



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**EKSTRANODAL DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ  
LENFOMADA PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME**

**Dr. İbrahim KOZAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2025**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**EKSTRANODAL DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ  
LENFOMADA PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME**

**Dr. İbrahim KOZAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Funda CERAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2025**

## TEŞEKKÜR

Bu zorlu ve bir o kadar da öğretici sürecin her anında bilgi birikimi, tecrübesi, özverili yaklaşımı ve insanlığıyla bana ilham olan, hekimlik yolculuğumda örnek aldığım çok kıymetli hocam Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU'na en derin şükranlarımı sunarım. Gerek akademik gerek kişisel gelişimimde üzerimde büyük emeği bulunan hocama, bana duyduğu güven, sağladığı destek ve verdiği cesaret için içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın şekillenmesinde akademik rehberliği, sabrı ve her daim yapıcı yaklaşımıyla bana yol gösteren, fikirleriyle zihnimi geliştiren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Funda CERAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu süreçte karşılaştığım her zorlukta yanımda oluşu ve desteği, bu çalışmanın tamamlanmasında benim için büyük bir motivasyon kaynağı olmuştur.

Aynı zamanda tez sürecinde bilgi ve birikimini her zaman paylaşmaktan çekinmeyen, sıcak iletişimi ve pozitif yaklaşımıyla bana güç veren, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN'a gönülden teşekkür ederim.

Bu süreçte ayrıca, çalışmanın çeşitli aşamalarında bana zaman ayırarak değerli katkılarda bulunan ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Gülten KORKMAZ'a da içten şükranlarımı sunarım.

Tez sürecinde farklı aşamalarda bana zaman ayırarak katkı sunan, fikirlerini benimle cömertçe paylaşan ve birlikte çalışmanın keyfini yaşadığım değerli arkadaşlarım Aydan Kılıç, Cansu Sümer Güler ve Sinem Ülke'ye samimi destekleri için müteşekkirim. Bu yolculukta yalnız olmadığımı hissettirdikleri için her birine ayrıca teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman arkamda duran, koşulsuz sevgileriyle beni destekleyen, bana inanan ve en büyük güvencem olan sevgili annem Fatma KOZAN ve babam Ahmet KOZAN'a, emekleri ve dualarıyla hep yanımda oldukları için minnettarım.

Ve kelimelerle anlatılamayacak kadar kıymetli olan, hayat yolculuğumdaki en özel destekçim, biricik eşim Nagihan KOZAN'a, ayrıca gözlerime baktığında tüm yorgunluğumu unutturana, hayatıma neşe ve anlam katan canım kızım Öykü KOZAN'a sevgim ve teşekkürüm sonsuz.

**Dr. İbrahim KOZAN**  
Ankara, 2025

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. LENFOMALARA GENEL BAKIŞ VE SINIFLANDIRMA	2
2.2. WHO-HAEM5 SINIFLAMASINA GÖRE LENFOMA GRUPLARI	5
2.2.1. Olgun B Hücreli Neoplaziler	5
2.2.2. Olgun T ve NK Hücreli Neoplaziler	5
2.2.3. Hodgkin Lenfoma	6
2.2.4. Prekürsör Lenfoid Neoplaziler	6
2.2.5. Histiositik ve Dendritik Hücreli Neoplaziler	6
2.2.6. Stromal Kaynaklı Neoplaziler ve Tümör Benzeri Lezyonlar	6
2.3. NON-HODGKİN LENFOMA EPİDEMİYOLOJİSİ	7
2.4. NHL HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA	11
2.4.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)	11
2.4.2. Foliküler Lenfoma (FL)	12
2.4.3. Burkitt Lenfoma	12
2.4.4. Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)	13
2.4.5. Marjinal Zon B Hücreli Lenfomalar (MZL)	13
2.4.6. Mikozis Fungoides ve Sézary Sendromu	13

