hastalar yüksek doz KT ve Ototog Kök Hücre Nakli (OKHN) için adaydırlar (Linch, Goldstone ve ark. 1993; Schmitz, Pfistner ve ark. 2002).

İzlem: Tedavi tamamlanması sonrasında hastalara ilk 2 yıl 3 ayda bir sonraki 3 yıl 6 ayda bir klinik fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile takip edilmelidir, sonrasında yıllık takiplerle nüks ve ikincil malignitler açısından izlenmelidir.

4. HODGKİN DIŞI LENFOMA

HDL klinik ve biyolojik özellikleri bakımından heterojen bir grup hastalığı kapsamaktadır (Armitage and Weisenburger 1998; Jaffe, Harris ve ark. 2001) 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan ve 1865 yılında Samuel Wilks tarafından adı verilerek ölümsüzleştirilmesi (Wilks 1865) sonrasında lenf nodlarını büyüten bu daha heterojen hastalık grubu Hodgkin Dışı Lenfoma olarak adlandırılmıştır. B lenfosit, T lenfosit NK hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Klinik seyir ve prognozda heterojenite nedeni ile Hodgkin dışı lenfomalar indolen (yavaş seyirli), agresif ya da çok agresif olarak 3 gruba ayrılırlar (Hiddemann, Longo ve ark. 1996). (Tablo-13)

Tablo 13 HDL Klinik sınıflaması

B Hücreli	T Hücreli
<u>Yavaş Seyirli</u> B-KLL/küçük lenfositik lenfoma, Lenfoplasmatik lenfoma, immunositoma, Waldenström makroglobulinemisi, Tüylü hücreli lösemi, Splenik marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT tipi ektranodal marjinal zon lenfoma, Foliküler lenfoma (grade I, II)	<u>Yavaş Seyirli</u> Büyük granüler lenfositik lösemi, Mycosis fungoides, Sezary sendromu, Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli
<u>Saldırgan</u> Plazma hücreli myelom Mantle hücreli lenfoma Foliküler lenfoma (grade III) Diffüz büyük hücreli lenfoma Primer Mediastinal büyük B hücreli	<u>Saldırgan</u> T proliferatif lenfositik lösemi, Periferik T hücreli lenfoma, Angioimmunoblastik lenfoma, angiosentrik lenfoma (nazal tip NK hücreli veya T hücreli lenfoma), İntestinal T cell lenfoma, Anaplastik büyük hücreli lenfoma, Hepatosplenik gamma/delta lenfoma, subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
<u>Çok Saldırgan</u> Burkitt Lenfoma Lenfoblastik Lenfoma	<u>Çok Saldırgan</u> Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma

4.1 Epidemiyoloji

Dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sorunu olan HDL tüm kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 6. sırada yer almaktadır (Parkin, Bray ve ark. 2001). Ülkemizde 2008 verilerine göre HDL erkeklerde 7. kadınlarda ise 8. en sık görülen kanserdir (Bakanlığı 2010). Yaş ile beraber görülme sıklığı HDL’da

artmıştır (Roman and Smith 2011). 65 yaş üzerinde görülme sıklığı 100.000' de 87,2 iken 60 yaş altında 100.000'de 9,6 civarında olmuştur. Sosyoekonomik düzey ve coğrafi özelliklere göre de görülme yaşı farklılık göstermektedir. Avrupa ve ABD'de 60-70.li yaşlarda daha sık gözlenirken, Ortadoğu ve Asya'da 40-50 yaş civarında daha sık gözlenmektedir (Newton, Ferlay ve ark. 1997).

HDL'da coğrafi olarak histolojik alt tip dağılımları da farklılık göstermektedir (Newton, Ferlay ve ark. 1997). Tüm dünyada Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma(DBBHL) görülmektedir gelişmiş ülkelerde yaklaşık %35 civarında görülürken Asya ve Ortadoğu'da sıklığı artmaktadır (Morton, Wang ve ark. 2006; Swerdlow, Campo ve ark. 2008; Smith, Howell ve ark. 2011). Folliküler Lenfomalar 2. en sık HDL alt tipi olup batıda daha sık görülür. T Hücreli Lenfomalar Asya'da daha sık görülmektedir (Roman and Smith 2011).

HDL büyük çoğunlukla lenf nodundan kaynaklanmaktadır, primer ektranodal tutulum ABD'de %22-25, ABD'de %30 civarındayken Asya ve Ortadoğu'da ise %50'lere ulaşmaktadır (Newton, Ferlay ve ark. 1997; Cartwright, Brincker ve ark. 1999). Bu ektranodal bölgeler sıklıkla cilt, tonsiller, mide ve ince barsaklardır. Batı toplumlarında mide en sık tutulurken Ortadoğuda ince barsak tutulumu ön plandadır.

Ülkemizdeki durum değerlendirildiğinde HDL ile daha erken yaşta karşılaşmakta, %40 varan oranlarda ektranodal tutulum görülmekte batı bölgelerde mide ön plandayken doğu bölgelerinde ince barsak tutulumu dikkat çekicidir. Diğer alt tiplerin dağılımı tablo-14 de belirtilmiştir (SINIFLAMASINA and BAKIŞ)

Tablo 14 HDL alt tipleri ve sıklıkları

Lenfoma Alt tipi	%
DBBHL	30,1
KLL/SLL	10,4
Folliküler	5,6
Mantle Hücreli	3,2
Burkitt	3,1
Plazma Hücreli Neoplaziler	3,0
Malt lenfoma	2,9
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	2,9
T Lenfoblastik Lenfoma	2,3
Mikozis Fungoides	1,2

4.2 Etiyoloji;

HDL gelişiminde diğer malignitelerde olduğu gibi onkogenleri ve tümör süpresör genleri etkileyen çok sayıda genetik lezyonun karıştığı bir süreç vardır ve translokasyonlar %90 gibi yüksek oranda gözlenmektedir (Offit, Wong ve ark. 1991; Ye 2000). Bunlarda tümör süpresör gen baskılanması ve onkogen aktivasyonu etkisiyle HDL gelişimine yol açmaktadır (Fisher and Fisher 2004). (Tablo-15)

Tablo 15 Kromozomal Anomaliler ve Neden oldukları Lenfoma tipleri

t(11;14)	Mantle hücreli lenfoma
t(11;14)	Plazma hücreli myelom
t(14;18)	Foliküler lenfoma
t(8;14)	Burkitt lenfoma
t(9;14)	Lenfoplazmositik lenfoma
t(11;18), t(1;14), t(14;18),	MALT lenfoma
t(2;5)	ALK(+) anaplastik büyük hücreli lenfoma
t(11;18)	Ekstranodal düşük dereceli MALT lenfoma
t(1;14)	Ekstranodal MALT lenfoma
del(7)	Splenik marjinal zon lenfoma
izokromozom 7q	Hepatosplenik T hücreli lenfoma

Enfeksiyöz ajanlar HDL etiolojisinde önemli bir yer tutmaktadır (Tablo-16). Onojenik virüsler hedef hücre genomuna katılmasıyla etkili olurlar. HDL alt tipleri ile ilişkilendirilmiş 3 virüs tanımlanmıştır (Lyons and Liebowitz 1998)

- EBV: Endemik, sporadik ve AIDS ilişkili Burkitt Lenfoma ve immün süpresif tedavi alan hastalarda lenfoma gelişimiyle ilişkilidir (Epstein, Achong ve ark. 1964; Küppers 2005). EBV'nin rolünü gösteren kanıtlar; B hücrelerinin gelişim şeklini değiştirebilmekteler, EBV enfeksiyonu sonrası gelişen lenfomalarda entegre EBV terminalleri tüm hücrelerde tek tip olarak gözlenmekte (Neri, Barriga ve ark. 1991; Thorley-Lawson and Gross 2004). Organ nakli veya uzun süreli düşük doz metotreksat tedavisi sonrasında gelişen lenfomalarda EBV reaktivasyonu gözlenebilmektedir (Mariette, Cazals-Hatem ve ark. 2002).

- HTLV-1: Japonya ve Karayiplerde görülen Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma'da İnsan T Lenfotropik Virüs (HTLV)Tip-1 ilişkili bulunmuştur. Vakalarda tümöral hücrelerin tümünde HTLV-1 saptanmıştır (Smith and Greene 1991).

HTLV-1 etkisini onkogen ve proto-onkogen etkisinden çok hücre genomuna integrasyonu sonrasında viral genom üretimini sağlayan transregülatuar protein (HRLV-1 tax) üretimi nedeniyle olmaktadır.

- HHV-8: İnsan Herpes Virüs 8 (HHV-8) herpes virüs alilesinin üyesidir ve AİDS ilişkili Kaposi sarkom'un nedenidir (Chang, Cesarman ve ark. 1994). Lenfomlar içerisinde primer effüzyon lenfoması gibi vücut boluğu kökenli lenfomalarla ilişkilidir (Cesarman, Chang ve ark. 1995; Gaidano, Capello ve ark. 2000). Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsada viral proteinlerin siklin D ve/veya IL-6 ile olan homolojisi suçlanmaktadır (Järviluoma, Koopal ve ark. 2004).

HIV lenfomalar için bilinen bir risk faktörüdür ancak bunu neoplastik hücreleri enfekte ederek gerçekleştirmez (Ballerini, Gaidano ve ark. 1993). Etki mekanizması tam anlaşılamamış olsa da immün sistem regülasyonunu bozarak etki etmektedir. Hepatit C Virüsü (HCV) lenfomalarda %13 oranında saptanabilmektedir ve viral E2 proteinin etkili olduğu düşünülmektedir (Gisbert, García-Buey ve ark. 2003).

Helikobakter pylori ilişkili gastrit mide lamina propriasında CD4+ lenfosit ve olgun B Lenfosit birikimine yol açar. H. Pylori antijenleri B Lenfosit ve T Lenfositleri aktive olmasına lenfoid follikül oluşuma neden olurlar. Bu tablonun süregelen bir halde olması MALT lenfoma oluşumuna neden olmaktadır (Hussell, Isaacson ve ark. 1993). Erken dönmedeki hastalığın H. Pylori tedavisi ile gerilediği bir çok hastada gösterilmiştir (Wotherspoon, Diss ve ark. 1993).

Tablo 16 Enfeksiyöz Ajanlar ve Etkili Oldukları Lenfomalar

EBV	Burkitt Lenfoma, Posttransplant Lenfoma, Primer Beyin Lenfoması, Ekstranodal NK/T Hücreli Lösemi/Lenfoma
HTLV-1	Erişkin T hücreli Lösemi/Lenfoma
HHV-8	Primer Efüzyon Lenfoması, Multisentrik Castleman Hastalığı
HIV	DBBHL, Burkitt Lenfoma, Plazmoblastik Lenfoma
HCV	Lenfoplazmositik Lenfoma
H. Pylori	Gastrik MALT Lenfoma
Chlamydia psittaci, C.pneumoniae, C. trachomatis	Oküler adneksal MALT Lenfoma
Campulobacter jejuni	Alfa Ağır Zincir İlişkili İntestinal MALT Lenfoma

4.3 Histopatolojik Sınıflama

HDL B hücrelerin, T hücrelerin ve NK hücrelerin klonal artışından kaynaklanır. Sık karşılaşılan tipleri özetlenmiştir;

4.3.1 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBH)

HDL'nın en sık karşılaşılan alt tipidir. Görülme sıklığı yaklaşık %30'dur (Swerdlow, Campo ve ark. 2008). DBBHL'nın giderek morfolojik, genetik ve biyolojik açıdan heterojen bir grup olduğu düşünülmektedir. ABD ve İngiltere de insidansı yılda 100.000'de 7'dir (Morton, Wang ve ark. 2006; Smith, Howell ve ark. 2011). Avrupa da insidansı yılda 100.000'de 4,92'dir (Sant, Allemani ve ark. 2010). İnsidansı etnik özelliklere farklılık göstermektedir (Shirley, Sayeed ve ark. 2013). HDL'in diğer alt tiplerinde olduğu gibi %55 oranında erkek hakimiyeti vardır (Morton, Wang ve ark. 2006). Görülme sıklığı yaşla beraber artar ve ortalama görülme yaşı 64'dür (Shenoy, Malik ve ark. 2011). DBBHL'da diğer HDL alt tiplerinde olduğu gibi ailesel birliktelik mevcuttur (Goldin, Landgren ve ark. 2005; Goldin, Björkholm ve ark. 2009). DBBHL matür B hücreden ve genellikle sentroblast veya immünoblastlardan kaynaklanmaktadır. DBBHL'nın moleküler patogenezi karışıktır ve hastalığın diğer HDL alt tiplerinden ayrılmasını sağlayan nispeten spesifik genetik lezyonlar mevcuttur.

4.3.2 Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)

Matür B hücreli HDL alt tipidir (Harris, Jaffe ve ark. 1999). Avrupa ve ABD'de yaklaşık %7 oranında görülür, insidansı yılda milyonda 4-8'dir (Harris, Jaffe ve ark. 1999; Smith, Howell ve ark. 2011). Görülme sıklığı yaşla beraber artar, ortalama görülme yaşı 68'dir ve hastaların dörtte üçü erkektir (Zhou, Wang ve ark. 2008). Klasik MCL SOX-11 ifade eden naif B Hücrelerde kaynaklanan ve gastrointestinal kanal gibi tipik ektranodal bölge ve lenf nodu tutulumu yapar (Jares, Colomer ve ark. 2012). Diğer tip MCL ise SOX-11 eksprese etmeyen B Hücrelerinden kaynaklanır. Nedeni bilinmeyen bir şekilde lenf nodları korunur ve çoğunlukla periferik kan, kemik iliği ve sıklıkla dalak tutulur (Jares, Colomer ve ark. 2012). Her iki tip de t(11;14) ile ilişkilidir ve siklin D1 gen regülasyonu bozukluğuna yol açar. MCL hastalarının %70'i ileri evrede tanı alır. Hastaların yaklaşık %75'i lenfadenopati ile tanı alır kalan %25'i ise primer tanı ektranodal tutulumdur (Argatoff, Connors ve ark. 1997). Sık tutulum alanları

lenf nodları, dalak (%45-60), waldeyer halkası, kemik iliği (%60'ın üzerinde), kan (%13-77), gastrointestinal kanal, göğüs, plevra, orbita gibi ektranodal alanlardır (Argatoff, Connors ve ark. 1997; Romaguera, Medeiros ve ark. 2003; Ferrer, Salaverria ve ark. 2007). Hastaların üçte birinde B semptomları vardır. Bazı hastalarda kolonik polipozis ile başvurur (Isaacson, MacLennan ve ark. 1984; Chim, Hu ve ark. 2003)

4.3.3 Burkitt Lenfoma (BL)

8.kromozomdaki c-myc gen translokasyonu ve düzensizliği ile karakterize oldukça agresif B Hücreli HDL'dir. 3 temel formda gözlenmektedir. Endemik form ekvatoryal afrika ve yeni Gine'de görülür. İnsidansı Afrika'da Amerika'ya göre 50 kat fazladır (Ogwang, Bhatia ve ark. 2008). Afrika'da çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %30-50'sini oluşturur ve insidansı 100.000'de 3-6'dır (Magrath 2012). Zirve görülme yaşı 7'dir ve kadın erkek oranı 1:2'dir. Sporadik form Avrupa ve ABD'de görülür, pediatrik lenfomaların %30'unu erişkin HDL'in %1'inden daha azını oluşturur (Morton, Wang ve ark. 2006). Avrupa'da insidansı yaklaşık olarak milyonda 2,2'dir (Sant, Allemani ve ark. 2010). Zirve görülme yaşı 11'dir. Erişkinlerde görülme yaşı 35'in altındadır ve ortalama tanı yaşı 30'dur (Armitage and Weisenburger 1998; Swerdlow, Campo ve ark. 2008). Kadın erkek oranı 1:3-4'dür (Boerma, van Imhoff ve ark. 2004; Smith, Howell ve ark. 2011). İmmün yetmezlik ilişkili form esas olarak HIV (+)'lerde daha az olarak da diğer immün yetmezliklerde görülür. HIV(+)'lerde Burkitt Lenfoma görece yüksek CD4+ Hücre sayılarında (>200/mm³) ve fırsatçı enfeksiyon yokken görülmektedir (Guech-Ongey, Simard ve ark. 2010).

4.3.4 Kronik Lenfositik Lenfoma/ Küçük Hücreli Lefoma (KLL/SLL)

B Hücreli KLL ile B Hücreli Küçük Hücreli Lenfositik Lenfoma aynı hastalığın farklı prezentasyonlarıdır (Swerdlow, Campo ve ark. 2008). KLL gelişimi öncesi pre-malign monoklonal B hücre lenfositozu olduğu bilinmektedir. KLL fenotipi ile birlikte monoklonal B hücre lenfositozu 60 yaş üzeri nüfusun %5-15'inde bulunur ve her yıl %1'i KLL/SLL'ye ilerler (Rossi, Sozzi ve ark. 2009; Shanafelt, Kay ve ark. 2009). Kronik lenfositik lösemi (KLL) 4,2/100,000/yıl sıklığı ile en sık görülen lösemi tipidir. Ortanca görülme yaşı 67-72 arasındadır. KLL hastalarının %10'u 55 yaşın altındadır. Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülür.

4.3.5 Folliküler Lenfoma (FL)

%20-25'lik oranıyla HDL'in 2. en sık görülen alt tipidir (Sehn, Fenske ve ark. 2012). ABD'de görülme sıklığı yılda 100.000'de 3.18 kişi Avrupa'da 2,18'dir (Morton, Wang ve ark. 2006; Sant, Allemani ve ark. 2010). Kadın erkek arasında anlamlı bir fark yoktur. Görülme sıklığı yaşla beraber artar, orta ileri yaşta daha sıktır ve ortalama görülme yaşı 65'dir (Armitage 1997; Junlén, Peterson ve ark. 2015). FL sentrosit (küçük çentikli Folliküler merkez hücreler) ve sentroblast (büyük çentiksiz folliküler merkez hücreleri) adlı germinal merkez B hücrelerinden kaynaklanır (Jaffe, Shevach ve ark. 1974; Cossman, Neckers ve ark. 1984). FL'ı hastaların %85'inde t(14;18) üretir ve BCL-2 kontrolsüz üretimi olur ve hücre apoptozdan korunur. FL sentroblast hücre oranlarına göre derecelendirilir (Tablo-17)

Tablo 17 FL Derecelendirmesi

Grade (derece)	Tanım
I	0-5 sentroblast/bba
II	6-15sentroblast/bba
III	>15sentroblast/bba
IIIa	Sentroblast+sentrosit
IIIb	Solid sentroblast organizasyonu
bba: büyük büyüme alanı	

FL histolojik derece prognoz ile ilişkilidir. GradeI/II yavaş seyir gösterirken Grade III FL ile DBBHL ile benzer agresif klinik gösterir (Mann and Berard 1983; Harris, Jaffe ve ark. 1999; Bosga-Bouwer, van Imhoff ve ark. 2003).