2.5. NON-HODGKİN LENFOMA KLİNİK BULGU TANI VE EVRELEME	14
2.6. EKSTRANODAL LENFOMALAR	16
2.6.1. SSS Lenfomaları	18
2.6.2. Kraniofasiyal Bölgeler	19
2.6.3. Testis	19
2.6.4. Gastrointestinal Sistem	20
2.6.5. Meme	20
2.6.6. Tiroid Bezi	21
2.6.7. Akciğer	21
2.6.8. Böbrek ve Adrenal Bezler	21
2.6.9. Kemik	22
2.6.10. Deri	22
2.6.11. Kalp	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	24
3.2. HASTALARIN TOPLANMASI	24
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	24
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	24
3.5. ÇALIŞMA DİZAYNI	25
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	60
8. ÖZGEÇMİŞ	75
9. EKLER	76
EK-1:ETİK KURUL ONAYI	76
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	79

## KISALTMALAR

<b>NHL</b>	: Non-Hodgkin Lenfoma
<b>DBBHL</b>	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
<b>OS</b>	: Overall Survival
<b>PFS</b>	: Progression-Free Survival
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>WHO-HAEM5</b>	: World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours, 5th Edition
<b>MALT</b>	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue lymphoma
<b>CLL/SLL</b>	: Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>LPL</b>	: Lenfoplazmasitik Lenfoma
<b>FL</b>	: Foliküler Lenfoma
<b>SLL</b>	: Küçük Lenfositik Lenfoma
<b>MCL</b>	: Mantle Hücreli Lenfoma
<b>MZL</b>	: Marjinal Zon Lenfoma
<b>PTCL</b>	: Periferik T Hücreli Lenfoma
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>HTLV-1</b>	: Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1
<b>HHV-8</b>	: Human Herpesvirus 8
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>KHL</b>	: Klasik Hodgkin Lenfoma
<b>TCR</b>	: T Hücre Reseptör
<b>IPI</b>	: Uluslararası Prognostik İndeks
<b>GCB</b>	: Germinal Center B-cell-like/Germinal Merkez B Hücre Benzeri
<b>Non-GCB/ABC</b>	: Activated B-Cell-Like/Aktif B Hücre Benzeri
<b>FLIPI</b>	: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virüsü

<b>MF</b>	: Mikozis Fungoides
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>PET-BT</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NF-κB</b>	: Nükleer Faktör Kappa B
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>R-IPI</b>	: Gözden Geçirilmiş Uluslararası Prognostik İndeks
<b>CNS-IPI</b>	: Santral Sinir Sistemi Uluslararası Prognostik İndeks
<b>NCCN-IPI</b>	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı – Uluslararası Prognostik İndeks
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>PTL</b>	: Primer Tiroid Lenfoması
<b>T-DBBHL</b>	: Primer Testis Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması
<b>MALT</b>	: Mukozaya İlişkili Lenfoid Doku
<b>PBL</b>	: Primer Meme Lenfoması
<b>PTL</b>	: Primer Tiroid Lenfoması
<b>PP-DBBHL</b>	: Primer Pulmoner Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
<b>PC-DBBHL</b>	: Primer Kutanöz Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
<b>PCL</b>	: Primer Kardiyak Lenfoma

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	WHO 5th Edition Classification of Haematolymphoid Tumours	3
<b>Tablo 2.</b>	Etyolojik Etkenler	8
<b>Tablo 3.</b>	Enfeksiyöz etkenler ve ilişkili oldukları lenfoma türleri	9
<b>Tablo 4.</b>	NHL Prognostik göstergeler	11
<b>Tablo 5.</b>	Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması)	18
<b>Tablo 6.</b>	Hastaların Demografik ve Patolojik Özellikleri	26
<b>Tablo 7.</b>	Hastalık Tutulumu İle İlgili Özellikler	27
<b>Tablo 8.</b>	Tanıda ektranodal bölge dağılımları	27
<b>Tablo 9.</b>	Tanıda ektranodal tutulum sayılarının dağılımları	28
<b>Tablo 10.</b>	Laboratuvar Özellikleri	29
<b>Tablo 11.</b>	Tedavi ve Sonuç Özellikleri	29
<b>Tablo 12.</b>	Nodal ve Ektranodal Tutulumu Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması	30
<b>Tablo 13.</b>	Otolog Kit Sonrası Yanıtların dağılımı	31
<b>Tablo 14.</b>	2020 Öncesi ve 2020 Sonrasında DBBHL Dağılımı	32
<b>Tablo 15.</b>	Relaps Varlığına Göre Ektranodal Tutulan Bölge Sayısı	32
<b>Tablo 16.</b>	Nodal ve Primer Ektranodal DBBHL Hücre Orijini	32
<b>Tablo 17.</b>	Primer Ektranodal DBBHL Hücre Orijini	33
<b>Tablo 18.</b>	Sağkalım Süreleri ile Değişkenlerin İlişkisi	33
<b>Tablo 19.</b>	OS'yi Etkileyen Değişkenlerin Cox Regresyon Analizi	35
<b>Tablo 20.</b>	PFS'yi Etkileyen Değişkenlerin Cox Regresyon Analizi	36
<b>Tablo 21.</b>	Ektranodal DBBHL Genel Klinik Özelliklerine Göre Üç Yıllık Toplam Sağkalım Analizi	36
<b>Tablo 22.</b>	Ektranodal DBBHL Tutulum Bölgelerine Göre Üç Yıllık Toplam Sağkalım Analizi	38
<b>Tablo 23.</b>	Üç Yıllık Progresyon Olmadan Sağkalım Analizi	39
<b>Tablo 24.</b>	Çalışmamızda Ektranodal Tutulum Bölgelerine Göre Dağılımlarını İncelenmesi	47

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	Tanıda ekstranodal bölge dağılımları	28
<b>Şekil 2.</b>	Tüm Hastalarda Toplam Sağkalım Eğrisi	41
<b>Şekil 3.</b>	Nodal Duruma Göre Toplam Sağkalım Eğrisi	41
<b>Şekil 4.</b>	Primer Ekstranodal Tutulum Varlığına Göre Toplam Sağkalım Eğrisi	42
<b>Şekil 5.</b>	Primer Ekstranodal vs Nodal Tutulum Varlığına Göre Toplam Sağkalım Eğrisi	42
<b>Şekil 6.</b>	Tüm Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	43
<b>Şekil 7.</b>	Nodal Duruma Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	43
<b>Şekil 8.</b>	Primer Ekstranodal Tutulum Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	44
<b>Şekil 9.</b>	Primer Ekstranodal vs Nodal Tutulum Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	44
<b>Şekil 10.</b>	Tüm Hastalarda Relapssız Sağkalım Eğrisi	45
<b>Şekil 11.</b>	Nodal Duruma Göre Relapssız Sağkalım Eğrisi	45
<b>Şekil 12.</b>	Primer Ekstranodal Tutulum Varlığına Göre Relapssız Sağkalım Eğrisi	46
<b>Şekil 13.</b>	Primer Ekstranodal vs Nodal Tutulum Varlığına Göre Relapssız Sağkalım Eğrisi	46

## ÖZET

**Amaç:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Hodgkin dışı lenfomalar içinde en sık rastlanan ve klinik olarak en agresif seyirli alt tiplerden biridir. DBBHL hastalarının önemli bir kısmında hastalık lenf nodları dışında, ektranodal alanlarda da yerleşim göstermektedir. Ancak bu ektranodal yerleşimin prognoz üzerine etkisi, özellikle tutulumun yeri ve sayısı bakımından literatürde halen tartışmalıdır. Bu çalışmada, DBBHL’de ektranodal tutulumu olan hastaların prognozunu etkileyen klinik, patolojik, laboratuvar parametreleri ve tutulum bölgelerinin yeri ve sayısının sağkalım ve prognoz üzerine etkisini belirlemek amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği’nde Ocak 2003 ve Kasım 2024 arası DBBHL tanısı alarak takip edilen toplam 161 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, nodal ve ektranodal yerleşimli olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Demografik veriler, tanı anındaki klinik parametreler, laboratuvar sonuçları, moleküler alt tipler ve prognostik skorlamalar retrospektif olarak analiz edilmiştir. Ektranodal tutulumun sayısı ve yerleşim bölgeleri kayıt altına alınmış; bu verilerle Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS) ve relaps free survival (RFS) arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 161 DBBHL hastasının %60.9’unda ektranodal yerleşim saptanmıştır. Ektranodal yerleşimli hastalarda ileri yaş, daha yüksek komorbidite oranı, evre III–IV hastalık, kemik iliği tutulumu ve daha yüksek R-IPI, CNS-IPI ve NCCN-IPI skorları anlamlı şekilde daha sık görülmüştür. Moleküler alt tip dağılımında ektranodal grupta non-GCB (aktivasyon sonrası B hücresi benzeri/ABC) fenotipi baskın olarak izlenmiş ve bu alt tipin progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir ( $p=0.02$ ). Ayrıca akciğer tutulumu olan hastalarda toplam sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve relapsız sağkalım (RFS) anlamlı düzeyde daha kısa saptanmıştır ( $p=0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.01$ ). Buna karşılık, primer ektranodal başlangıca sahip hastalarda toplam sağkalım süresi, nodal gruba kıyasla anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur (16.6 yıl vs. 13.0 yıl,  $p=0.045$ ).