4.3.6 Lenfoplazmositik Lenfoma

Nadir olgun B hücreli lenfomalardır sıklıkla kemik iliği tutulumu daha az sıklıkta lenf nodu ve dalak tutulumu yapar (Swerdlow, Campo ve ark. 2008). Kemik iliği ve IgM monoklonal gamopatisi ile seyretmesi ile Waldenström Makroglobulinemisi olarak adlandırılır. Avrupa ve ABD'de hematolojik malignitelerin %1'ini ifade eder, insidansı da yılda milyonda 8,3 kişidir (Morton, Wang ve ark. 2006; Sant, Allemani ve ark. 2010)

4.3.7 Marjinal Zon Lenfoma (MZL)

Lenf nodları, lenfoid dokuların marjinal zonunda normal olarak bulunan B lenfositlerden köken alan bir grup B hücreli neoplazidir (Thieblemont 2005; Kahl and Yang 2008) 3 farklı hastalığı tariflemektedir:

1. MALT tipi ektranodal MZL,
2. Splenik MZL (SMZL),
3. Nodal MZL (NMZL),

MALT tipi mide MZL' Lugano sınıflaması ile evrelenir (Tablo-18) (Rohatiner, d'Amore ve ark. 1994). Ektranodal MZL tüm HDL'in sadece %5'ini oluşturur (Armitage and Weisenburger 1998). Yetişkinlerin maligniteleridir ve hafif kadın hakimiyeti vardır (Wenzel, Fiebigler ve ark. 2003).

Tablo 18 Lugano Sınıflaması

Evre I: Tümör GI kanalda sınırlı. Tek primer veya çok sayıda bağımsız lezyon olabilir
Evre II: İnfiltrasyon mukozaya sınırlı
Evre I2: Muskularis propria, subseroza, serozaya veya ikisine birden infiltrasyon
Evre II: Tümör batın içine yayılmış
Evre III1: Lokal lenf düğümlerinin tutulumu (gastrik lenfoma için paragastrik, intestinal lenfoma için paraintestinal lenf düğümü tutulumu)
Evre II2: Uzak lenf düğümlerinin tutulumu (paraaortik, parakaval, pelvik veya çoğu tümör için inguinal lenf düğümleri; intestinal lenfoma için mezenterik lenf düğümleri)
Evre IIE: Tümör komşu organ veya dokunun serozasını penetre etmiş
Evre III: Bu sistemde evre III hastalık yoktur
Evre IV: Dissemine ekstra nodal tutulum veya supradiyafragmatik lenf düğümü tutulumu.

4.3.8 Periferik T Hücreli Lenfoma

Tüm HDL'in yaklaşık %15'ine neden olan agresif heterojen bir lenfoma grubudur (Swerdlow, Campo ve ark. 2008; Swerdlow, Campo ve ark. 2016). ABD'de NK/T hücreli lenfomalar yılda 100.000'de 1.77 oranında görülür. Asya'da EBV'ye bağlı olarak daha sık görülmektedir, HTLV-1 virüsü de ilişkili olarak bulunmuştur. Heterojen bir grup olup 20'den fazla alt tipi vardır. Azalan sıklıklarına göre;

- 1- Periferik T hücreli lenfoma başka türlü sınıflandırılmayan (PTHL-BYS)
- 2-Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma (AITHL)
- 3-Anaplastik büyük hücreli lenfoma-Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) negatif
- 4-Anaplastik büyük hücreli lenfoma-ALK pozitif .
- 5-Ekstranodal DÖ/T hücreli lenfoma, nasal tip
- 6-Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
- 7-Enteropatiyle ilişkili T hücreli lenfoma
- 8-Hepatosplenik T hücreli lenfoma

İlk 4 tipi toplam NK/T hücreli lenfomaların %60'ını oluşturmaktadır.

4.4 Klinik Özellikler

HDL sıklıkla servikal, aksillar ve inguinal ağrısız, lastik kıvamlı büyümüş LAP'lar ile kendini gösterir (Moormeier, Williams ve ark. 1990). Ancak bunlar dışındaki herhangi bir lenf nodunu da tutabilir. Hastaların yaklaşık %40'ında "B semptomu" (ateş, terleme ve kilo kaybı) sistemik bulgular gözlenebilir. B semptomları daha çok ileri evre hastalarda gözlenen ve kötü prognozu gösteren bulgulardır. Kan tablosunda değişimler ve sitopeniler nadir görülmekle beraber otoimmün hadiseler ve kemik iliği tutulumunu düşündürmektedir. Tüm HDL'lı hastaların yaklaşık %30-50'sinde kemik iliği tutulumu vardır ve agresif olan tiplerinde oran daha yüksektir (Foucar, McKenna ve ark. 1982; Conlan, Bast ve ark. 1990).

HDL'in yaklaşık %50'sinde ekstranodal tutulum varken, yaklaşık %10-35 oranında primer ekstranodal hastalık olarak tanı almaktadır (Anderson, Chabner ve ark. 1982). Gastrointestinal sistem lenfomaları tüm HDL %10-15 iken ekstranodal lenfomaların yaklaşık %30-40'ını oluşturmaktadır (Cardona, Layne ve ark. 2012). Bu hastalar bulantı, kusma, karın ağrısı, doyumunluk, kilo kaybı, obstrüksiyon bulguları kanama ve perforasyon bulguları ile prezente olabilirler. Mantle hücreli lenfomaların yaklaşık üçte biri GİS belirtileri ile kendini gösterir ve tanı alır. Nadiren hastalarda

tıkanma sarılıkları görülebilir ve bunlar genellikle karaciğer hilusundaki LAP'lar, diffüz karaciğer tutulumları veya pankreas başındaki tutulumlara bağlı olarak gelişmektedir.

Deri tutulumu GİS'den sonra 2.sıklıkta ektranodal tutulum olup genellikle T/NK hücreli HDL'lar tarafından olmaktadır (Bloom, Kuzel ve ark. 2012). Eritem, papül, nodüler lezyonlardan vaskülit benzeri tabloya kadar farklı şekillerde prezente olabilirler. Bu tutulumların en çok bilineni Mikozis Fungoides (MF) olup deri lenfomalarının %20'sini oluşturur. Beyin tümörlerinin yaklaşık %3'ünü Primer Beyin lenfoması oluşturur (Gerstner and Batchelor 2011). Bu hastalar baş ağrısı, letarji, fokal nörolojik semptomlar, nöbetler, paralizi ve lenfomatöz menenjit ile prezente olabilir. Primer beyin lenfoması AİDS'li hastalarda daha sık gözlenir ve sıklıkla Burkitt ve DBBHL histolojisindedir. Nazofarenks, testis, kemik iliği tutulumu olan LDH düzeyi yüksek olan agresif HDL hastalarında MSS olma ihtimali daha yüksektir.

Testiküler HDL kitle olarak karşımıza çıkar, tüm HDL'in %1'i ve ektranodal tutulumların %2'sinde karşılaşılır. 60 yaş üzeri erkeklerin en sık testis malignitesidir (Seymour, Solomon ve ark. 2001). Primer kemik lenfomaları tüm Hodgkin dışı lenfomaların %3'ünü oluşturur (Bhagavathi and Fu 2009). Sıklıkla uzun kemikler tutulur. Yumuşak doku şişlikleri yapar. Kemik lezyonları litik, sklerotik veya mikst karakterde olabilir. Renal tutulum tüm HDL'in yaklaşık %2-14'ünde görülür. Genellikle agresif ve çok agresif HDL'da olur, ancak nadiren tanı anında renal yetmezlik tablosu gözlenir. Primer meme lenfoması tüm meme malignitelerinin %0,04-0,5'ini oluşturur ve en sık histoloji DBBHL'dır (Joks, Myśliwiec ve ark. 2011). Akciğer ve kalp nadir olarak tutulur, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı semptomları gözlenir. Pulmoner tutulum en sık MALToma'da görülür (Parissis 2011). Mediastinal kitleler nedeniyle Vena Cava Superior (VCS) sendromu görülebilir ve en sık olarak T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma veya DBBHL nedenlidir.

4.5 Tanı ve Evreleme:

Lenfoma tanısı mutlak olarak patolojik tanı olması sebebiyle biyopsi olmadan fizik muayane ve laboratuvar tetkikleri ile tanı koyma imkanı yoktur. Yeterli patolojik ve immünohistokimyasal inceleme için eksizyonel biyopsi gereklidir. Bir çalışmada neoplastik ve granülamatoz hastalıkların tanısında 2,25cm² (1,5x1,5) boyutu tanısız

amaçlı sınır olarak değerlendirilmiştir (Pangalis 1993; Pangalis, Vassilakopoulos ve ark. 1993)

Her hastalığın tanı ve ayırıcı tanısında olduğu gibi iyi bir anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayene birçok problemin çözülmesini sağlar (Chang, Smedby ve ark. 2005; Lu, Sullivan-Halley ve ark. 2009). Anamnezinde RT, KT hikayesi, immünsüpresif ajan kullanımı, organ transplantasyonu olması (Clarke, Morton ve ark. 2013) tarım kimyasallarına ve boyalara maruziyet önemlidir (Frumkin 2003; Eriksson, Hardell ve ark. 2008; Zhang, De Sanjose ve ark. 2008). Buna karşın anti-oksidanlar, düzenli kontrollü ultraviyole (UV) maruziyeti zengin sebze meyve tüketimi HDL gelişme riskinde azalmayla ilişkilidir (Thompson, Habermann ve ark. 2010; Cahoon, Pfeiffer ve ark. 2015). HIV, HTLV-1, EBV, HCV, Borellia Burgdorferi, Chlamidya Psittaci ve HBV enfeksiyonlarıyla ilişkisi ve varlığı değerlendirilmelidir (Ulcickas Yood, Quesenberry ve ark. 2007; Wang, Xu ve ark. 2007). Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), Romatoid Artrit (RA), Sjögren Sendromu, Hashimoto Tiroiditi gibi otoimmün hastalık varlığı değerlendirilmelidir (Smedby, Vajdic ve ark. 2008; Fallah, Liu ve ark. 2014). Hastalar B semptomları açısından değerlendirilmelidir. Anamnez ve fizik muayene sonrasında tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, albümin, globülin, laktat dehidrojenaz (LDH), ürik asit, $\beta 2$ mikroglobulin, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) bakılmalıdır. Evreleme ve tanı amaçlı olarak da kemik iliği biyopsisi (KİB) önemlidir. Fizik muayene ile ulaşılamayacak vücut bölgelerindeki lenf bezlerinin tutulup tutulmadığını anlamak amacıyla mutlaka toraks, abdomen ve pelvis görüntülenmelidir. Başlangıç evrelemesi için eskiden en çok kullanılan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) iken pozitron emisyon tomografisi (PET) ile bilgisayarlı tomografiyi birleştiren PET-BT'nin özellikle agresif seyirli lenfomalarda BT'den daha etkin olarak tutulum alanlarını göstermektedir (Ansell and Armitage 2012). Artık HL ve agresif HDL evrelemesinde PET-BT standart yöntemdir, ancak yavaş seyirli lenfomalarda tanısal değeri düşüktür ve BT tercih edilmektedir (Barrington, Mikhaeel ve ark. 2014; Cheson, Fisher ve ark. 2014). HDL evrelemesi için kullanılan sistem, Ann-Arbor evreleme sistemidir. Ann-Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden semptomların varlığına dayanır

(Tablo-6). Her hastanın performans durumu Karnofsky veya ECOG skalasına göre değerlendirilerek kayıt altına alınmalıdır (Tablo-4 ve Tablo-5)

4.6 Prognoz

Birçok çalışma HDL prognozunda histopatolojinin çok önemi olduğu, yaş ektranodal hastalık varlığı, performans durumu ve evre gibi klinik parametrelerin ikincil olarak önemli olduğunu göstermektedir. Evreleme genellikle hastalık lokalizasyonu ve tutulum alanlarına dayanması nedeniyle tedavi seçiminde önemli olan tümör yükünün ölçümünde yeterli değildir. Başlıca prognostik skarlama sistemleri;

- Agresif HDL’da kullanılan uluslararası prognostik indeks (IPI) (Tablo-19) (Shipp, Harrington ve ark. 1993). IPI öncelikle Rituximab öncesi dönemde yüksek ve düşük riskli hastaları tanımlamada kullanılmıştır (Tablo-20). Rituximab sonrasındaki dönemde hala sıklıkla kullanılan prognoz skarlama sistemi olup 60 yaş altı hastalar için yaşa uyarlanmış şekli geliştirilerek kullanılmaktadır (Tablo-21) (Shipp, Harrington ve ark. 1993). Her faktör 1 puandır. Toplam skor 0: düşük, 1: düşük-orta, 2: yüksek-orta, 3: yüksek riski göstermektedir.

Tablo 19 IPI skarlama sistemi

Prognostik Faktörler	
Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	İleri Evre(EvreIII-IV)
Performans Durumu	ECOG 2-4
Ekstranodal Tutulum	≥2 alan
Serum LDH Düzeyi	>normal

Tablo 20 IPI skarlama sisteminin sağ kalıma etkisi

Risk	IPI	2 yıllık sağ kalım %	5 yıllık sağ kalım %
Düşük	≤1	84	73
Düşük-orta	2	66	51
Yüksek-orta	3	54	43
Yüksek	≥4	34	26

Tablo 21 Yaşa uyarlanmış IPI

Prognostik Faktörler	
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (EvreIII-IV)
Performans Durumu	ECOG 2-4
Serum LDH Düzeyi	>Normal

• 1985 ve 1992 yılları arasında FL tanısı almış olan 4167 hasta ile yapılan uluslararası uzun süreli sağ kalım çalışması sonrasında Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI) geliştirilmiştir. (Tablo-22) (Solal-Céligny, Roy ve ark. 2004). Bu skorama sisteminde de her fakör 1 puan olup; 1:iyi, 2:orta, ≥ 3 : kötü prognozu gösterir. Sağ kalım üzerine etkisi tablo-23’de gösterilmiştir. Son yıllarda yaş, hemoglobin düzeyi, $\beta 2$ -mikroglobulin düzeyi kemik iliği tutulumu, tutlan lenf nodu çapı kriterlerinden oluşan FLIPI-2 (Federico, Bellei ve ark. 2009)ve FLIPI skorlaması, ECOG performans durumu ve prognozda etkili 7 gen mutasyonundan (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP ve CARD11 mutasyonu) oluşan m7-FLIPI skorlama sistemi önerilmektedir (Federico, Bellei ve ark. 2009; Jurinovic, Kridel ve ark. 2016) ancak kompleks bir skorlama sistemi olması nedeniyle rutin kullanımda yer bulmamıştır henüz.

Tablo 22 Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI)

Prognostik Faktörler	
Yaş	>60
Evre (Ann-Arbor)	İleri Evre (Evre III-IV)
Hemoglobin Düzeyi	<12g/dl
Tutulu Nodal Bölge Sayısı	>4
Serum LDH Düzeyi	>normal

Tablo 23 FLIPI Skorlamasının Sağ Kalıma Etkisi

Prognoz	FLIPI	5 Yıllık Sağ Kalım %	10 Yıllık Sağ Kalım %
İyi	≤ 1	91	71
Orta	2	78	51
Kötü	≥ 3	53	36

• Mantle hücreli lenfoma için; Basitleştirilmiş Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) oluşturulmuştur (Tablo-24), bu risk skorlamasına göre de sağ kalım üzerine etkisi tablo-25’de gösterilmiştir (Hoster, Dreyling ve ark.

2008). Kendi içinde yavaş ve hızlı seyirli hastalık tablosu barındırabşlmesi nedeniyle bu kriterlere proliferasyon indeksi (Kİ-67) eklenerek bileşik biyolojik risk (CBR) hesaplanmasıyla seyrine göre riskin tabakalandırılması da mümkün olmaktadır

Tablo 24 Basitleştirilmiş Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI)

Puan	Yaş	ECOG	LDH/Üst Sınır	Lökosit (/mm ³)
0	<50	0-1	<0,67	<6700
1	50-59	-	0,67-0,99	6700-9999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10000-14999
3	≥70	-	≥1,50	≥15000

Tablo 25 MIPI Skorlamasının Sağ Kalıma Etkisi

Prognoz	MIPI	5 Yıllık Genel Sağ Kalım (ay)
İyi	0-3	>32*
Orta	4-5	51
Kötü	6-11	29

* medyan sağ kalıma ulaşılammıştır

4.7 Tedavi

HDL heterojen bir grup olması nedeniyle tedavileri yaklaşımları da farklı olmaktadır.

4.7.1 Marjinal Zon Lenfoma (MZL)

Erken Evre Hastalık: Asemptomatik, tümör yükü düşük olan erken evre hastalarda tutulu alan RT'si (TART) (24-36 Gy) küratif olabilmektedir ve yüksek dozların üstünlüğü gösterilememiştir (Tsang and Gospodarowicz 2005). Birçok çalışmada erken evre RT ile tedavi edilmiş hastalarda yüksek sağ kalım sağladığı gösterilmiştir; 10 yıllık toplam sağ kalım %60-80, 10 yıllık hastalıksız sağ kalım %45-60 ve toplam sağ kalım 15-20 yıl olduğunu göstermektedir (Chen, Prosnitz ve ark. 1979; Guadagnolo, Li ve ark. 2006; Pugh, Ballonoff ve ark. 2010). Erken evre FL hastalarında RT ve KT kombinasyonunun tek başına RT uygulamasından üstünlüğü gösterilememiştir (Monfardini, Banfi ve ark. 1980; Toonkel, Fuller ve ark. 1980). Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak RT'den belirgin morbidite bekleniyorsa veya

hasta RT'yi tercih etmiyorsa “bekle ve gör” akılcı bir alternatiftir (Solal-Céligny, Bellei ve ark. 2012). Tümör yükü yüksek olan veya semptomatik erken evre hastalarda, ileri evre hastalıkta olduğu gibi sistemik kemoterapi tercih edilebilir (Friedberg, Byrtek ve ark. 2012).