Ekstranodal tutulum sayısı arttıkça sağkalım parametrelerinde azalma eğilimi gözlenmiş olsa da, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Waldeyer halkası tutulumu olan olgularda gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu daha sık izlenmiş olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ( $p=0.15$ ), ortak antijenik uyarılara maruz kalma hipotezini destekleyici nitelikte değerlendirilmiştir. Ekstranodal grupta lenfosit sayısı nodal gruba kıyasla anlamlı şekilde daha düşük saptanmış ( $p=0.03$ ) ve bu durum daha agresif klinik seyirle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, böbrek-adrenal tutulumu olan hastalarda sağkalım süresi anlamlı şekilde daha kısa bulunmuş ve bu anatomik lokalizasyonun yüksek riskli bir tutulum bölgesi olduğu ortaya konmuştur (OS için  $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, DBBHL hastalarında ekstranodal yerleşimin klinik ve prognostik açıdan anlamlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ekstranodal olgular, demografik, moleküler ve klinik parametreler bakımından nodal gruptan farklılık göstermekte olup; tutulumun yeri ve sayısı sağkalım sonuçları üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Bulgular, ekstranodal DBBHL'nin heterojen bir klinik tablo sunduğunu ve tedavi yaklaşımlarında bu farklılıkların dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Ekstranodal Tutulum, Prognoz

## ABSTRACT

**Aim:** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most frequently encountered and clinically most aggressive subtype among non-Hodgkin lymphomas. In a significant proportion of DLBCL patients, the disease manifests not only within lymph nodes but also in extranodal regions. However, the prognostic impact of extranodal involvement, particularly in terms of its location and number, remains a subject of debate in the literature. This study aims to determine whether clinical, pathological, laboratory, and molecular factors, as well as the site and number of extranodal involvements, influence survival and treatment outcomes in DLBCL patients with extranodal disease, and to evaluate their prognostic significance.

**Materials and Methods:** A total of 161 patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and followed up at the Hematology Clinic of Ankara City Hospital between January 2003 and November 2024 were included in the study. The patients were divided into two groups based on nodal or extranodal involvement. Demographic data, clinical parameters at the time of diagnosis, laboratory results, molecular subtypes, and prognostic scoring systems were retrospectively analyzed. The number and anatomical sites of extranodal involvement were recorded, and the relationship between these data and overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and relapse-free survival (RFS) was statistically evaluated.

**Results:** Extranodal involvement was identified in 60.9% of the 161 DLBCL patients included in the study. Patients with extranodal disease were significantly more likely to present with advanced age, higher comorbidity rates, stage III–IV disease, bone marrow involvement, and elevated prognostic scores including R-IPI, CNS-IPI, and NCCN-IPI. Regarding molecular subtypes, the non-GCB (activated B-cell-like/ABC) phenotype was predominant in the extranodal group and was found to be significantly associated with poorer progression-free survival ( $p=0.02$ ). Furthermore, patients with pulmonary involvement had significantly shorter overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and relapse-free survival (RFS)

( $p=0.01$ ,  $p<0.001$ , and  $p=0.01$ , respectively). Conversely, patients with primary extranodal presentation had significantly longer OS compared to those in the nodal group (16.6 years vs. 13.0 years,  $p=0.045$ ).

Although an increasing number of extranodal sites was associated with a trend toward worse survival parameters, this did not reach statistical significance. Gastrointestinal system (GIS) involvement was more frequently observed in patients with Waldeyer's ring involvement, and although this association was not statistically significant ( $p=0.15$ ), it may support the hypothesis of shared antigenic stimulation. Lymphocyte counts were significantly lower in the extranodal group compared to the nodal group ( $p=0.03$ ), potentially indicating a more aggressive clinical course in these patients. Additionally, patients with renal-adrenal involvement exhibited significantly shorter survival, suggesting that this localization represents a high-risk site ( $p=0.001$  for OS).

**Conclusion:** This study demonstrated that extranodal involvement in DLBCL patients has significant clinical and prognostic implications. Extranodal cases differ from nodal cases in terms of demographic, molecular, and clinical characteristics, and both the location and number of involved extranodal sites play a critical role in survival outcomes. The findings highlight the clinical heterogeneity of extranodal DLBCL and emphasize the need to consider these differences in therapeutic planning.

**Keywords:** Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Extranodal Involvement, Prognosis

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar, lenfoid dokulardan kaynaklanan malign neoplazmlar olup, immün sistemin düzenleyici hücrelerinden biri olan lenfositlerin kontrolsüz çoğalması ile karakterizedir. Bu hastalıklar, histopatolojik, immünofenotipik ve klinik özelliklerine göre geniş bir spektrumda yer almakla birlikte, en temel ayırım Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) şeklinde yapılmaktadır. Hodgkin dışı lenfomalar içerisinde en sık karşılaşılan diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), özellikle hızlı büyüyen kitlelerle kendini gösteren klinik tablosu nedeniyle dikkat çekmektedir. Hastalık yalnızca lenf nodlarıyla sınırlı kalmayıp, gastrointestinal sistem, deri, beyin, kemik iliği ve akciğer gibi lenfatik olmayan dokuları da tutarak ektranodal yerleşim gösterebilmektedir.

Ektranodal DBBHL olguları, nodal formdan hem klinik gidiş hem de tedaviye yanıt açısından farklılık göstermektedir. Ektranodal tutulum, çoğu çalışmada kötü prognostik belirteçlerle ilişkilendirilmiş olup; tutulum yeri, sayısı, eşlik eden komorbiditeler, hastalığın evresi ve moleküler alt tipi gibi birçok faktör sağkalım süresi üzerinde etkili olabilmektedir.

Günümüzde DBBHL'nin klinik davranışını ve sağkalımını belirleyen faktörler arasında hastalık evresi, moleküler alt tip (germinal merkez B-hücreli veya aktivasyon sonrası B-hücreli), kemik iliği tutulumu, CNS-IPI skoru, tedavi protokolüne yanıt ve relaps durumu gibi parametreler yer almaktadır. Ektranodal tutulumun yeri ve sayısının prognoz üzerindeki etkisinin tam olarak netleşmemiş olması, bu yönde araştırma ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışmada, Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniğinde takipli olan DBBHL hastalarında ektranodal tutulumun varlığı, yeri ve sayısı ile sağkalım süresi (overall survival, OS), progresyonsuz sağkalım (progression-free survival, PFS) ve relaps gibi klinik sonuçlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ek olarak hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri incelenerek prognozu etkileyen parametrelerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Bu bağlamda çalışma, hem

ekstranodal DBBHL olgularının klinik özelliklerine ışık tutmayı hem de sağkalımı öngörmeye yönelik prognostik göstergelerin ortaya konulmasını amaçlamaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. LENFOMALARA GENEL BAKIŞ VE SINIFLANDIRMA**