İleri Evre Hastalık: Asemptomatik ileri evre hastalığı olan hastalarda erken dönemde tedaviye başlanmasının sağ kalıma pozitif etkisi gösterilememiştir (Horning and Rosenberg 1984; Ardeshtna, Smith ve ark. 2003). Küratif tedavi olmaması sekonder malignite riski ve spontan remisyon olasılığı olması nedeniyle semptomatik hastalık, B semptomları, organ disfonksiyonları varlığında başlanmalıdır. Tedaviye başlama kriteri olarak modifiye GELF (Brice, Bastion ve ark. 1997) veya BNLI (Ardeshtna, Smith ve ark. 2003) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo-26)

Tablo 26 Modifiye GELF (groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) ve BNLI (British National Lymphoma Investigation) kriterleri

Modifiye GELF Kriterleri	BNLI Kriterleri
●Yüksek tümör yükü bulguları; >7cm nodal/ekstranodal kitle Büyüklüğü >3cm olan >3 bölge tutulumu Semptomatik splenomegali Organ basısı Plevral effüzyon veya peritonda asit ●B semptomları ●ECOG performansı >1 ●Yüksek LDH düzeyleri ve $\beta 2$-mikroglobulin (≥ 3g/dl)	● Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu ● Hayati organ tutulumu ● Böbrek veya makroskopik Karaciğer tutulumu ● Kemik lezyonları ● B semptomları veya kaşıntı ● Kemik ili tutulumuna bağlı sitopeniler (lökosit $<3000\text{mm}^3$ veya Hb$<10\text{g/dl}$ veya trombosit $<100,000\text{mm}^3$)

Hastaların başlangıç tedavisine Rituximab eklenmesi sağ kalım avantajı sağlamaktadır (Hiddemann, Kneba ve ark. 2005; Marcus, Imrie ve ark. 2008). R, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP), R-bendamustin ve R-siklofosfamid, vinkristin, prednizolon (R-CVP) uygulanabilir. R-CVP ile progresyonsuz sağkalım R-CHOP'a göre daha düşüktür (Federico, Luminari ve ark. 2013). R-Bendamustin ile progresyonsuz sağkalım R-CHOP'a göre daha uzun bulunmuştur (Rummel, Niederle ve ark. 2013). Tam yanıt ve daha uzun hastalıksız sağkalım hedeflenen hastalarda R-Bendamustin veya R-CHOP uygulanabilir (Rummel, Niederle ve ark. 2013; Flinn, van der Jagt ve ark. 2014). Bu konuda yapılan çalışmalarda FL

grade 1-2 hasta grubu çalışmaya alındığından grade 3 FL için bendamustinin etkinliği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Fludarabin bazlı rejimler (fludarabin/siklofosfamid veya fludarabin/mitoksantron) ise yüksek hematolojik toksisite nedeniyle birinci basamak tedavide önerilmemektedir (Federico, Luminari ve ark. 2013). Komorbiditeleri ve performansı nedeniyle yoğun tedavi alamayacak olan hastalarda tek başına Rituximab, Radyoimmünoterapi (RİT), alkilleyici ajanlar (siklofosfomid, klorambusil) tek başlarına veya bunların Rituximab ile kobinasyonları tercih edilebilir (Martinelli, Schmitz ve ark. 2010; Scholz, Pinto ve ark. 2013)

Konsolidasyon-İdame: İlk sıra tedavilere iyi yanıt vermesine karşın erken ya da geç nüksleri olması nedeniyle idame tedavisilerini ortaya çıkarmıştır. Bunlardan en önemlisi rituximab idame tedavisidir (Zhou, Zhang ve ark. 2011). PRIMA çalışması göstermiştir ki Rituximab ile 2 yıl 3 ayda bir idame tedavisi tam cevap ve progresyonsuz sağ kalımda iyileşme gösterirken toplam sağ kalım ve hayat kalitesinde artış göstermemiştir (Salles, Seymour ve ark. 2011).

Tekrarlayan Hastalık: Agresif lenfomalara transformasyon olabileceği için klinik gereklilik halinde biyopsi yapılarak kontrolü yapılmalıdır. Semptomatik olmayan veya tümör yükü düşük olanlarda “bekle gör” stratejisi uygulanabilir. 65 yaş altı semptomatik veya tümör yükü yüksek olan vakalarda R-Bendamustin, R-CHOP önerilir. OKHN destekli yüksek doz KT ile konsolidasyon özellikle 2 yıldan önceki nükslerde uygundur. Sonrasında Rituximab idamesi önerilmektedir. 65 yaş üstü semptomatik veya tümör yükü yüksek olan vakalarda R-Bendamustin, R-CHOP önerilir. R-CHOP sonrasında Rituximab ile idame önerilirken R-bendamustin sonrasında idame için veriler yetersizdir bu nedenle ilk remisyon sonrasında uygulanmamışsa idame önerilmektedir. Semptomatik veya yüksek tümör yükü olan olgularda RİT alternatif olarak tercih edilebilir.

4.7.2 Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)

HDL’in farklı klinik özellikler taşıyabilen bir alt grubudur. Bir kısım hasta tedavisiz uzun yıllar takip edilebilirken, büyük çoğunluktaki bir kısım hasta da ise oldukça agresif seyretmektedir. Bu nedenle standart bir yaklaşım yoktur, hastanın

performansı, hastalığın seyri MIPI (tablo-24) skoru, eşlik eden hastalıklarına ve tedaviyi tolere edebilmesine göre karar verilmektedir.

Evre I-II Hastalık: Az sayıda hasta erken dönemde tanı almaktadır. Bulky hastalığı olmayan bu grup hastalarda RT veya RT ve KT kombinasyonu uygun tedavi seçenekleridir (Leitch, Gascoyne ve ark. 2003; Engelhard, Unterhalt ve ark. 2008). Tümör yükü yüksek veya kötü prognostik faktörler taşıyan vakalarda daha agresif tedaviler seçilebilir.

Evre II (+Bulky hastalık) ve Evre III-IV Hastalık:

- **Genç ve Fit Hastalar:** Tanı konması ardından tedavi edilmelidirler. Yüksek doz kemoterapiyi (YDK) takiben otolog kök hücre nakline (OKHN) uygun olan hastalara alterne rituksimab (R), siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin prednizon/deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (RCHOP/RDHAP) (Delarue, Haioun ve ark. 2013), NORDIC rejimi (Geisler, Kolstad ve ark. 2008), ardışık RCHOP/ifosfamid, karboplatin ve etoposid (RICE) (Schaffel, Hedvat ve ark. 2010), kanser ve lösemi B grubu rejimi (CALGB 59909)+R (Damon, Johnson ve ark. 2009) tedavileri uygulanarak sonrasında yanıt alınan hastalara YDK-OKHN tedavisi uygulanabilir. Birinci basamak tedavide Hyper-CVAD rejiminin yanıt oranları başarılı görünse de yüksek yan etki profili nedeniyle bu tedavi protokolü tercih edilmemelidir (Romaguera, Fayad ve ark. 2005; Merli, Luminari ve ark. 2012; Bernstein, Epner ve ark. 2013).

- **Yaşlı Hasta:** Ki-67 indeksi düşük (<%10) sınırlı sayıda lenf nodu tutulumu olan yavaş seyirli hastalarda tedavisiz izlem yapılabilir (Martin, Chadburn ve ark. 2009). Tedavisiz izleme uygun olmayan hastaların birçoğu yoğun tedavilere uygun değildirler. Rituximab'da genel sağ kalımı uzatmasında dolayı R-CHOP veya R-Bendamustin ilk tedavi seçenekleridir (Lenz, Dreyling ve ark. 2005; Rummel, Niederle ve ark. 2013). R-siklofosfamid, vinkristin, prednizon düşük yanıt oranları ve R-fludarabin, siklofosfamid, R-fludarabin, mitoksantron yüksek yan etki oranları nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (Kluin-Nelemans, Hoster ve ark. 2012; Flinn, van der Jagt ve ark. 2014). Palyatif tedavinin uygun olduğu düşükün hastalardaklorambusil, vinkristin, doksorubisin, oral deksametazon, klorambusil veya prednizon, etoposid, prokarbazin, siklofosfamid gibi kolay tolere edilebilen tedaviler seçilmelidir.

- **Konsolidasyon ve İdame Tedavisi:** R-CHOP sonrası Rituximab ile idame sağ kalıma katkısı vardır, bu nedenle 2 yıl boyunca 2 ayda bir uygulanması önerilmekte (Kluin-Nelemans, Hoster ve ark. 2012). Performansı iyi olan ve YDK-OKHN uygulanan hastalarda sonrasında Rituksimab ile idame için yeterli kanti buunmamaktadır.

Tekrarlayan Hastalık: Tekrarlayan hastalık varlığında tanının doğrulanması gerekmektedir. Erken nüks eden hastalarda (<12-24ay) çapraz direnç olasılığı nedeniyle başlangıç tedavisinde almadığı kombinasyonlar kullanılmalıdır (Visco, Zambello ve ark. 2011). İlk remisyon 6-12 aydan daha uzun ise Rituksimab protokole eklenebilir. İbrutinib ve lenalidomid bu hastalarda kullanılabilir ve ibrutinib sağ kalım avantajı sağlamıştır (Visco, Zambello ve ark. 2011; Wang, Blum ve ark. 2015). Temsirolimus, bendamustin, bortezomib, prednizolon-etoposid-prokarbazin-siklofosfomit protokolleri diğer seçeneklerdir (Fisher, Bernstein ve ark. 2006; Hess, Herbrecht ve ark. 2009).

4.7.3 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi (DBBHL)

Tedavi IPI (tablo-19) skoru, yaş eşlik eden hastalıklara göre planlanmalıdır. Performansı düşük tümör yükü yüksek hastalarda tümör lizis için gerekli önlemler alınarak Vinkrstin ve Metilprednizolon ile ön tedavi yapılır sonrasında hastanın performansı değerlendirilir (Pfreundschuh 2010). Yetmiş yaş altı performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi önerilmektedir. Yetmiş yaş üstü ve/veya performansı kötü olan olgularda rituksimab-siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) doz modifikasyon şeması (rituksimab dışında %70 doz) (Meguro, Ozaki ve ark. 2012), 80 yaş ve üstü olup tedavi alacak hastalarda R-mini CHOP önerilir (Coiffier, Lepage ve ark. 2002), Kardiyak problemi olan özellikle Sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda rituksimab ile birlikte siklofosamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP), etoposide, prednizolon, onkovin, siklofosamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) veya siklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) kullanılabilir (Chao, Rosenberg ve ark. 1990; Gutierrez, Chabner ve ark. 2000; Avilés, Nambo ve ark. 2007).

Erken Evre Hastalık (Evre I-II): DBBHL'ın yaklaşık %30-40'ı bu grupta yer almaktadır. Evre II bulky hastalığı olan hastalar evre III-IV hastalar gibi tedavi

edilmektedir (Miller 2004). Bu hastalarda 3 kür R-CHOP ve tutulu alan RT (30-36Gy) önerilmektedir ve bu tedavi düşük nüks oranları vardır (Coiffier, Lepage ve ark. 2002; Persky, Unger ve ark. 2008). RT açısından uygun olmayan performansı iyi hastalarda 6 kür R-CHOP uygulanabilir (Pfreundschuh, Kuhnt ve ark. 2011). Kısmi yanıt varlığında tedavi 8 küre uzatılır.

İleri Evre Hastalık (Evre III-IV): R-CHOP ve diğer birçok antrasiklin temelli tedavi yöntemleri ile yapılan çalışmalarda hastalıksız sağ kalım, genel sağ kalım, ve toksisite oranlarında avantajlı olması sorasında çoğu DBBHL hastalarında standart tedavi konumundadır (Bartlett, Petroni ve ark. 2001; Gaynor, Unger ve ark. 2001; Sparano, Lee ve ark. 2004; Bjorkholm, Osby ve ark. 2006). Tedavi 21 günde bir uygulanır 4 kür sonrasında tam yanıt alınan hastalarda tedavi 6 küre tamamlanırken kısmi yanıt alınmış olan hastalar 8 küre tamamlanır. Ara değerlendirmede dirençli veya progresif hastalık gözlenmesi halinde tedavi değiştirilmesi gerekmektedir.

Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık: Tedavi sonrasında yaklaşık %30'unda nüks gözlenebilmektedir ve nüks halinde patolojik doğrulama için biyopsi önerilir. Başlangıç tedavisi olarak Rituksimab+ antrasiklin bazlı KT almış olgularda; 70 yaş altı, eşlik eden hastalıkları düşük olan hastalara yüksek doz KT (YDK) ve OKHN uygulanabilir (Elstrom, Martin ve ark. 2012). KT rejimi olarak deksametazon, sitozin arabinozid, sisplatin (DHAP)/ifosfamid, karboplatin, etoposid(ICE)/gemsitabin, deksametazon, sisplatin (GDP) gibi platin bazlı tedavi 3 kür uygulanır (Gisselbrecht, Glass ve ark. 2010), bu protokollere Rituksimab eklenebilir (Thieblemont, Briere ve ark. 2011; Crump, Kuruvilla ve ark. 2014). YDK'e uygun olmayan hastalara belirlenen ikinci sıra tedavi 6 kür verilir.

4.7.4 Marjinal Zone Lenfoma Tedavisi

Mide MALT Lenfoması:

- Lokalize Helicobakter pilori(+) Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre I-II); Hp eradikasyonuna iyi yanıt verirler tedavi sonrasında tekrar Hp açısından değerlendirilmeli eradikasyon sağlanamazsa ikinci sıra tedavilere geçilmesi önerilir (Ruskoné-Fourmestiaux, Fischbach ve ark. 2011). Tedavi Maastricht IV konsensus bildirisine göre planlanmalıdır (Tablo-27) (Malfertheiner, Megraud ve ark. 2012). Hp

eradikasyonu sonrasında tam yanıt elde edilip uzun süre remisyon kontrolü sağlanabilir (Stathis, Chini ve ark. 2009). Tedavi tamamlanması sonrasında ilk yıl 3 ayda bir sonraki 2 yıl 6 ayda bir endoskopi ve çoklu biyopsiler ile takip edilmelidir.

Tablo 27 Helicobakter Pylori Eradikasyon Tedavisi

Birinci Sıra Tedavi
Bizmut dörtlü tedavi, 14 gün (ppi+metronidazol+tetrasiklin+bizmut)
Klaritromisin içeren Tedavi 14 gün (ppi+amoksisilin+klaritromisin+metronidazol)
İkinci Sıra Tedavi
Levofloksasin içeren üçlü tedavi, 14 gün (ppi+amoksisilin+levofloksasin)
Levofloksasin içeren dörtlü tedavi, 5 gün (ppi+amoksisilin+levofloksasin+metronidazol)
Levofloksasin bizmut tedavi, 14 gün (ppi+amoksisilin+levofloksasin+bizmut)

ppi: proton pompa inhibitörü

- Lokalize Helicobakter pylori(-) Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre I-II); Hp eradikasyonu bu hastalarda da yapılmalıdır fakat yanıt oranı düşüktür (Ruskoné-Fourmestraux, Fischbach ve ark. 2011). Tedaviden 3 ay sonra endoskopik değerlendirme ile hastalığın devam etmesi teyid edilmesiyle hastaya onkolojik tedavi önerilir (Ruskoné-Fourmestraux, Fischbach ve ark. 2011). Lokalize alan RT'si etkin bir tedavi yöntemidir (Koch, Probst ve ark. 2005; Wirth, Gospodarowicz ve ark. 2013). RT alamayacak olan hastalara alkilleyici ajanlar (ör. klorambusil) veya pürin analoglarının Rituksimablı kombinasyonları önerilir.

- Sistemik Hastalığı olan Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre III-IV); Bu tip hastalarda bulky kitle ve semptom yoksa tedavisiz izlem yapılabilir. Buna uymayan hastalara siklofosfamid, klorambusil, fludarabin, rituksimab monoterapileri veya kemoimmünoterapi kombinasyonu kullanılabilir.

Splenik Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi: Hepatit C Virüsü (HCV) birlikteliği sık olması nedeniyle tedavi edilmesiyle splenik marjinal zon lenfomada tedavi sağlanabilir (Hermine, Lefrère ve ark. 2002). Semptomatik olmayan hastalar tedavisi olarak takip edilir. Semptomatik hastalarda British Columbia Grubu verileri splenektomiye önermektedir (Chacón, Mollejo ve ark. 2002; Thieblemont, Felman ve ark. 2003; Xing, Kahlon ve ark. 2015). Cerrahi uygulanamayan veya tedaviye rağmen progrese olan hastalarda alkilleyici ajanlar (klorambusil veya siklofosfamid), fludarabin veya

rituksimab tabanlı tedaviler önerilir (Lefrere, Hermine ve ark. 2000; Tsimberidou, Catovsky ve ark. 2006; Kalpadakis, Pangalis ve ark. 2007). Cerrahi uygulanamayacak hastalar için alternatif olarak bendamustin tercih edilebilir (Cheson, Friedberg ve ark. 2010).

Nodal Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi: HCV birlikteliği yüksektir ve tedavi öncesi değerlendirilmeli sonrasında tedavi planı yapılmalı (Vallisa, Bernuzzi ve ark. 2005). Erken evre hastalıkta cerrahi ve radyoterapi uygulanabilir. Bendamustin ve rituksimab kombinasyonu yavaş seyirli lenfomalarda rituksimab-siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon ile aynı etkinlikte bulunması nedeniyle ilk sıra tedavide tercih edilebilir (Rummel, Niederle ve ark. 2013). İleri evre hastalıkta alkileyici ilaçlar, prürin analogları, immünokemoterapi, antrasiklin içeren KT'ler kullanılır. Dirençli-tekrarlayan hastalığı olanlarda OKHN uygulanabilir (Thieblemont and Coiffier 2006).

4.7.5 T Hücreli Lenfoma Tedavisi

Periferik T Hücreli Lenfoma, Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma, Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma- ALK (-): Antrasiklin bazlı protokoller tedavinin temelidir; siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin prednizon/siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid, prednizon (CHOP/CHOEP) gibi kombinasyon tedavileri standart tedavi konumundadır (Gallamini, Stelitano ve ark. 2004; Schmitz, Trümper ve ark. 2010). Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, hepatosplenik T hücreli lenfoma, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma tedavisinde CHOP protokolü etkisiz kalmaktadır. Enteropatiye bağlı T hücreli lenfomada 1 kür CHOP sonrası 3 kür ifosfamid, etoposid, epirubisin (IVE) intermediate doz metotreksat ile dönüşümlü olarak verildikten sonra ilk basamakta otolog kök hücre nakline (OKHN) verilmesi önerilmektedir (Sieniawski, Angamuthu ve ark. 2010). Hepatosplenik T hücreli lenfomada optimal tedavi bilinmemektedir, ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), ifosfamid, karboplatin, etoposid ile intratekal metotreksat (IVAC) sonrası tam yanıtta uygulanan OKHN veya allojenik kök hücre nakli (Allo-KHN) ile sağ kalım artışı sağlanmıştır (Voss, Lunning ve ark. 2013).

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-ALK (+): İyi prognostik etkisi vardır toplam sağ kalım %70'dir (Savage, Harris ve ark. 2008). Antrasiklin içeren KT'ler kullanılır (CHOP, CHOEP) tercih edilir. Erken evre (evre I-II) hastalıkta 6 kür CHOP ve bulky lezyonu olan hastalara RT veya 3-4 kür CHOP sonrasında RT uygulanabilir (Zhang, Li ve ark. 2013). İleri evre hastalarda tedavi 6 kür CHOP benzeri kemoterapilerle yapılır. Tekrarlayan veya dirençli hastalarda platin bazlı kurtarma tedavileri tercih edilir ve kemosenitif hastalarda YDK-OKHN yapılabilir (Smith, Burns ve ark. 2013).

Yanıt Değerlendirilmesi: Tanı sırasında yapılan görüntüleme yöntemi 3-4 kür sonunda ve tedavi tamamlanması sonrasında tekrarlanmalıdır. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrasında KİB ve aspirasyonu tekrarlanmalı. Ara değerlendirme sonrasında kısmi yanıtta daha az yanıt alınan vakalar tedavi değişikliği açısından değerlendirilmelidir.

İzlem: Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından, yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Hasta Seçimi

Bu çalışmaya ocak 2010 ile eylül 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji BD’ a başvurmuş HL ve HDL tanısı almış olan ve evreleme sırasında PET-BT ve Kemik İliği Biyopsisi (KİB) yapılmış 24 HL ve 80 HDL hastası dahil edildi. Tanı anındaki evrelemesinde PET-BT veya KİB yapılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

5.2 Yöntem

Hastanemiz Hasta Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve Hematoloji BD hasta takip dosyalarından retrospektif olarak analiz yapıldı. Başlangıç evrelemesi öncesinde kemoterapi, steroid veya Koloni Stimüle Edici Faktör almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Klinik evreleme olarak; fizik muayene, laboratuvar tetkikleri PET-BT, tek taraflı iliak kanatdan KİB ile yapıldı. PET-BT ve KİB’ de tutulumu etkileyebilecek faktörler olarak evresi, B semtom varlığı, histopatolojik tanı, demografik bilgileri hasta dosyalarından kayıt altına alındı. Belirlenen hastaların PET-BT’ leri tekrar değerlendirilerek karaciğer sağ lob orta kesim segment 7-8’ den, dalak parankiminden ve kemik iliği biyopsisinin uygulandığı dorsal iliak kanat bölgesinden SUV (Standardize Uptake Value) max ölçümleri yapılarak kayıt altına alındı. Karaciğer parankimine göre yüksek SUVmax ölçümü olan dalak parankimi ve kemik iliği alanları tutulum olarak değerlendirildi.

5.3 İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 16 yazılımı ve Excel 2013 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilere ait bulgular ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen verilere ait bulgular ise ortanca (minimum – maksimum) değerleri kullanılarak verilmiştir. Bağımsız iki örnek ortalamaları arasındaki fark Mann-Whitney testi, karşılaştırmalı istatistiklerde ise Pearson Chi Square test istatistiği kullanılmıştır.

Çalışma için, N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 30.09.2016 tarihli **2016/680** karar sayılı onayı alındı.



6 BULGULAR

Ocak 2010 ile eylül 2016 arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji BD'a başvurmuş HL ve HDL tanısı almış olan ve evreleme sırasında PET-BT ve Kemik İliği Biyopsisi (KİB) yapılmış 24 HL ve 80 HDL hastası dahil edildi.

Geriye dönük olarak değerlendirilen hastaların 24'ü HL (%23), 80'i HDL (%77) tanısıyla takip edilmiştir. Hastaların tanıları değerlendirildiğinde; Lenfositten Fakir HL 1 (%1), Lenfositten Zengin HL 3 (%2,9), Nodüler Sklerozan HL 17 (%16,3), Karma Hücreli HL 3 (%2,9), Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma 56 (%53,8), Mantle Hücreli Lenfoma 3 (%4,8), Periferel T Hücreli Lenfoma 5 (%4,8), Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma 2 (%1,9), Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma 2 (1,9), Folliküler Lenfoma Grade 1-2 2(%1,9), Folliküler Lenfoma Grade 3 1 (%1), Marjinal Zone Lenfoma 6 (%5,8), SLL 1 (%1) (Tablo-28)

Tablo 28 Hastaların Tanı Dağılımı

Lenfositten Fakir HL	1 (%1)
Lenfositten Zengin HL	3 (%2,9)
Nodüler Sklerozan HL	17 (%16,3)
Karma Hücreli HL	3 (%2,9)
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	56 (%53,8)
Mantle Hücreli Lenfoma	5 (%4,8)
Periferel T Hücreli Lenfoma	5 (%4,8)
Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma	2 (%1,9)
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	2 (%1,9)
Folliküler Lenfoma Grade 1-2	2 (%1,9)
Folliküler Lenfoma Grade 3	1 (%1)
Marjinal Zone Lenfoma	6 (%5,8)
SLL	1 (%1)

Tüm hastalar değerlendirildiğinde yaş ortalamaları $57,75 \pm 17,08$ ortancası 60,5'dir (minimum:20 maksimum:90). Bu hastaların 54'ü (% 51,9) erkek, 50'si (%48,1)

kadıdır. Hastaların evresine göre dağılımları; evre I 8 (%7,7) bunların 1'i (%1) B semptomlarına sahiptir. Evre II 21 (%20,2) hasta, 9'unda (%8,7) B semptomu mevcut. Evre III 35 (%33,7) hasta ve 17'sinde B semptomu mevcut. Evre IV 40 (%38,5) hasta ve bunlarında 20 (%19,2)'sinde B semptomları mevcut. Toplam 47 (%45,2) hastada B semptomu olan hasta bulunmaktadır. Hastaların 79'u (%76,0) sağ iken 25'i (%24,0) kaybedilmiştir (Tablo-29).

Tablo 29 Genel Demografik Bulgular

Yaş	
Ortalama	57,75±17,08
Ortanca (min-maks.)	60,5 (20-90)
Cinsiyet	
Erkek	54 (%51,9)
Kadın	50 (%48,1)
Tanı	
HL	24 (%23,0)
HDL	80 (%77,0)
Evre	
I	8(%7,7)
Ia	7 (%6,70)
Ib	1 (%1,0)
II	21 (%20,2)
Ila	12 (%11,5)
Ilb	9 (%8,7)
III	35 (%33,7)
IIIa	18 (%17,3)
IIIb	17 (%16,4)
IV	40 (%38,5)
IVa	20 (%19,2)
IVb	20 (%19,2)
Son Durum	
Sağ	79 (%76,0)
Ölü	25 (%24,0)

Hastaların 40'ında (%38,5) KİB'de tutulum saptanırken 64'ünde (%61,5) KİB'de tutulum saptanmamıştır. Tüm hastaların 41'inde (%39,4) PET-BT'de kemik iliği tutulumu saptanırken bunların 26'sı (%63,4) yaygın geri kalan 15'i (%36,6) yamalı olarak saptanmıştır. PET-BT kemik iliği tutulumu olan hastaların iliak kanat SUVmax ortalaması 6,43±4,93 (min:2,76 maks:25,21),tutulum olmayanların ortalaması 2,96±0,61 (min: 1,76 maks:4,36) olarak bulunmuştur. En yüksek kemik iliği tutulumu SUVmax ortalaması 10,08±6,89 (min:3,64 maks:26,14) (Tablo-30).

Tablo 30 Kemik İliği Tutulumu

Kemik İliği Biyopsisinde Tutulum	
Var	40 (%38,5)
Yok	64 (%61,5)
PET-BT'de Kemik İliği Tutulumu	
Var	41 (%39,4)
Yok	63 (%60,6)
PET-BT'de Kemik İliği Tutulumu	
Yamalı	15 (%36,6)
Diffüz	26 (%63,4)
PET-BT'de Kemik İliği SUVmax	
Tutulum Olan (min-maks)	6,43±4,93 (2,76-25,21)
Tutulum Olmayan (min-maks)	2,96±0,61 (1,76-4,36)
PET-BT'de En Yüksek Kemik İliği Tutulumu	
SUVmax (min-maks)	10,08±6,89 (3,64-26,14)

Hastaların 41'inde (%39,4) dalak tutulumu saptanmıştır, dalak tutulumu olan hastaların SUVmax ortalaması 7,34±4,79 (min:2,66 maks:23,51), dalak tutulumu olmayan hastaların SUVmax ortalaması 2,87±0,64 (min:1,69 maks:4,34) olarak bulunmuştur (Tablo-31).

Tablo 31 Dalak Tutulumu

Dalak Tutulumu	
Var	41 (%39,4)
Yok	63 (%60,6)
PET-BT'de Dalak SUVmax	
Tutulum Olan (min-maks)	7,34±4,79 (2,66-23,51)
Tutulum Olmayan (min-maks)	2,87±0,64 (1,69-4,34)

Dalak tutulumu olan ve olmayan hastaların SUVmax değerleri karşılaştırıldığında Mann Whitney testine göre p:0,001 çıkmaktadır. <0,05 olup anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların 2'de (%1,9) karaciğer tutulumu saptanmış olup SUVmax ortalaması 34,49±0,65 (min:34,49 maks:35,42), tutulum olmayan hastaların SUVmax ortalaması 3,72±0,87 (min:2,07 maks:6,76) olarak bulunmuştur (Tablo-32).

Tablo 32 Karaciğer Tutulumu

Karaciğer Tutulumu	
Var	2 (%1,9)
Yok	102 (%98,1)
PET-BT’de Karaciğer SUVmax	
Tutulum Olan (min-maks)	34,49±0,65 (34,49-35,42)
Tutulum Olmayan (min-maks)	3,72±0,87 (2,07-6,76)

Hastaların alt grupları değerlendirildiğinde; toplam 24 HL hastası var ve yaş ortalaması 46,20±16,85 ortancası 46 (min:20 maks:70). Bu hastaların 12’si (%50) kadın, 12’si (%50) erkek olarak gözlemlendi. Evreleri değerlendirildiğinde Evre I 1 (%4,2) hasta ve aynı hastanın B semptomu bulunmakta. Evre II 5 (%20,8) hasta ve 2’sinin (%8,3) B semptomu bulunmakta. Evre III 5 (%20,8) hasta ve 1’inin (%4,2) B semptomu bulunmakta. Evre IV 13 (%54,2) hasta ve bunların 8’inde (%33,3) B semptomu bulunmakta. 11 (%45,8) hastanın dalak tutulumu varken 13 hastada (%54,2) dalak tutulumu saptanmamıştır. Dalak tutulumu olmayan hastalarda SUVmax: 2,83±0,62 (min:1,69 maks:3,59), dalak tutulumu olan hastalarda SUVmax:8,81±6,85 (min:3,42 maks:23,51). Karaciğer tutulumu hastaların 1’inde (%4,2) mevcuttur ve SUVmax:34,49’dur, geri kalan 23 (%95,8) hastada karaciğer tutulumu saptanmamıştır SUVmax ortalaması: 3,44±0,89 (min:2,32 maks:5,47) olarak bulunmuştur. Kemik iliği biyopsisinde 11 (%45,8) hastada tutulum gözlenmemişken 13 (%54,2) hastada tutulum saptanmıştır. Yapılan PET-BT’de ise 10 (%41,7) hastada kemik iliği tutulumu saptanmadı, kalan 14 (%58,3) hastada tutulum gözlenmiştir. Bu tutulumun 2’si (%14,3) yamalı şekilleyken 12 (%85,7) hastada diffüz bir tutulum şekli göstermiştir. Tutulum olmayan hastalarda SUVmax ortalaması: 3,36±0,50 (min:1,94 maks:3,58) iken tutulum olan hastalarda 4,29±1,20 (min:3,14 maks:7,19) ve kemik iliği tutulumunun en yüksek olduğu SUVmax ortalaması 7,23±5,28 (min:3,64 maks:24,6) olarak bulunmuştur. Hastaların 22’si (%91,7) sağ, 2’si (%8,3) kaybedilmiştir (Tablo-33).

Tablo 33 HL Hastalarının Demografik Bilgileri

Yaş	
Ortalama	46,20±16,85
Ortanca (min-maks.)	46,0 (20-70)
Cinsiyet	
Erkek	12 (%50,0)
Kadın	12 (%50,0)
Evre	
I	1(%4,2)
Ia	0
Ib	1 (%4,2)
II	5 (%20,8)
IIa	3 (%12,5)
IIb	2 (%8,3)
III	5 (%20,8)
IIIa	4 (%16,7)
IIIb	1 (%4,2)
IV	13 (%54,2)
IVa	5 (%20,8)
IVb	8 (%33,3)
Dalak Tutulumu	
Var	11 (%45,8)
Yok	13 (%54,2)
PET-BT'de Dalak SUVmax	
Tutulum Olan (min-maks)	8,81±6,85 (3,42-23,51)
Tutulum Olmayan (min-maks)	2,83±0,62 (1,69-3,59)
Karaciğer Tutulumu	
Var	1 (%4,2)
Yok	23 (%95,8)
PET-BT'de Karaciğer SUVmax	
Tutulum Olan	34,49
Tutulum Olmayan (min-maks)	3,44±0,89 (2,32-5,47)
Kemik İliği Biyopsisinde Tutulum	
Var	13 (%54,2)
Yok	11 (%45,8)
PET-BT'de Kemik İliği Tutulumu	
Var	14 (%58,3)
Yok	10 (%45,8)
PET-BT'de Kemik İliği Tutulumu	
Yamalı	2 (%14,3)
Diffüz	12 (%85,7)
PET-BT'de Kemik İliği SUVmax	
Tutulum Olan (min-maks)	4,29±1,20 (3,14-7,19)
Tutulum Olmayan (min-maks)	3,36±0,50 (1,94-3,58)
PET-BT'de En Yüksek Kemik İliği Tutulumu	
SUVmax (min-maks)	7,23±5,28 (3,64-24,6)
Son Durum	
Sağ	22 (%91,7)
Ölü	2 (%8,3)

Tüm hastaların 80'ini (%76,9) HDL hastaları oluşturmaktadır. Yaş ortalamaları $61,21 \pm 15,65$ ortancası: 64 (min:21-maks:90). Bu hastaların 38'i (%47,5) kadın, 42'si (%52,5) erkek olarak gözlendi. Evreleri değerlendirildiğinde Evre I 7 (%8,8) hasta ve B semptomu olan hasta bulunmamaktadır. Evre II 16 (%20,0) hasta ve 7'sinin (%8,8) B semptomu bulunmakta. Evre III 30 (%37,5) hasta ve 16'sının (%20,0) B semptomu bulunmakta. Evre IV 27 (%33,7) hasta ve bunların 12'sinde (%15) B semptomu bulunmakta. 30 (%37,5) hastanın dalak tutulumu varken 50 hastada (%62,5) dalak tutulumu saptanmamıştır. Dalak tutulumu olmayan hastalarda SUVmax: $2,88 \pm 0,65$ (min:1,74 maks:4,34), dalak tutulumu olan hastalarda SUVmax: $6,81 \pm 3,79$ (min:2,66 maks:15,92). Karaciğer tutulumu hastaların 1'inde (%1,30) mevcuttur ve SUVmax:35,42'dur, geri kalan 79 (%98,7) hastada karaciğer tutulumu saptanmamıştır, SUVmax ortalaması: $3,79 \pm 0,85$ (min:2,07 maks:6,76) olarak bulunmuştur. Kemik iliği biyopsisinde 53 (%66,3) hastada tutulum gözlenmemişken 27 (%33,7) hastada tutulum saptanmıştır. Yapılan PET-BT'de ise 53 (%66,3) hastada kemik iliği tutulumu saptanmadı, kalan 27 (%33,7) hastada tutulum gözlenmiştir. Bu tutulumun 13'ü (%48,1) yamalı şekildeyken 14 (%51,9) hastada diffüz bir tutulum şekli göstermiştir. Tutulum olmayan hastalarda SUVmax ortalaması $2,96 \pm 0,63$ (min:1,76 maks:4,36) iken tutulum olan hastalarda $7,31 \pm 5,86$ (min:2,76 maks:25,21) ve kemik iliği tutulumunun en yüksek olduğu SUVmax ortalaması $11,56 \pm 7,24$ (min:3,76 maks:26,14) olarak bulunmuştur. Hastaların 57'si (%71,3) sağ, 23'ü (%28,7) kaybedilmiştir (Tablo-34).

Tablo 34 HDL Hastalarının Demografik Bilgileri

Yaş	
Ortalama	61,21±15,65
Ortanca (min-maks.)	64 (21-90)
Cinsiyet	
Erkek	38 (%47,5)
Kadın	42 (%52,5)
Evre	
I	7 (%8,8)
Ia	7(%8,8)
Ib	0
II	16 (%20,0)
IIa	9 (%11,3)
IIb	7 (%8,8)
III	30 (%37,5)
IIIa	14 (%17,5)
IIIb	16 (%20)
IV	27 (%33,7)
IVa	15 (%18,7)
IVb	12 (%15,0)
Dalak Tutulumu	
Var	30 (%37,5)
Yok	50 (%62,5)
PET-BT'de Dalak SUVmax	
Tutulum Olan (min-maks)	6,81±3,79 (2,66-15,92)
Tutulum Olmayan (min-maks)	2,88±0,65 (1,74-4,34)
Karaciğer Tutulumu	
Var	1 (%1,3)
Yok	79 (%98,7)
PET-BT'de Karaciğer SUVmax	
Tutulum Olan	35,42
Tutulum Olmayan (min-maks)	3,79±0,85 (2,07-6,76)
Kemik İliği Biyopsisinde Tutulum	
Var	27 (%33,7)
Yok	53 (%66,3)
PET-BT'de Kemik İliği Tutulumu	
Var	27 (%33,7)
Yok	53 (%66,3)
PET-BT'de Kemik İliği Tutulumu	
Yamalı	13 (%48,1)
Diffüz	14 (%51,9)
PET-BT'de Kemik İliği SUVmax	
Tutulum Olan (min-maks)	7,31±5,86 (2,76-5,86)
Tutulum Olmayan (min-maks)	2,96±0,63 (1,76-4,36)
PET-BT'de En Yüksek Kemik İliği Tutulumu	
SUVmax (min-maks)	11,56±7,24 (3,76-26,14)
Son Durum	
Sağ	57 (%71,3)
Ölü	23 (%28,7)

Kemik iliği tutulumu (KİT) açısından tüm hastalar değerlendirildiğinde; KİB’de toplam 40 (%38,5) hastada tutulum gözlenirken 64 (%61,5) hastada tutulum saptanmamıştır, PET-BT’de ise 41 (%39,4) hastada tutulum gözlenirken 63 (%60,6) hastada tutulum saptanmamıştır (Tablo-35). PET-BT’de KİT olan ancak KİB’de KİT saptanmayan toplam 9 hastanın 3’ünde Evre II ve 6’sı ise Evre III olarak kabul edilmiştir.