Lenfoma, immun sistem ve lenforetiküler sistemin bir parçası olan lenfositlerin klonal bir malignitesi olarak tanımlanan, farklı alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Lenfoma terimi ilk kez 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından, lenf bezlerinde büyüme görülen bir hastada kullanılmıştır. İmmünoloji alanındaki gelişmelerle birlikte, T ve B lenfositlerinin varlığı saptanmış ve bu bulgular ışığında 1982 yılında geliştirilen “Working Formulation” sınıflamasıyla Non-Hodgkin lenfomalar, B ve T hücre kökenine göre; ayrıca düşük, orta ve yüksek dereceli olarak prognostik gruplara ayrılmıştır. 1970’lerden 1990’ların başına kadar, Avrupa’da Kiel sınıflaması, ABD’de ise Working Formulation gibi farklı sınıflamalar kullanılmıştır. Ancak bu sınıflamaların yetersiz kalması nedeniyle 1995 yılında “Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms” (REAL sınıflaması) ortaya konmuş, bu sınıflama 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından düzenlenerek hematolojik maligniteler için standart bir referans olarak kabul edilmiştir. DSÖ sınıflaması, 2001 ve 2008 yıllarında güncellenmiş olup, lenfoma ve diğer hematolojik kanserlerin tanı, tedavi ve prognozunda klinik, patolojik ve genetik alt gruplar açısından temel kaynak haline gelmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2022 yılında yayınladığı 5. baskı Hematolenfoid Tümörler Sınıflaması (WHO-HAEM5) ile lenfoma türlerini biyolojik, moleküler ve klinik özelliklerine göre yeniden düzenlemiştir. Bu sınıflama, daha önceki versiyonlara göre tanı ve tedavi açısından daha detaylı ve uygulanabilir bir sistem sunmaktadır [5].

**Table 1.** WHO 5th Edition Classification of Haematolymphoid Tumours

WHO Classification, 5th edition	WHO Classification, 5th edition
<b>Tumour-like lesions with B-cell predominance</b>	<b>Cutaneous follicle centre lymphoma</b>
Reactive B-cell-rich lymphoid proliferations that can mimic lymphoma	Primary cutaneous follicle centre lymphoma
IgG4-related disease	<b>Mantle cell lymphoma</b>
Unicentric Castleman disease	In situ mantle cell neoplasm
Idiopathic multicentric Castleman disease	Mantle cell lymphoma
KSHV/HHV8-associated multicentric Castleman disease	Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma
<b>Precursor B-cell neoplasms</b>	<b>Transformations of indolent B-cell lymphomas</b>
<b>B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas</b>	Transformations of indolent B-cell lymphomas
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	<b>Large B-cell lymphomas</b>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy	Diffuse large B-cell lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21	Diffuse large B-cell lymphoma/high grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1 fusion	ALK-positive large B-cell lymphoma
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1-like features	Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with KMT2A rearrangement	High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1 fusion	Lymphomatoid granulomatosis
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1-like features	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::PBX1 fusion	Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with IGH::IL3 fusion	Fibrin-associated large B-cell lymphoma
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::HLF fusion	Fluid overload-associated large B-cell lymphoma

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities	Plasmablastic lymphoma
---	------------------------

**Table 1. (Devam)** WHO 5th Edition Classification of Haematolymphoid Tumours

WHO Classification, 5th edition	WHO Classification, 5th edition
<b>Mature B-cell neoplasms</b>	Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites
<b>Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations</b>	Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
Monoclonal B-cell lymphocytosis	Intravascular large B-cell lymphoma
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma	Primary mediastinal large B-cell lymphoma
<b>Splenic B-cell lymphomas and leukaemias</b>	Mediastinal grey zone lymphoma
Hairy cell leukaemia	High-grade B-cell lymphoma, NOS
Splenic marginal zone lymphoma	<b>Burkitt lymphoma</b>
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	Burkitt lymphoma
Splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli	<b>KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas</b>
<b>Lymphoplasmacytic lymphoma</b>	Primary effusion lymphoma
Lymphoplasmacytic lymphoma	KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma
<b>Marginal zone lymphoma</b>	KSHV/HHV8-positive germinal center lymphoproliferative disorder
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	<b>Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation</b>
Primary cutaneous marginal zone lymphoma	Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation
Nodal marginal zone lymphoma	Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation
Paediatric marginal zone lymphoma	EBV-positive mucocutaneous ulcer
<b>Follicular lymphoma</b>	Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation
In situ follicular B-cell neoplasm	Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas
Follicular lymphoma	
Paediatric-type follicular lymphoma	
Duodenal-type follicular lymphoma	