Tablo 35 Tüm Hastalarda KİT değerlendirilmesi

	KİB (+)	KİB (-)	Toplam
PET-BT (+)	32	9	41
PET-BT (-)	8	55	63
Toplam	40	64	104

Tüm hastalar değerlendirildiğinde PET-BT’nin duyalılığı %80, seçiciliği ise %85,9 olarak gözlenmiştir. PET-BT’nin KİT’nu değerlendirmedeki pozitif prediktif değeri %78, negatif prediktif değeri %87,3 olarak gözlenmiştir.

Sadece HL tanısı almış 24 hasta dikkate alındığında KİB ile kemik iliği tutulumu 13 (%54,2) hastada saptanırken 11 (%45,8) hastada KİT gözlenmedi. PET-BT ile yapılan KİT değerlendirilmesinde ise 14 (%58,3) hastada tutulum saptanırken 10 (%41,7) hastada tutulum saptanmamıştır (Tablo-36).

Tablo 36 HL Hastalarında KİT değerlendirilmesi

	KİB (+)	KİB (-)	Toplam
PET-BT (+)	12	2	14
PET-BT (-)	1	9	10
Toplam	13	11	24

HL hastalarında PET-BT ile KİT duyarlılığı %92,3 seçiciliği %81,8 olarak gözlenmiştir. HL hastalarında PET-BT'nin pozitif prediktif değeri %85,7, negatif prediktif değeri %90 olarak gözlenmiştir.

HDL tanısı almış 80 hasta değerlendirildiğinde KİT KİB ile 27 (%33,7) hastada tutulum saptanırken 53 (%66,3) hastada tutulum gözlenmemiştir. Aynı şekilde PET-BT ile de 27 (%33,7) hastada KİT gözlenirken 53 (%66,3) hastada gözlenmemiştir (Tablo-37).

Tablo 37 HDL Hastalarında KİT değerlendirilmesi

	KİB (+)	KİB (-)	Toplam
PET-BT (+)	20	7	27
PET-BT (-)	7	46	53
Toplam	27	53	80

HDL hastalarında PET-BT'nin duyarlılığı %74,1 seçiciliği ise %86,8 olarak gözlenmiştir. PET-BT'nin pozitif prediktif değeri %74,1 negatif prediktif değeri %86,8 olarak gözlenmektedir.

71 Agresif HDL hastası değerlendirildiğinde ise; KİB'de KİT'u 22 (%31,0) hastada görülürken 49 (%69,0) hastada tutulum görülmemiştir. PET-BT ile KİT değerlendirildiğinde ise 24 (%33,8) hastada tutulum gözlenirken 47 (%66,2) hastada tutulum gözlenmemiştir (Tablo-38).

Tablo 38 Agresif HDL Hastalarında KİT değerlendirilmesi

	KİB (+)	KİB (-)	Toplam
PET-BT (+)	18	6	24
PET-BT (-)	4	43	47
Toplam	22	49	71

Agresif HDL hastaları için PET-BT'nin duyarlılığı %81,8 seçiciliği %87,75 olarak değerlendirilmiştir. PET-BT'nin pozitif prediktif değeri %75 negatif prediktif değeri ise %91,5 olarak değerlendirilmiştir.

Yavaş seyirli 9 HDL hastası değerlendirildiğinde KİB'de 5 (%55,6) hastada tutulum gözlenirken 4 (%44,4) hastada tutulum gözlenmemiştir. PET-BT ile değerlendirildiğinde ise 3 (%33,3) hastada tutulum gözlenirken 6 (%66,7) hastada tutulum gözlenmemiştir. Hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel çalışma yapılamamıştır.



7 TARTIŞMA

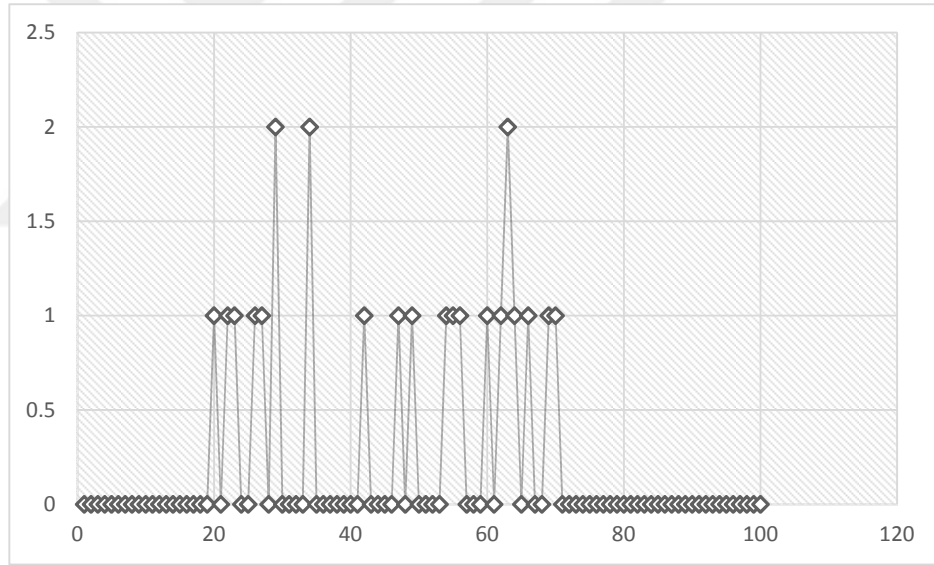
Lenfoid hücrelerden kaynaklanan heterojen bir grup hastalık olan lenfomaların tedavi planlaması, takiplerinde ve sağ kalımda hastalığın doğru evrenmesi büyük önem taşımaktadır (Pelosi, Penna ve ark. 2008; Moulin-Romsee, Hindié ve ark. 2010). Evreleme tetkiklerinde giderek PET-BT'nin önemi artmaktadır. PET, pozitron yayıcı radyonüklid adı verilen radyoaktif bileşikler aracılığıyla organizmadaki biyokimyasal ve metabolik olayların ölçüldüğü ve görüntülendiği bir yöntemidir. Bu yöntemle radyoaktif maddelerin dağılımlarının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

PET tarayıcısı ile beraber BT'nin kombine kullanıldığı sistemler sayesinde emisyon ölçümü ile beraber daha iyi lokalizasyon ayrımı yapılabilmesi sağlanmıştır. Radyoaktif flor-18 ile etiketlenmiş glikoz analogu 18F-Florodeoksiglukoz (FDG) ile PET, lenfoma da dahil olmak üzere çeşitli malign tümörlerin değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır (Kalff, Hicks ve ark. 2002; Ioannidis and Lau 2003; Reske 2003; Vansteenkiste, Fischer ve ark. 2004). PET-BT'nin en önemli avantajı aktif tümoral dokuyla nekroz ve fibrozis'in ayırt edilebilmesini sağlamasıdır (Weihrauch, Re ve ark. 2001; Juweid 2006; Zinzani, Stefoni ve ark. 2009). Kemik iliğinde ve dalakta FDG tutulumu karaciğerdeki tutulumdan daha yüksek olması halinde anlamlı kabul edilmelidir (Inoue, Goto ve ark. 2009). PET-BT çekimi sırasında kemik iliği aktivasyonuna neden olan anemi, enfeksiyonlar, G-CSF kullanımı, kemoterapi (KT) kullanımı yanlış pozitifliklere sebep olabilir ancak KİT'ünü ekarte ettirmez (Moulin-Romsee, Hindié ve ark. 2010; Agool, Glaudemans ve ark. 2011).

KİT göstermede kemik iliği biyopsisi altın standart yöntemdir. Ancak oldukça ağrılı ve invaziv bir yöntemdir. Aynı zamanda uygulama esnasında etkinlik açısından belli standartlara ulaşmada birtakım zorluklar gözlenmektedir. George ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre biyopsi materyalinin minimum uzunluğu 19,5mm olarak tespit edilmişken (George, Natkunam ve ark. 2004), Campbell ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmaya göre 20mm unilateral biyopsi için gerekli minimum uzunluk olarak belirtilmiştir (Campbell, Matthews ve ark. 2003). Oldukça ağrılı olup yeterli örnekleme yapılması zor olan bu işlem yerine haklı olarak invaziv olmayan başka tetkik arayışlarına neden olmaktadır.

Hastalarımızın yaş dağılımları değerlendirildiğinde HL için 20 yaş civarı ve 60 yaş civarı bimodal dağılım gözlenmiştir ve literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (Gloeckler Ries, Kosary ve ark. 1997). HL hastalarının yaş dağılımı tablo-40'da gösterilmiştir. Roman ve arkadaşlarının araştırmasına göre yaş ile beraber HDL görülme sıklığı artmaktadır bizim çalışmamızda da HDL ortalama görülme yaşı $61,21 \pm 15,65$ (21-90) olarak literatür ile uyumlu şekilde değerlendirilmiştir (Roman and Smith 2011). HDL'in büyükçe bir grubunu oluşturan DBBHL değerlendirildiğinde ise bizim çalışmamızda yaş ortalaması $60,23 \pm 15,74$ ortanca yaşı ise 64 olarak tespit edilmiştir ve Shenoy ve ark yapmış olduğu çalışma ile uyumlu bulunmuştur (Shenoy, Malik ve ark. 2011).

Tablo 39 HL Yaş Dağılımı



Hastalarımızın cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde kadın hasta sayısı 50 (%48,1), erkek hasta sayısı 54 (%51,9) olarak gözlenmekte ve hafif olarak bir erkek hakimiyeti tespit edilmektedir. HL hastaları değerlendirildiğinde kadın hasta sayısı 12 (%50) erkek hasta sayısı 12 (%50) olarak gözlemlendi. Evens ve ark 2012 yılında yapmış olduğu epidemiyolojik çalışmada az farkla erkek hakimiyeti gözlenmiş olup bizim çalışmamızda örneklem sayısının az olması nedeniyle cinsiyet farklılığı gözlenmediği düşünülmüştür. Çalışmamıza dahil olan HDL hastalarında kadın hasta sayısı 38 (%47,5),

erkek hasta sayısı 42 (%52,5) olarak tespit edilmiş olup bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu şekilde erkek hakimiyeti gözlemlendi (Roman and Smith 2011). DBBHL hastaları değerlendirildiğinde ise kadın hasta sayısı 29 (%51,8), erkek hasta sayısı 27 (%48,2) olarak literatürden farklı olarak kadın hakimiyeti görüldü. Çalışmamızın aksine yapılan yayınlarda %55 gibi erkek hakimiyeti mevcuttur (Morton, Wang ve ark. 2006).

Çalışmamızda B semptomu varlığı açısından tüm hastalar değerlendirildiğinde 47 (%45,2) hastada B semptomu gözlenirken 57 (%54,8) hastada gözlenmemiştir. HL hastalarında ise 12 (%50) hastada B semptomu mevcutken 12 (%50) hastada saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda erken evre (I-II) hastalarda B semptomu %20'nin altında görülürken ileri evredeki hastalarda (III-IV) %50 civarında B semptomu görülmektedir (Ng, Bernardo ve ark. 2002). Bizim çalışmamızda B semptomu taşıyan hastaların 1'i evre I 2'si evre II olarak gözlenmiş erken evre ve ileri evre hastalarda %50 oranında B semptomu gözlenmiş olup erken evre hastalar için literatürden yüksek saptanmıştır. Bu farkın retrospektif olan bu çalışmada HL tanılı hasta sayısının ve özellikle erken evre hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlanmıştır. HDL hastaları değerlendirildiğinde ise 35 (%43,8) hastada B semptomu gözlenmiş olup Anderson ve ark yapmış olduğu çalışmada tespit edilen %40 civarındaki B semptomu sıklığı ile uyumludur (Anderson, Chabner ve ark. 1982).

Lenfomalı hastaların evrelemesinde en önemli basamak olan kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinde PET-BT ile KİB'nin uyumlu olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da KİT olan hastaların PET-BT ile tespitindeki korelasyon tüm hastalar için %80 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar Carr ve ark. ve Pakos ve ark. yaptığı çalışmalarda saptanan %78 ve %80'lik korelasyon ile uyumlu olarak bulundu (Carr, Barrington ve ark. 1998; Pakos, Fotopoulos ve ark. 2005).

Birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da lenfomalar HL ve HDL başlıkları altında değerlendirilmiştir. Buna karşın tedavi, takip ve seyirlerinde farklılıklar içermesi nedeniyle HDL'lar yavaş seyirli ve agresif seyirli olarak klinik seyirlerine göre kendi içlerinde de gruplandırılarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda HL'da %5-14 (McKenna 1992), HDL'da %30-50 (Foucar, McKenna ve

ark. 1982; Conlan, Bast ve ark. 1990) KİT görülürken altgrup değerlendirildiğinde agresif HDL'da %18-36, yavaş seyirli HDL'da ise %40-90 kemik iliği tutulumu görülmektedir (McKenna, Bloomfield ve ark. 1975). Bizim çalışmamızda da HL hastalarında KİT %54,2 olarak tespit edilerek literatüre göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Retrospektif bir çalışma olması ve kriterleri taşıyan ve çalışmaya alınan HL hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle böyle bir fark oluşmuş olabilir. HDL hastalarında KİT %33,7 olarak tespit edilmiş olup literatür ile uyumlu şekilde değerlendirilmiştir. Alt grup değerlendirilmesinde ise agresif grup HDL'da KİT %31, yavaş seyirli HDL grubunda %55,6 olarak literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır.

HL hasta grubunda 1 hasta olmak üzere, HDL hasta grubunda da 4'ü agresif ve 3'ü yavaş seyirli gruptan olmak üzere toplam 8 hastada KİB'de KİT tespit edilmişken PET-BT'de tutulum gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki yavaş seyirli HDL ve agresif seyirli grupta yer almasına karşın Mantle Hücreli lenfomlar'da düşük oranda FDG tutmaları nedeniyle PET-BT kemik iliği tutulumunu göstermekte oldukça düşük duyarlılığa sahiptir (Hong, Lee ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda da 3 hasta yavaş seyirli 2 hasta ise Mantle hücreli Lenfoma tanısıyla takip edilmekteydi. Diğer taraftan kemik iliği tutulumu düşük yoğunlukta (%10-20) olan lenfomalarda da kemik iliği tutulumu PET-BT yöntemiyle atlanabilmektedir kalan 3 hastamızda da bu hususun geçerli olduğunu düşünmekteyiz (Ribrag, Vanel ve ark. 2008).

Çalışmamızda HL hastalarında 2 hasta, HDL hastalarında 6'sı agresif ve 1'i yavaş seyirli grupta olmak üzere 9 hastada KİB'de KİT yokken PET-BT'de tutulum gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda kemik iliği tutulumu diffüz bir paternde olabildiği gibi yamalı bir tutulum paterninde sergileyebilmektedir. Biyopsi alanında da FDG tutulumu olmaması halinde KİB'de tutulum gözlenmeyebilir. Bizim çalışmamızda da KİB'de tutulum olmayan ancak PET-BT'de tutulum olan 4 hastada yamalı tutulum gözlenmiş ve standart biyopsi alınan arka iliak kanat bölgesinde ki SUVmax değerleri görece düşük saptanmıştır. Diğer KİB'de tutulum olmayan 5 hastanını ise literatür ile uyumlu olarak alınan numunesinin kesin tanı için yeterli ölçüde olmadığı düşünülmektedir (BRUNNING, BLOOMFIELD ve ark. 1975; Coller, Chabner ve ark. 1977; Ellis, Diehl ve ark. 1989). Ancak yeterli ölçüde biyopsi yapılsa dahi standart

bilateral yapılması halinde doğruluk payı %10-50 oranında arttığı saptanmıştır (Pakos, Fotopoulos ve ark. 2005). PET-BT’de KİT olan ancak KİB’de KİT saptanmamış olan bu 9 hastanın 3’ünde Evre II ve 6’sı ise Evre III olarak gözlenmiştir.

Tüm hastalarda tutulum olmayan karaciğer SUVmax değerleri $3,72 \pm 0,87$ (2,07-6,76), tutulum olmayan dalak SUVmax değerleri $2,87 \pm 0,64$ (1,69-4,34) olarak bulundu. Keskin ve ark. yaptığı bir çalışmada karaciğer SUVmax: $2,81 \pm 0,49$ (1,97-3,75) dalak SUVmax: $2,35 \pm 0,45$ (1,43-3,2) Wang ve ark yaptığı çalışmada ise karaciğer SUVmax: $2,06 \pm 0,47$ (1,49-4,66), dalak SUVmax: $1,77 \pm 0,38$ (1,57-3,59) olarak gözlenmiştir (Wang, Chiu ve ark. 2007; Keskin, Turkolmez ve ark. 2013).

Pakos ve ark.’nın 13 çalışma ve 587 hastayı kapsayan KİT göstermede PET-BT’nin rolünü tartışan metanalizde KİT saptamada duyarlılığı %51 seçiciliği %91 olarak değerlendirilmiştir. PET-BT’de KİB’de biyopsisi negatif olarak değerlendirilmiş olan 12 hastanın Kemik iliği biyopsisi tekrarlandığında yarısında KİT olduğu gösterilmiştir (Pakos, Fotopoulos ve ark. 2005).

Muslimani ve ark. yaptıkları çalışmada ise PET-BT’nin duyarlılığı %79 seçiciliği %91 olarak değerlendirilmiştir. Duyarlılık ve seçicilik oranları yavaş seyirli HDL grubunda daha düşük bulunmakla beraber istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Muslimani, Farag ve ark. 2008).

Bizim çalışmamızda da tüm hastalar değerlendirildiğinde duyarlılık %80 seçicilik %85,9 pozitif prediktif değer (PPD) %78, negatif prediktif değer (NPD) %87,3 olarak tespit edilmiştir.

Alt grup hastalar değerlendirildiğinde HL için duyarlılık %92,3 seçicilik %81,8 PPD %85,7, NPD %90 olarak saptanmıştır. HDL için duyarlılık %74,1, seçicilik %86,8, PPD %74,1 NPD % 86,8 olarak hesaplanmıştır. Bu şekilde HL için PET-BT, KİT göstermede etkin bir yöntem olarak değerlendirilirken HDL için etkinliği biraz daha düşük olarak değerlendirilmiştir.

HDL alt grupları için duyarlılık ve seçiciliği değerlendirildiğinde ise; agresif HDL hastaları için duyarlılık %81,8 seçicilik %87,8, PPD %75 NPD %91,5 olarak tespit

edilmiş olup agresif HDL hastalarında KİT değerlendirmesinde tüm HDL hastalarına ve yavaş seyirli HDL hastalarına kıyasla PET-BT'nin daha etkin olduğu gözlenmektedir.



8 SONUÇ

KİT değerlendirmede PET-BT ekili ancak mükemmel olmayan bir yöntemdir, non-invaziv oluşu kullanışlı olmakla beraber maliyetteki artış da göz önüne alınmalıdır.

KİT etkin olarak değerlendirebilmek için kemik iliği biyopsisi PET-BT sonrasında yapılarak biyopsinin hata payı azaltılabilir, özellikle yamalı tutulum ile seyreden lenfomalarda bu şekilde bir yaklaşım tercih edilebilir.

HL ve agresif HDL hastalarında PET-BTnin etkinliği oldukça yüksektir, halen KİB yerini alan bir tetkik olmamakla beraber birbirlerini tamamlamaktadırlar.

Mantle Hücreli lenfomada ve yavaş seyirli lenfomalarda PET-BT etkinliği düşüktür bu nedenle KİB'nin yerini tutamamaktadır.

İnvaziv bir tetkik olan KİB'nin yerine PET-BT'nin kullanılabilmesi için halen daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

9 KAYNAKLAR

1. Harris N, Jaffe E, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink H, Vardiman J, Lister T, Bloomfield C. The world health organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting, airle house, virginia, november 1997. *Histopathology*. 2000;36: 69-86.
2. Devesa SS, Fears T. Non-hodgkin's lymphoma time trends: United states and international data. *Cancer Research*. 1992;52: 5432s-5440s.
3. Cartwright R, Brincker H, Carli P, Clayden D, Coebergh J, Jack A, McNally R, Morgan G, De Sanjose S, Tumino R. The rise in incidence of lymphomas in europe 1985–1992. *European Journal of Cancer*. 1999;35: 627-633.
4. Lister T, Crowther D, Sutcliffe S, Glatstein E, Canellos G, Young R, Rosenberg S, Coltman C, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7: 1630-1636.
5. Pelosi E, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Skanjeti A, Vitolo U, Bisi G. Fdg-pet in the detection of bone marrow disease in hodgkin's disease and aggressive non-hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;52: 9.
6. Moulin-Romsee G, Hindié E, Cuenca X, Brice P, Decaudin D, Bénamor M, Brière J, Anitei M, Filmont J-E, Sibon D. 18f-fdg pet/ct bone/bone marrow findings in hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37: 1095-1105.
7. Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Hogg A, Binns D, McKenzie AF. The clinical impact of 18f-fdg pet in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: A prospective study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2002;43: 492-499.
8. Ioannidis JP, Lau J. 18f-fdg pet for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: A meta-analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44: 717-724.
9. Reske S. Pet and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30: S89-S96.
10. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: Systematic review. *The lancet oncology*. 2004;5: 531-540.
11. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, Timothy AR. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998;91: 3340-3346.
12. Bremnes RM, Bremnes Y, Donnem T. High-grade non-hodgkin's lymphoma treated in northern norway: Treatment, outcome, and prognostic factors. *Acta Oncologica*. 1999;38: 117-124.
13. Levis A, Pietrasanta D, Godio L, Vitolo U, Ciravegna G, Di Vito F, Gavarotti P, Guglielmelli T, Orsucci L, Raviolo E. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with hodgkin's lymphoma. *Clinical lymphoma*. 2004;5: 50-55.
14. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-f-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16: 603-609.
15. Fuster D, Chiang S, Andreadis C, Guan L, Zhuang H, Schuster S, Alavi A. Can [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging complement biopsy results from the iliac crest for the detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma? *Nuclear medicine communications*. 2006;27: 11-15.
16. Hong J, Lee Y, Park Y, Kim SG, Hwang KH, Park SH, Jeong J, Kim K-H, Ahn JY, Park S. Role of fdg-pet/ct in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large b-cell lymphoma. *Annals of hematology*. 2012;91: 687-695.
17. Melchers F, Karasuyama H, Haasner D, Bauer S, Kudo A, Sakaguchi N, Jameson B, Rolink A. The surrogate light chain in b-cell development. *Immunology today*. 1993;14: 60-68.

18. Yel L, Minegishi Y, Coustan-Smith E, Buckley RH, Trübel H, Pachman LM, Kitchingman GR, Campana D, Rohrer J, Conley ME. Mutations in the mu heavy-chain gene in patients with agammaglobulinemia. *New England Journal of Medicine*. 1996;335: 1486-1493.
19. Van Zelm MC, Van Der Burg M, Langerak AW, Van Dongen JJ. Pid comes full circle: Applications of v (d) j recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Frontiers in immunology*. 2011;2: 12.
20. Walsh SH, Thorsélius M, Johnson A, Söderberg O, Jerkeman M, Björck E, Eriksson I, Thunberg U, Landgren O, Ehinger M. Mutated vh genes and preferential vh3-21 use define new subsets of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2003;101: 4047-4054.
21. Jaffe E, Harris N, Stein H, Campo E, Pileri S, Swerdlow S. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008: 158-166.
22. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
23. Lukes R. Functional classification of malignant lymphoma of lukes and collins. *Lymphoid neoplasias i: Springer*, 1978:19-30.
24. Rilke F, Giardini R. Working formulation of malignant lymphomas for clinical use. *Pathologica*. 1982;74: 151.
25. Rosenberg S. National-cancer-institute sponsored study of classifications of non-hodgkins lymphomas-summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982;49: 2112-2135.
26. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood*. 1994;84: 1361.
27. Swerdlow S, Campo E, Harris NL. Who classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. France: IARC Press, 2008, 2008.
28. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 who classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117: 5019-5032.
29. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD. The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127: 2375-2390.
30. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen 1832.
31. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen. 1865.
32. Greenfield WS. Specimens illustrative of the pathology of lymphadenoma and leucocythaemia. 1878.
33. Sternberg C. Über eine eigenartige unter den bilde der pseudolaukamis verlaufande tuberculose des lymphatischen apparates. 1898.
34. Reed DM. On the pathological changes in hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep*. 1902;10: 133-196.
35. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66: 7-30.
36. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz J-M. Incidence of hematological malignancies in europe by morphological subtype: Results of the haemacare project. *Blood*. 2010: blood-2010-2005-282632.
37. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by subtype: A report from the haematological malignancy research network. *British journal of cancer*. 2011;105: 1684-1692.
38. Gloeckler Ries L, Kosary C, Hankey B, Miller B, Harras A, Edwards B. Seer cancer statistics review, 1973–1994. NIH publication no. 97. 1997;2789.
39. Correa P, O'Connor GT. Epidemiologic patterns of hodgkin's disease. *International journal of cancer*. 1971;8: 192-201.

40. Correa P, O'Connor G. Geographic pathology of lymphoreticular tumors: Summary of survey from the geographic pathology committee of the international union against cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1973;50: 1609-1617.
41. Gutensohn N, Cole P. Childhood social environment and hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 1981;304: 135-140.
42. Glaser SL. Regional variation in hodgkin's disease incidence by histologic subtype in the us. *Cancer*. 1987;60: 2841-2847.
43. Cozen W, Katz J, Mack TM. Risk patterns of hodgkin's disease in los angeles vary by cell type. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1992;1: 261-268.
44. McNally RJ, Alston RD, Cairns DP, Eden OB, Birch JM. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west england. *British journal of haematology*. 2003;123: 60-65.
45. Hu E, Hufford S, Lukes R, Bernstein-Singer M, Sobel G, Gill P, Pinter-Brown L, Rarick M, Rosen P, Brynes R. Third-world hodgkin's disease at los angeles county-university of southern california medical center. *Journal of Clinical Oncology*. 1988;6: 1285-1292.
46. Vianna NJ, Polan AK. Epidemiologic evidence for transmission of hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 1973;289: 499-502.
47. Flavell K, Biddulph J, Powell J, Parkes S, Redfern D, Weinreb M, Nelson P, Mann J, Young LS, Murray PG. South asian ethnicity and material deprivation increase the risk of epstein-barr virus infection in childhood hodgkin's disease. *British journal of cancer*. 2001;85: 350.
48. Zimmerman R, Schimmenti L, Spector L. A catalog of genetic syndromes in childhood cancer. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62: 2071-2075.
49. Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, Orentreich N, Polk BF, Vogelstein J. Hodgkin's disease and epstein-barr virus. *New England Journal of Medicine*. 1989;320: 689-695.
50. Hjalgrim H, Askling J, Sørensen P, Madsen M, Rosdahl N, Storm HH, Hamilton-Dutoit S, Eriksen LS, Frisch M, Ekbom A. Risk of hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92: 1522-1528.
51. Alexander F, Jarrett R, Lawrence D, Armstrong A, Freeland J, Gokhale D, Kane E, Taylor G, Wright D, Cartwright R. Risk factors for hodgkin's disease by epstein-barr virus (ebv) status: Prior infection by ebv and other agents. *British journal of cancer*. 2000;82: 1117.
52. Davis M, Savitz D, Graubard B. Infant feeding and childhood cancer. *The Lancet*. 1988;332: 365-368.
53. Grufferman S, Davis M, Ambinder R, Shugart Y, Gilchrist G, Brecher M. A protective effect of breastfeeding on risk of hodgkin's disease in children. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998;12: A13.
54. Chang ET, Zheng T, Weir EG, Borowitz M, Mann RB, Spiegelman D, Mueller NE. Aspirin and the risk of hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96: 305-315.
55. Nieters A, Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Ruediger T, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Allen NE, Travis RC. Smoking and lymphoma risk in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *American journal of epidemiology*. 2008;167: 1081-1089.
56. Castillo JJ, Dalia S, Shum H. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29: 3900-3906.
57. Kroll M, Murphy F, Pirie K, Reeves GK, Green J, Beral V. Alcohol drinking, tobacco smoking and subtypes of haematological malignancy in the uk million women study. *British journal of cancer*. 2012;107: 879-887.
58. Garnier J-L, Lebranchu Y, Dantal J, Bedrossian J, Cahen R, Assouline D, Jaccard A, Fetisoff F, Moreau A, Martin X. Hodgkin's disease after transplantation1. *Transplantation*. 1996;61: 71-76.
59. Tinguely M, Vonlanthen R, Müller E, Dommann-Scherrer CC, Schneider J, Laissue JA, Borisch B. Hodgkin's disease-like lymphoproliferative disorders in patients with different underlying immunodeficiency states. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998;11: 307-312.

60. Landgren O, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Björkholm M. Survival patterns in patients with hodgkin's lymphoma with a pre-existing hospital discharge diagnosis of autoimmune disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28: 5081-5087.
61. Hollander P, Rostgaard K, Smedby KE, Chang ET, Amini R-M, de Nully Brown P, Glimelius B, Adami H-O, Melbye M, Glimelius I. Autoimmune and atopic disorders and risk of classical hodgkin lymphoma. *American journal of epidemiology*. 2015: kww081.
62. Oza AM, Tonks S, Lim J, Fleetwood MA, Lister TA, Bodmer JG. A clinical and epidemiological study of human leukocyte antigen-dpb alleles in hodgkin's disease. *Cancer Research*. 1994;54: 5101-5105.
63. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, Jaffe ES, Carrington M, Tucker MA, Modi WS. Hla-dr, hla-dq, and tap genes in familial hodgkin disease. *Blood*. 2002;99: 690-693.
64. Diepstra A, Niens M, Vellenga E, Van Imhoff G, Nolte I, Schaapveld M, Van Der Steege G, Van Den Berg A, Kibbelaar R, Te Meerman G. Association with hla class i in epstein-barr-virus-positive and with hla class iii in epstein-barr-virus-negative hodgkin's lymphoma. *The Lancet*. 2005;365: 2216-2224.
65. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. Academic press, 2005.
66. Tan KL, Scott DW, Hong F, Kahl BS, Fisher RI, Bartlett NL, Advani RH, Buckstein R, Rimsza LM, Connors JM. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic hodgkin lymphoma: A correlative study from the e2496 intergroup trial. *Blood*. 2012;120: 3280-3287.
67. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C, Falini B, Gatter K, Grogan TM, Harris NL. Nodular lymphocyte predominance hodgkin's disease: A distinct clinicopathological entity. *The American journal of surgical pathology*. 1994;18: 526-530.
68. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann M-L, Harris N, Jaffe E, Poppema S, Harris M, Franssila K, Van Krieken J. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical hodgkin's disease: Report from the european task force on lymphoma project on lymphocyte-predominant hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17: 776-776.
69. Bernhards J, Fischer R, Hübner K, Schwarze E-W, Georgii A. Histopathological classification of hodgkin's lymphomas results from the reference pathology of the german hodgkin trial. *Annals of Oncology*. 1992;3: S31-S33.
70. Altuntas F, Eser B, Kaplan B, Canoz O, Gundogan K, Ozkan M. Hodgkin hastalarında ilk basamak tedavi sonuçları: Tek merkez deneyimi. *THOD*. 2003;2: 79-86.
71. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by who subtype in the united states, 1992-2001. *Blood*. 2006;107: 265-276.
72. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Mäkinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High familial risk in nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31: 938-943.
73. Braeuninger A, Küppers R, Strickler JG, Wacker H-H, Rajewsky K, Hansmann M-L. Hodgkin and reed-sternberg cells in lymphocyte predominant hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor b cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94: 9337-9342.
74. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, Foss H-D, Falini B, Delsol G, Isaacson PG, Pileri S, Stein H. Origin of nodular lymphocyte-predominant hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center b cells. *New England Journal of Medicine*. 1997;337: 453-458.
75. Regula Jr DP, Hoppe RT, Weiss LM. Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 1988;318: 214-219.
76. Borg-Grech A, Radford J, Crowther D, Swindell R, Harris M. A comparative study of the nodular and diffuse variants of lymphocyte-predominant hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7: 1303-1309.
77. Khoury JD, Jones D, Yared MA, Manning Jr JT, Abruzzo LV, Hagemeister FB, Medeiros LJ. Bone marrow involvement in patients with nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28: 489-495.
78. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Balleisen L, Majunke P, Heil G, Eich HT, Stein H, Diehl V, Josting A. Lymphocyte-rich classical hodgkin's lymphoma: Clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within german hodgkin's study group trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23: 5739-5745.

79. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: Biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *ASH Education Program Book*. 2003;2003: 225-247.
80. Lukes R, Gompel C, Nezelof C. Histopathologic diagnosis of hodgkin's disease. Preliminary analysis of a blind study on 395 cases, by 3 pathologists of different nationalities. *Nouvelle revue française d'hématologie*. 1966;6: 11.
81. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of hodgkin's disease. *Cancer Research*. 1966;26: 1063-1081.
82. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, Adami H-O. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97: 1466-1474.
83. Kinney MC, Greer JP, Stein RS, Collins RD, Cousar JB. Lymphocyte-depletion hodgkin's disease: Histopathologic diagnosis of marrow involvement. *The American journal of surgical pathology*. 1986;10: 219-226.
84. Hoffman R. *Hematology: Basic principles and practice*. Churchill-Livingstone, 2000.
85. Wintrobe MM, Lee GR. *Wintrobe's clinical hematology*. Williams & Wilkins, 1998.
86. Beutler E, Williams WJ. *Williams hematology*. McGraw-Hill, 2001.
87. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Crema A, Ricevuti G, Federico M, Prisco UD, Ascari E. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in hodgkin's disease. *Cancer*. 1985;56: 2874-2880.
88. Crnkovich MJ, Leopold K, Hoppe R, Mauch P. Stage i to iib hodgkin's disease: The combined experience at stanford university and the joint center for radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1987;5: 1041-1049.
89. Good GR, DiNubile MJ. Cyclic fever in hodgkin's disease (pel–ebstein fever). *New England Journal of Medicine*. 1995;332: 436-436.
90. Atkinson K, Austin D, McElwain T, Peckham M. Alcohol pain in hodgkin's disease. *Cancer*. 1976;37: 895-899.
91. Luckner G, Steijlen P. Acrokeratosis paraneoplastica (bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in hodgkin's disease. *British Journal of Dermatology*. 1995;133: 322-325.
92. Llamas-Velasco M, Fraga J, Pérez-Gala S, Cannata J, Kempf W, Adrados M, García-Diez A. Specific skin infiltration as first sign of localized stage hodgkin's lymphoma involving an epitrochlear node. *The American Journal of Dermatopathology*. 2015;37: 499-502.
93. Graus F, Gultekin SH, Ferrer I, Reiriz J, Alberch J, Dalmau J. 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 neuropathologica*. 1998;96: 1-7.
94. Zukerberg LR, Collins AB, Ferry JA, Harris NL. Coexpression of cd15 and cd20 by reed-sternberg cells in hodgkin's disease. *The American journal of pathology*. 1991;139: 475.
95. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann M-L, Hübner K, Franklin J, Tesch H, Paulus U, Werner M, Diehl V. Classical hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *The American journal of pathology*. 1997;151: 1123.
96. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. 1949.
97. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mcfadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5: 649-656.
98. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on hodgkin's disease staging classification. *Cancer Research*. 1971;31: 1860-1861.
99. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32: 3048-3058.

100. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32: 3059-3067.
101. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen A-M, Roemer L, Specht L. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91: 482-489.
102. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, Brun E, Hjorthaug K, Viney ZN, Pike LC. Pet-ct for staging and early response: Results from the response-adapted therapy in advanced hodgkin lymphoma study. *Blood*. 2016;127: 1531-1538.
103. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Meissner J, Glunz A, Diehl V, Eich H, Engert A. Impact of risk factors on outcomes in early-stage hodgkin's lymphoma: An analysis of international staging definitions. *Annals of Oncology*. 2013: mdt413.
104. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, Canellos GP, Carde P, Crowther D, Cunningham D. A prognostic score for advanced hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;339: 1506-1514.
105. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, Shenkier TN, Slack GW, Skinnider B, Gascoyne RD. International prognostic score in advanced-stage hodgkin's lymphoma: Altered utility in the modern era. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30: 3383-3388.
106. Nissen N, Nordentoft A. Radiotherapy versus combined modality treatment of stage i and ii hodgkin's disease. *Cancer treatment reports*. 1982;66: 799-803.
107. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, Natkunam Y, Bartlett NL, Horning SJ. Rituximab in lymphocyte-predominant hodgkin disease: Results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003;101: 4285-4289.
108. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A, Peterson BA. Chemotherapy of advanced hodgkin's disease with mopp, abvd, or mopp alternating with abvd. *New England Journal of Medicine*. 1992;327: 1478-1484.
109. DEVITA VT, SIMON RM, HUBBARD SM, YOUNG RC, BERARD CW, MOXLEY JH, FREI E, CARBONE PP, CANELLOS GP. Curability of advanced hodgkin's disease with chemotherapy: Long-term follow-up of mopp-treated patients at the national cancer institute. *Annals of Internal Medicine*. 1980;92: 587-595.
110. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, Haim N, Ben-Shachar M, Avivi I, Zuckerman T, Kirschbaum M, Goor O, Libster D. Risk-adapted beacopp regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood*. 2007;109: 905-909.
111. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, Hancock SL, Horning SJ. Brief chemotherapy, stanford v, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage hodgkin's disease: A preliminary report. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13: 1080-1088.
112. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D, Chronowski GM, Ha CS, Younes A, Hagemeister FB, Barista I, Cabanillas F, Cox JD. European organization for research and treatment of cancer and groupe d'etude des lymphomes de l'adulte very favorable and favorable, lymphocyte□predominant hodgkin disease. *Cancer*. 2002;94: 1731-1738.
113. Nogova L, Reineke T, Eich H, Josting A, Müller-Hermelink H, Wingbermühle K, Brillant C, Gossmann A, Oertel J, Bollen M. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage ia lymphocyte-predominant hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the german hodgkin study group (ghsg). *Annals of Oncology*. 2005;16: 1683-1687.
114. Xing KH, Connors JM, Lai A, Al-Mansour M, Sehn LH, Villa D, Klasa R, Shenkier T, Gascoyne RD, Skinnider B. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma compared with classical hodgkin lymphoma: A matched pair outcome analysis. *Blood*. 2014;123: 3567-3573.
115. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, Driessen C, Rüdiger T, Müller-Hermelink K, Diehl V. Treatment of relapsed cd20+ hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: Results of a phase 2 trial of the german hodgkin lymphoma study group. *Blood*. 2003;101: 420-424.

116. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert A. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma: Long-term results of a phase 2 trial by the german hodgkin lymphoma study group (ghsg). *Blood*. 2008;111: 109-111.
117. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, Klimm B, Halbsguth T, Böll B, Von Tresckow B, Nogová L, Borchmann P, Engert A. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage ia nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma: A report from the german hodgkin study group. *Blood*. 2011;118: 4363-4365.
118. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K, Diehl V, Eich HT, Borchmann P, Engert A. Long-term course of patients with stage ia nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma: A report from the german hodgkin study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; JCO. 2014.2060. 4363.
119. Shore T, Weinerman B, Nelson N. A meta-analysis of stages i and ii hodgkin's disease. *Cancer*. 1990;65: 1155-1160.
120. Specht L, Gray R, Clarke M, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage hodgkin's disease: A meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International hodgkin's disease collaborative group. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16: 830-843.
121. Network NCC. Nccn clinical practice guidelines in oncology: Hodgkin disease/lymphoma: V.
122. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, Tirelli U, Monconduit M, Thomas J, Eghbali H. Combined-modality therapy for clinical stage i or ii hodgkin's lymphoma: Long-term results of the european organisation for research and treatment of cancer h7 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24: 3128-3135.
123. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;357: 1916-1927.
124. Perry MC, Oncology ASOC, Harrington R, MacOmber L. American society of clinical oncology educational book: 36th annual meeting, spring 2000. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 1999.
125. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M. Randomized phase iii trial of abvd versus stanford v with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage hodgkin lymphoma: An intergroup study coordinated by the eastern cooperative oncology group (e2496). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31: 684-691.
126. Advani RH, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Robinson KS, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Stewart DA. Randomized phase iii trial comparing abvd plus radiotherapy with the stanford v regimen in patients with stages i or ii locally extensive, bulky mediastinal hodgkin lymphoma: A subset analysis of the north american intergroup e2496 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33: 1936-1942.
127. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers M, Noordijk E, Tanguy A, Meerwaldt JH, Le Fur R. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with mopp versus abvd in early-stage hodgkin's disease: The h6 twin randomized trials from the european organization for research and treatment of cancer lymphoma cooperative group. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11: 2258-2272.
128. Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C, Santoro M, Orlandi E, Pagnucco G, Lunghi F, Maurizi-Enrici R, Baroni CD, Lazzarino M. The risk of acute leukemia in patients treated for hodgkin's disease is significantly higher after combined modality programs than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: A case-control study. *Haematologica*. 1998;83: 812-823.
129. Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. Critical reviews in oncology/hematology. 2013;85: 216-237.
130. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA. Randomized comparison of abvd and mopp/abv hybrid for the treatment of advanced hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21: 607-614.

131. Carde P. The chemotherapy/radiation balance in advanced hodgkin's lymphoma: Overweight which side? *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23: 9058-9062.
132. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Walewski J, Jack AS, MacLennan KA, Stenning SP, Clawson S, Smith P. Comparison of abvd and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced hodgkin's lymphoma: Results of the united kingdom lymphoma group ly09 trial (isrctn97144519). *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23: 9208-9218.
133. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, La Sala A, Merli F, Stelitano C, Pozzi S. Abvd compared with beacopp compared with cec for the initial treatment of patients with advanced hodgkin's lymphoma: Results from the hd2000 gruppo italiano per lo studio dei linfomi trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 805-811.
134. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, Pagnoni A, Bonfante V, Musumeci R, Crippa F. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in hodgkin's disease: Superiority of abvd plus radiotherapy versus mopp plus radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1987;5: 27-37.
135. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23: 7614-7620.
136. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, Hoskin PJ, Lister A, Radford JA, Rohatiner AZ. Myocardial infarction mortality risk after treatment for hodgkin disease: A collaborative british cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99: 206-214.
137. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: A systematic review and network meta-analysis. *The lancet oncology*. 2013;14: 943-952.
138. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Liberati AM, Specchia G. Abvd versus beacopp for hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *New England Journal of Medicine*. 2011;365: 203-212.
139. Horning SJ, Williams J, Bartlett NL, Bennett JM, Hoppe RT, Neuberg D, Cassileth P. Assessment of the stanford v regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced hodgkin's disease: Eastern cooperative oncology group pilot study e1492. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18: 972-972.
140. Johnson P, Hoskin P, Horwich A, Hancock B, Smith P, Stevens L, Qian W, Sweetenham JW. Stanford v (sv) regimen versus abvd for the treatment of advanced hodgkin lymphoma (hl): Results of a uk ncrl/to randomised phase ii trial. *Blood*. 2004;104: 311-311.
141. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, Smith P, Qian W, Patrick P, Popova B. Randomized comparison of the stanford v regimen and abvd in the treatment of advanced hodgkin's lymphoma: United kingdom national cancer research institute lymphoma group study isrctn 64141244. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 5390-5396.
142. Gordon LI, Longnecker R. Off-targeting off-targeted cd20 in chl. *Blood*. 2012;119: 4095-4096.
143. Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, Swinnen LJ, Gladstone DE, Perkins B, Link BK, Popplewell LL, Habermann TM, Herman JM. Phase 2 study of rituximab-abvd in classical hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119: 4129-4132.
144. Younes A, Oki Y, McLaughlin P, Copeland AR, Goy A, Pro B, Feng L, Yuan Y, Chuang HH, Macapinlac HA. Phase 2 study of rituximab plus abvd in patients with newly diagnosed classical hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119: 4123-4128.
145. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25: 571-578.
146. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, Almquist H, Loft A, Hojgaard L, Federico M. Concordance between four european centres of pet reporting criteria designed for use in multicentre trials in hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37: 1824-1833.
147. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, Rudolph C, Diehl V, Engert A. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed hodgkin's lymphoma registered in

- the database of the german hodgkin's lymphoma study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20: 221-230.
148. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, Devizzi L, Balzarotti M, Soncini F, Zanini M, Valagussa P, Bonadonna G. Outcome of patients with hodgkin's disease failing after primary mopp-abvd. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15: 528-534.
 149. Radman I, Bašić N, Labar B, Kovačević J, Aurer I, Bogdanić V, Zupančić-Šalek S, Nemet D, Jakić-Razumović J, Mrić M. Long-term results of conventional-dose salvage chemotherapy in patients with refractory and relapsed hodgkin's disease (croatian experience). *Annals of Oncology*. 2002;13: 1650-1655.
 150. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, Louie D, Gonzales M, Walits J, Coady-Lyons N. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory hodgkin disease: Analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001;97: 616-623.
 151. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner H, Dörken B, Hossfeld D, Diehl V, Engert A. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: An effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory hodgkin's disease. *Annals of Oncology*. 2002;13: 1628-1635.
 152. Baetz T, Belch A, Couban S, Imrie K, Yau J, Myers R, Ding K, Paul N, Shepherd L, Iglesias J. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory hodgkin's disease: A phase ii study by the national cancer institute of canada clinical trials group. *Annals of Oncology*. 2003;14: 1762-1767.
 153. Linch D, Goldstone A, McMillan A, Chopra R, Hudson GV, Winfield D, Hancock B, Moir D, Milligan D. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant hodgkin's disease: Results of a bnli randomised trial. *The Lancet*. 1993;341: 1051-1054.
 154. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive hodgkin's disease: A randomised trial. *The Lancet*. 2002;359: 2065-2071.
 155. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-hodgkin's lymphoma classification project. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16: 2780-2795.
 156. Jaffe E, Harris N, Stein H. A, d vardiman, jw, editors, «pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues», who classification of tumours: IARC press, 2001.
 157. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, Nadler L, De Vita V, Lister T, Armitage JO. Lymphoma classification-the gap between biology and clinical management is closing. *Blood*. 1996;88: 4085-4089.
 158. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International journal of cancer*. 2001;94: 153-156.
 159. Bakanlık TS. Sağlık istatistikleri yılı 2010.(cited 2012 december 15) available from: Url: <http://sbu>. Sağlık. Gov. Tr. Ektuphane/kitaplar/saglikistatistikleriyilligi. 2010.
 160. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*. 2011;58: 4-14.
 161. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-hodgkin's lymphoma: Comparison of nodal and extra-nodal sites. *International journal of cancer*. 1997;72: 923-930.
 162. SINIFLAMASINA LM, BAKIŞ G. Türk hematoloji derneği.
 163. Offit K, Wong G, Filippa DA, Tao Y, Chaganti R. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-hodgkin's lymphoma: Clinical correlations. *Blood*. 1991;77: 1508-1515.
 164. Ye BH. Bcl-6 in the pathogenesis of non-hodgkin's lymphoma. *Cancer investigation*. 2000;18: 356-365.
 165. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004;23: 6524-6534.
 166. Lyons SF, Liebowitz DN. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Seminars in oncology*, 1998:461-475.

167. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from burkitt's lymphoma. *The Lancet*. 1964;283: 702-703.
168. Küppers R. Mechanisms of b-cell lymphoma pathogenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5: 251-262.
169. Neri A, Barriga F, Inghirami G, Knowles DM, Neequaye J, Magrath IT, Dalla-Favera R. Epstein-barr virus infection precedes clonal expansion in burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma [see comments]. *Blood*. 1991;77: 1092-1095.
170. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the epstein-barr virus and the origins of associated lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2004;350: 1328-1337.
171. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J, Inflammation IotCRe. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: A 3-year prospective study in france. *Blood*. 2002;99: 3909-3915.
172. Smith MR, Greene WC. Molecular biology of the type i human t-cell leukemia virus (htlv-i) and adult t-cell leukemia. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;87: 761.
173. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in aids-associated kaposi's sarcoma. *Science*. 1994;266: 1865.
174. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in aids-related body-cavity-based lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 1995;332: 1186-1191.
175. Gaidano G, Capello D, Fassone L, Gloghini A, Cilia AM, Ariatti C, Buonaiuto D, Vivenza D, Gallicchio M, Avanzi GC. Molecular characterization of hhv-8 positive primary effusion lymphoma reveals pathogenetic and histogenetic features of the disease. *Journal of clinical virology*. 2000;16: 215-224.
176. Järviluoma A, Koopal S, Räsänen S, Mäkelä TP, Ojala PM. Kshv viral cyclin binds to p27kip1 in primary effusion lymphomas. *Blood*. 2004;104: 3349-3354.
177. Ballerini P, Gaidano G, Gong JZ, Tassi V, Saglio G, Knowles DM, Dalla-Favera R. Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1993;81: 166-176.
178. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JMa, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis c virus infection in b-cell non-hodgkin's lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;125: 1723-1732.
179. Hussell T, Isaacson P, Spencer J, Crabtree J. The response of cells from low-grade b-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to helicobacter pylori. *The Lancet*. 1993;342: 571-574.
180. Wotherspoon A, Diss T, Pan L, Isaacson P, Doglioni C, Moschini A, de Boni M. Regression of primary low-grade b-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of helicobacter pylori. *The Lancet*. 1993;342: 575-577.
181. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in england, 2001-7. *British journal of haematology*. 2013;163: 465-477.
182. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large b-cell lymphoma in the united states. *Cancer*. 2011;117: 2530-2540.
183. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Li X, Mellekjær L, Olsen JH, Linet MS. Familial aggregation and heterogeneity of non-hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14: 2402-2406.
184. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *British journal of haematology*. 2009;146: 91-94.
185. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting—airlie house, virginia, november 1997. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17: 3835-3849.

186. Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, Kwak L, Yi Q, Du XL, Wang M. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the united states between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008;113: 791-798.
187. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122: 3416-3423.
188. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD. Mantle cell lymphoma: A clinicopathologic study of 80 cases. *Blood*. 1997;89: 2067-2078.
189. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, Younes A, McLaughlin P, Goy A, Sarris AH. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003;97: 586-591.
190. Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Bea S, Gine E, López-Guillermo A, Campo E, Montserrat E. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2007;109: 2473-2480.
191. Isaacson P, MacLennan K, Subbuswamy S. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Histopathology*. 1984;8: 641-656.
192. Chim CS, Hu WH, Loong F, Ooi GC, Liang R. Gi manifestations of mantle cell lymphoma. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;58: 931-933.
193. Ogwang MD, Bhatia K, Biggar RJ, Mbulaiteye SM. Incidence and geographic distribution of endemic burkitt lymphoma in northern uganda revisited. *International journal of cancer*. 2008;123: 2658-2663.
194. Magrath I. Epidemiology: Clues to the pathogenesis of burkitt lymphoma. *British journal of haematology*. 2012;156: 744-756.
195. Boerma E, van Imhoff GW, Appel IM, Veeger NJ, Kluin PM, Kluin-Nelemans J. Gender and age-related differences in burkitt lymphoma—epidemiological and clinical data from the netherlands. *European Journal of Cancer*. 2004;40: 2781-2787.
196. Guech-Ongey M, Simard EP, Anderson WF, Engels EA, Bhatia K, Devesa SS, Mbulaiteye SM. Aids-related burkitt lymphoma in the united states: What do age and cd4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? *Blood*. 2010;116: 5600-5604.
197. Rossi D, Sozzi E, Puma A, De Paoli L, Rasi S, Spina V, Gozzetti A, Tassi M, Cencini E, Raspadori D. The prognosis of clinical monoclonal b cell lymphocytosis differs from prognosis of rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *British journal of haematology*. 2009;146: 64-75.
198. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Maddocks K, Jenkins G, Jelinek DF, Morice WG, Boysen J. Brief report: Natural history of individuals with clinically recognized monoclonal b-cell lymphocytosis compared with patients with rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 3959-3963.
199. Sehn LH, Fenske TS, Laport GG. Follicular lymphoma: Prognostic factors, conventional therapies, and hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18: S82-S91.
200. Armitage JO. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89: 3909-3918.
201. Junlén H, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, Erlanson M, Hagberg H, Rådlund A, Hagberg O. Follicular lymphoma in sweden: Nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: A swedish lymphoma registry study. *Leukemia*. 2015;29: 668-676.
202. Jaffe ES, Shevach EM, Frank MM, Berard CW, Green I. Nodular lymphoma—evidence for origin from follicular b lymphocytes. *New England Journal of Medicine*. 1974;290: 813-819.
203. Cossman J, Neckers LM, Hsu S, Longo D, Jaffe ES. Low-grade lymphomas. Expression of developmentally regulated b-cell antigens. *The American journal of pathology*. 1984;115: 117.
204. Mann RB, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: A proposed alternative method. *Hematological oncology*. 1983;1: 187-192.
205. Bosga-Bouwer AG, van Imhoff GW, Boonstra R, van der Veen A, Haralambieva E, van den Berg A, de Jong B, Krause V, Palmer MC, Coupland R. Follicular lymphoma grade 3b includes 3

- cytogenetically defined subgroups with primary t (14; 18), 3q27, or other translocations: T (14; 18) and 3q27 are mutually exclusive. *Blood*. 2003;101: 1149-1154.
206. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *ASH Education Program Book*. 2005;2005: 307-313.
207. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: Management of nodal, splenic, and malt nhl. *ASH Education Program Book*. 2008;2008: 359-364.
208. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, Lister T, Norton A, Salem P, Shipp M. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 1994;5: 397-400.
209. Wenzel C, Fiebigler W, Dieckmann K, Formanek M, Chott A, Raderer M. Extranodal marginal zone b-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the head and neck area. *Cancer*. 2003;97: 2236-2241.
210. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. 1990;17: 43-50.
211. Foucar K, McKenna RW, Frizzera G, Brunning RD. Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the lukes—collins classification. *Cancer*. 1982;49: 888-897.
212. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-hodgkin's lymphoma: The clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. *Nebraska lymphoma study group. Journal of Clinical Oncology*. 1990;8: 1163-1172.
213. Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin A, Simon RM, Devita VT. Malignant lymphoma i. The histology and staging of 473 patients at the national cancer institute. *Cancer*. 1982;50: 2699-2707.
214. Cardona DM, Layne A, Lagoo AS. Lymphomas of the gastro-intestinal tract-pathophysiology, pathology, and differential diagnosis. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2012;55: 1.
215. Bloom T, Kuzel TM, Querfeld C, Guitart J, Rosen ST. Cutaneous t-cell lymphomas: A review of new discoveries and treatments. *Current treatment options in oncology*. 2012;13: 102-121.
216. Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Primary central nervous system tumors: Springer*, 2011:333-353.
217. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, Januszczewicz EH, Wirth A, Prince HM. Primary large-cell non-hodgkin's lymphoma of the testis: A retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clinical lymphoma*. 2001;2: 109-115.
218. Bhagavathi S, Fu K. Primary bone lymphoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133: 1868-1871.
219. Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma—a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci*. 2011;7: 27-33.
220. Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2011;6: 1.
221. Pangalis GA. Benign and malignant lymphadenopathies: Clinical and laboratory diagnosis. *Taylor & Francis*, 1993.
222. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy: Benign lymphoproliferative disorders. *Seminars in oncology: Elsevier*, 1993:570-582.
223. Lu Y, Sullivan-Halley J, Cozen W, Chang E, Henderson K, Ma H, Deapen D, Clarke C, Reynolds P, Neuhausen S. Family history of haematopoietic malignancies and non-hodgkin's lymphoma risk in the california teachers study. *British journal of cancer*. 2009;100: 524-526.
224. Clarke C, Morton L, Lynch C, Pfeiffer R, Hall E, Gibson T, Weisenburger D, Martínez-Maza O, Hussain S, Yang J. Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the united states. *British journal of cancer*. 2013;109: 280-288.
225. Frumkin H. Agent orange and cancer: An overview for clinicians. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2003;53: 245-255.

226. Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Åkerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *International journal of cancer*. 2008;123: 1657-1663.
227. Zhang Y, De Sanjose S, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P, Hartge P, Boffetta P, Becker N, Maynadie M. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-hodgkin lymphoma. *American journal of epidemiology*. 2008;167: 1321-1331.
228. Thompson CA, Habermann TM, Wang AH, Vierkant RA, Folsom AR, Ross JA, Cerhan JR. Antioxidant intake from fruits, vegetables and other sources and risk of non-hodgkin's lymphoma: The iowa women's health study. *International journal of cancer*. 2010;126: 992-1003.
229. Cahoon EK, Pfeiffer RM, Wheeler DC, Arhancet J, Lin SW, Alexander BH, Linet MS, Freedman DM. Relationship between ambient ultraviolet radiation and non-hodgkin lymphoma subtypes: A us population-based study of racial and ethnic groups. *International journal of cancer*. 2015;136: E432-E441.
230. Ulcickas Yood M, Quesenberry CP, Guo D, Caldwell C, Wells K, Shan J, Sanders L, Skovron ML, Illoeje U, Manos MM. Incidence of non-hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis b virus infection. *Hepatology*. 2007;46: 107-112.
231. Wang F, Xu Rh, Han B, Shi Yx, Luo Hy, Jiang Wq, Lin Ty, Huang Hq, Xia Zj, Guan Zz. High incidence of hepatitis b virus infection in b-cell subtype non-hodgkin lymphoma compared with other cancers. *Cancer*. 2007;109: 1360-1364.
232. Smedby KE, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Costantini AS, Bracci PM. Autoimmune disorders and risk of non-hodgkin lymphoma subtypes: A pooled analysis within the interlymph consortium. *Blood*. 2008;111: 4029-4038.
233. Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-hodgkin lymphoma: A nationwide cohort study. *Annals of Oncology*. 2014;25: 2025-2030.
234. Ansell SM, Armitage JO. Positron emission tomographic scans in lymphoma: Convention and controversy. *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*, 2012;571-580.
235. Shipp M, Harrington D, Anderson J, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, Cabanillas F, Canellos G, Coiffier B, Connors J. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1993;329: 987-994.
236. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104: 1258-1265.
237. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, Pro B, Pileri S, Pulsoni A, Soubeyran P. Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 4555-4562.
238. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, Szczepanowski M, Horn H, Dreyling MH, Rosenwald A, Ott G, Klapper W, Zelenetz AD. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood*. 2016: blood-2016-2005-717355.
239. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H. A new prognostic index (mipi) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111: 558-565.
240. Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-hodgkin's lymphomas. *Hematological oncology*. 2005;23: 10-17.
241. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, Fischer DB. Results of radiotherapy in control of stage i and ii non-hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1979;43: 1245-1254.
242. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, Stevenson MA, Mauch P. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;64: 928-934.
243. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. *Cancer*. 2010;116: 3843-3851.

244. Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G, Rilke F, Milani F, Valagussa P, Lattuada A. Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage i-ii non-hodgkin's lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1980;6: 125-134.
245. Toonkel LM, Fuller LM, Gamble JF, Butler JJ, Martin RG, Shullenberger C. Laparotomy staged i and ii non-hodgkin's lymphomas preliminary results of radiotherapy and adjunctive chemotherapy. *Cancer*. 1980;45: 249-260.
246. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, Luminari S, Pro B, Montoto S, Ferreri AJ. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: Results of an f2-study database. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30: 3848-3853.
247. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, Cerhan JR, Zelenetz AD, Hirata J, Miller TP. Effectiveness of first-line management strategies for stage i follicular lymphoma: Analysis of the national lymphocare study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30: 3368-3375.
248. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-hodgkin's lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 1984;311: 1471-1475.
249. Ardeschna K, Smith P, Norton A, Hancock B, Hoskin P, MacLennan K, Marcus R, Jelliffe A, Hudson GV, Linch D. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;362: 516-522.
250. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, Straetmans N, Tilly H, Tabah I, Solal-Celigny P. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the groupe d'etude des lymphomes folliculaires. *Groupe d'etude des lymphomes de l'adulte. Journal of Clinical Oncology*. 1997;15: 1110-1117.
251. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (chop) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with chop alone: Results of a prospective randomized study of the german low-grade lymphoma study group. *Blood*. 2005;106: 3725-3732.
252. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, Offner FC, Gomez-Codina J, Belch A, Cunningham D. Phase iii study of r-cvp compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26: 4579-4586.
253. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, Di Raimondo F, Carella AM, Pulsoni A, Merli F. R-cvp versus r-chop versus r-fm for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: Results of the foll05 trial conducted by the fondazione italiana linfomi. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31: 1506-1513.
254. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balser C. Bendamustine plus rituximab versus chop plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;381: 1203-1210.
255. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, Hertzberg M, Kwan Y-L, Simpson D, Craig M. Randomized trial of bendamustine-rituximab or r-chop/r-cvp in first-line treatment of indolent nhl or mcl: The bright study. *Blood*. 2014;123: 2944-2952.
256. Martinelli G, Schmitz S-FH, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, Okkinga E, Stupp R, Stahel R, Heizmann M. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial sakk 35/98. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28: 4480-4484.
257. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, Lindén O, Viardot A, Keller U, Hess G, Lastoria S, Lerch K, Frigeri F. 90yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase ii clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31: 308-313.
258. Zhou H, Zhang B, Zhang J, Ni W, Hu Z. Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma. *The Lancet*. 2011;377: 1150-1151.

259. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (prima): A phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377: 42-51.
260. Leitch H, Gascoyne R, Chhanabhai M, Voss N, Klasa R, Connors J. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Annals of Oncology*. 2003;14: 1555-1561.
261. Engelhard M, Unterhalt M, Hansmann M, Stuschke M. Indolent nhl2008.
262. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N. Chop and dhap plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: A phase 2 study from the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte. *Blood*. 2013;121: 48-53.
263. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Boesen AM. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A nonrandomized phase 2 multicenter study by the nordic lymphoma group. *Blood*. 2008;112: 2687-2693.
264. Schaffel R, Hedvat C, Teruya-Feldstein J, Persky D, Maragulia J, Lin D, Portlock C, Moskowitz C, Zelenetz A. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the international prognostic index in patients with mantle cell lymphoma. *Annals of Oncology*. 2010;21: 133-139.
265. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, Cheson BD, Hurd DD, Bartlett NL, LaCasce AS, Blum KA, Byrd JC, Kelly M. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: Calgb 59909. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 6101-6108.
266. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, Pro B, McLaughlin P, Younes A, Samaniego F, Goy A. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-cvad alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23: 7013-7023.
267. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, Stelitano C, Caracciolo F, Di Renzo N, Angrilli F. Rituximab plus hypercvad alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from gruppo italiano studio linfomi. *British journal of haematology*. 2012;156: 346-353.
268. Bernstein S, Epner E, Unger J, LeBlanc M, Cebula E, Burack R, Rimsza L, Miller TP, Fisher R. A phase ii multicenter trial of hypercvad mtx/ara-c and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; swog 0213. *Annals of Oncology*. 2013: mdt070.
269. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, Elstrom R, Niesvizky R, Ely S, DiLiberto M. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 1209-1213.
270. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the german low grade lymphoma study group (glsg). *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23: 1984-1992.
271. Kluin-Nelemans H, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler C, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn J. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;367: 520-531.
272. Visco C, Zambello R, Paolini R, Finotto S, Zanotti R, Zaja F, Nadali G, Trentin L, Rodella E, Lissandrini L. Rituximab, bendamustine and cytarabine (r-bac) is a very active regimen in patients with mantle cell lymphoma not eligible for intensive chemotherapy or autologous transplant. *Blood*. 2011;118: 2677-2677.
273. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME. Long-term follow-up of mcl patients treated with single-agent ibrutinib: Updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126: 739-745.

274. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, De Vos S, Epner E, Krishnan A, Leonard JP, Lonial S. Multicenter phase ii study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24: 4867-4874.
275. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, Laurell A, Offner F, Strahs A, Berkenblit A. Phase iii study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 3822-3829.
276. Pfreundschuh M. How i treat elderly patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116: 5103-5110.
277. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, Sasazaki M, Kikuchi Y, Hirata Y, Yamamoto C. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for japanese patients with diffuse large b-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53: 43-49.
278. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P. Chop chemotherapy plus rituximab compared with chop alone in elderly patients with diffuse large-b-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2002;346: 235-242.
279. Chao NJ, Rosenberg S, Horning S. Cepp (b): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1990;76: 1293-1298.
280. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, Steinberg SM, Jaffe ES, Cheson BD, Fojo A, Wilson WH. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of epoch. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18: 3633-3642.
281. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Cleto S, Castañeda C, Huerta-Guzmán J, Murillo E, Contreras M, Talavera A, González M. Dose dense (ceop-14) vs dose dense and rituximab (ceop-14+ r) in high-risk diffuse large cell lymphoma. *Medical Oncology*. 2007;24: 85-89.
282. Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22: 2982-2984.
283. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, Rimsza LM, Fisher RI, Miller TP. Phase ii study of rituximab plus three cycles of chop and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive b-cell lymphoma: Southwest oncology group study 0014. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26: 2258-2263.
284. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U. Chop-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-b-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the mabthera international trial (mint) group. *The lancet oncology*. 2011;12: 1013-1022.
285. Bartlett NL, Petroni GR, Parker BA, Wagner ND, Gockerman JP, Omura GA, Canellos GP, Cooper MR, Johnson JL, Peterson BA. Dose□escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, and etoposide (chope) chemotherapy for patients with diffuse lymphoma. *Cancer*. 2001;92: 207-217.
286. Gaynor ER, Unger JM, Miller TP, Grogan TM, White LA, Mills GM, Balcerzak SP, Varterasian M, LeBlanc M, Fisher RI. Infusional chop chemotherapy (cvad) with or without chemosensitizers offers no advantage over standard chop therapy in the treatment of lymphoma: A southwest oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19: 750-755.
287. Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo J, Li T, Von Roenn JH. Phase ii trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with hiv-associated non-hodgkin's lymphoma: An eastern cooperative oncology group trial (e1494). *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22: 1491-1500.
288. Bjorkholm M, Osby E, Andersson T, Ahlbom A. Cnop (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to chop (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-hodgkin lymphoma (review). *Blood*. 2006;108: 2437-2437.
289. Elstrom RL, Martin P, Rua SH, Shore TB, Furman RR, Ruan J, Pearse RN, Coleman M, Mark T, Leonard JP. Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. *American journal of hematology*. 2012;87: 433-435.

290. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large b-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28: 4184-4190.
291. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker H-U, Cuccuini W, Hirchaud E, Rosenwald A, Jack A, Sundstrom C, Cogliatti S. The germinal center/activated b-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma: A bio-coral study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29: 4079-4087.
292. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, Rubinger M, Buckstein R, Imrie KR, Federico M. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Ncic-ctg ly. 12. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32: 3490-3496.
293. Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman B, Boot H, Du M, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A. Egils consensus report. Gastric extranodal marginal zone b-cell lymphoma of malt. *Gut*. 2011;60: 747-758.
294. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T. Management of helicobacter pylori infection—the maastricht iv/florence consensus report. *Gut*. 2012;61: 646-664.
295. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, Pedrinis E, Cavalli F, Pinotti G, Zucca E. Long-term outcome following helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone b-cell lymphoma of malt type. *Annals of Oncology*. 2009;20: 1086-1093.
296. Koch P, Probst A, Berdel WE, Willich NA, Reinartz G, Brockmann J, Liersch R, del Valle F, Clasen H, Hirt C. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: Data of patients registered within the german multicenter study (git nhl 02/96). *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23: 7050-7059.
297. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman B, Bressel M, Ng A, Chao M, Hoppe R, Thieblemont C, Tsang R, Moser L. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: A retrospective, multi-centre, international extranodal lymphoma study group study. *Annals of Oncology*. 2013: mds623.
298. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki J-P, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis c virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347: 89-94.
299. Chacón JI, Mollejo M, Muñoz E, Algara P, Mateo M, Lopez L, Andrade J, Carbonero IGa, Martínez B, Piris MA. Splenic marginal zone lymphoma: Clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood*. 2002;100: 1648-1654.
300. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, Traverse-Glehen A, Salles G, Coiffier B, Berger F. Splenic marginal-zone lymphoma: A distinct clinical and pathological entity. *The lancet oncology*. 2003;4: 95-103.
301. Xing KH, Kahlon A, Skinnider BF, Connors JM, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ, Slack GW, Shenkier TN, Klasa R. Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: Analysis of 107 patients treated in british columbia. *British journal of haematology*. 2015;169: 520-527.
302. Lefrere F, Hermine O, Belanger C, Francois S, Tilly H, de La Cour J, Valensi F, Varet B, Troussard X. Fludarabine: An effective treatment in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia* (08876924). 2000;14.
303. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Wen S, Do KA, Lerner S. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107: 125-135.
304. Kalpadakis C, Pangalis G, Dimopoulou M, Vassilakopoulos T, Kyrtsionis MC, Korkolopoulou P, Kontopidou F, Siakantaris M, Dimitriadou E, Kokoris S. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematological oncology*. 2007;25: 127-131.

305. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, Van der Jagt RH, Tremmel L. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2010;10: 452-457.
306. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, Lazzaro A, Trabacchi E, Anselmi E, Arcari AL. Role of anti-hepatitis c virus (hcv) treatment in hcv-related, low-grade, b-cell, non-hodgkin's lymphoma: A multicenter italian experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23: 468-473.
307. Thieblemont C, Coiffier B. Management of marginal zone lymphomas. *Current treatment options in oncology*. 2006;7: 213-222.
308. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, Morabito F, Martelli M, Brusamolino E, Iannitto E. Peripheral t-cell lymphoma unspecified (ptcl-u): A new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004;103: 2474-2479.
309. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. Treatment and prognosis of mature t-cell and nk-cell lymphoma: An analysis of patients with t-cell lymphoma treated in studies of the german high-grade non-hodgkin lymphoma study group. *Blood*. 2010;116: 3418-3425.
310. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, Jack F, Lyons S, Mounter P, Revell P. Evaluation of enteropathy-associated t-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115: 3664-3670.
311. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, Papadopoulos EB, Goldberg J, Zelenetz AD, Horwitz SM. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic t-cell lymphoma: A single institution experience. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2013;13: 8-14.
312. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, Rimsza L, Pileri SA, Chhanabhai M, Gascoyne RD. Alk- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both alk+ alcl and peripheral t-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the international peripheral t-cell lymphoma project. *Blood*. 2008;111: 5496-5504.
313. Zhang XM, Li YX, Wang WH, Jin J, Wang SL, Liu YP, Song YW, Ren H, Fang H, Zhou LQ. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. *European journal of haematology*. 2013;90: 195-201.
314. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, LeRademacher J, He W, Fenske TS, Suzuki R, Hsu JW, Schouten HC, Hale GA. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature t-cell non-hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; JCO. 2012.2046. 0188.
315. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansén S, Dietlein M, Bischoff S, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V. Thoracic positron emission tomography using 18f-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal hodgkin disease. *Blood*. 2001;98: 2930-2934.
316. Juweid ME. Utility of positron emission tomography (pet) scanning in managing patients with hodgkin lymphoma. *ASH Education Program Book*. 2006;2006: 259-265.
317. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, Marchi E, Fina M, Ambrosini V, Pellegrini C. Role of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 1781-1787.
318. Inoue K, Goto R, Okada K, Kinomura S, Fukuda H. A bone marrow f-18 fdg uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. *Annals of nuclear medicine*. 2009;23: 643-649.
319. Agoor A, Glaudemans AW, Boersma HH, Dierckx RA, Vellenga E, Slart RH. Radionuclide imaging of bone marrow disorders. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38: 166-178.
320. George T, Natkunam F, Geaghan Y. Value of bilateral bone marrow biopsy for fo-cal disease detection: Evaluation of optimal biopsy length and comparison of bilateral to equivalent-length unilateral biopsies. *Mod Pathol*. 2004;17: 248a.
321. Campbell J, Matthews J, Seymour J, Wolf M, Juneja S. Optimum trephine length in the assessment of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma. *Annals of Oncology*. 2003;14: 273-276.

322. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Friedberg J, Canellos GP, Mauch PM. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20: 2101-2108.
323. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18f-fdg pet for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: A meta-analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46: 958-963.
324. McKenna R. The bone marrow manifestations of hodgkin's disease, the non-hodgkin lymphomas, and lymphoma-like disorders. *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins. 1992.
325. McKenna RW, Bloomfield CD, Brunning RD. Nodular lymphoma: Bone marrow and blood manifestations. *Cancer*. 1975;36: 428-440.
326. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, Lumbroso J, Couanet D, Bonniaud G, Aupérin A, Masson F, Bosq J, Edeline V. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: Whole-body mri, pet/ct and bone marrow biopsy. *European journal of radiology*. 2008;66: 325-331.
327. BRUNNING RD, BLOOMFIELD CD, McKENNA RW, PETERSON L. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Annals of Internal Medicine*. 1975;82: 365-366.
328. Collier BS, Chabner BA, Gralnick HR. Frequencies and patterns of bone marrow involvement in non-hodgkin lymphomas: Observations on the value of bilateral biopsies. *American journal of hematology*. 1977;3: 105-119.
329. Ellis ME, Diehl LF, Granger E, Elson E. Trephine needle bone marrow biopsy in the initial staging of hodgkin disease: Sensitivity and specificity of the ann arbor staging procedure criteria. *American journal of hematology*. 1989;30: 115-120.
330. Wang Y, Chiu E, Rosenberg J, Gambhir SS. Standardized uptake value atlas: Characterization of physiological 2-deoxy-2-[18f] fluoro-d-glucose uptake in normal tissues. *Molecular Imaging and Biology*. 2007;9: 83-90.
331. Keskin M, Turkolmez S, Poyraz NY, Kandemir Z, Ozdemir E. Evaluation of normal adrenal gland uptake on 18f-fdg pet/ct. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*: SPRINGER 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA, 2013:S309-S309.
332. Muslimani AA, Farag HL, Francis S, Spiro TP, Chaudhry AA, Chan VC, Taylor HC, Daw HA. The utility of 18-f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of bone marrow involvement by non-hodgkin lymphoma. *American journal of clinical oncology*. 2008;31: 409-412.

1 EKLER