## 2.2. WHO-HAEM5 SINIFLAMASINA GÖRE LENFOMA GRUPLARI

### 2.2.1. Olgun B Hücreli Neoplaziler

Olgun B hücreli lenfomalar, lenfomalarda en sık rastlanan grubu oluşturur. Genellikle lenf nodları, kemik iliği ve periferik kan gibi dokularda yerleşim gösterirler [5]. Bu grup şu alt tipleri içerir:

- Diffüz büyük B hücreli lenfoma [5]
- Foliküler lenfoma [6]
- Mantle hücreli lenfoma [6]
- Marginal zon lenfomaları [7]
- Kronik lenfositik lösemi / Küçük lenfositik lenfoma [7]
- Burkitt lenfoma [5]
- Plazmasitik neoplaziler (Multipl Miyelom dahil) [8]

### 2.2.2. Olgun T ve NK Hücreli Neoplaziler

B hücreli lenfomalara kıyasla daha nadir ancak daha agresif seyirli olan bu grup, olgun T lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden kaynaklanmaktadır [5,6]. Sık görülen alt tipleri:

- Periferik T hücreli lenfoma [5]
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma [6]
- Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma [7]
- Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma [7]
- Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip [6]

### **2.2.3. Hodgkin Lenfoma**

Hodgkin lenfoma, karakteristik olarak Reed-Sternberg hücreleri ile tanımlanan neoplastik bir hastalık grubudur. WHO-HAEM5'e göre iki ana formda sınıflandırılmıştır [5]:

- Klasik Hodgkin lenfoma (nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin, lenfositten fakir) [5,6]
- Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma [6]

### **2.2.4. Prekürsör Lenfoid Neoplaziler**

Henüz olgunlaşmamış B veya T lenfositlerden kaynaklanan bu tümörler, agresif seyirli olup genellikle çocukluk çağında veya genç erişkinlikte görülür [5,7]:

- B lenfoblastik lösemi/lenfoma [7]
- T lenfoblastik lösemi/lenfoma [7]

### **2.2.5. Histiositik ve Dendritik Hücreli Neoplaziler**

İmmun sistemin antijen sunan hücrelerinden gelişen nadir tümörleri kapsar. WHO-HAEM5 bu tümörleri ayrı bir grup olarak ele almıştır [5,8]:

- Histiyositik sarkom [8]
- Dendritik hücreli sarkomlar (interdigitating dendritik hücreli tümör dahil) [8]

### **2.2.6. Stromal Kaynaklı Neoplaziler ve Tümör Benzeri Lezyonlar**

WHO-HAEM5 sınıflamasında ilk kez tanımlanan bu kategori, lenfoid stromal dokulardan gelişen nadir tümörleri ve tümör benzeri proliferasyonları kapsamaktadır [5].

### 2.3. NON-HODGKİN LENFOMA EPİDEMİYOLOJİSİ

NHL görülme sıklığı; yaş, etnik köken, coğrafi konum ve enfeksiyöz ajanlara maruziyet gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Genel olarak, tüm lenfoma vakalarının yaklaşık %75'ini NHL'ler oluşturmaktadır. NHL'lerin %80-85'i B hücre kökenli iken, %15-20'si T veya NK hücrelerden gelişmektedir. B hücreli lenfomalar arasında en yaygın alt tip, %30-35 oranıyla DBBHL olup, gelişmiş ülkelerde %25 civarındaki sıklığıyla Foliküler Lenfoma, ikinci en yaygın NHL alt tipi olarak tanımlanmaktadır.

NHL, her iki cinsiyette de artan bir insidansa sahiptir ve son 20 yıl içinde dünya genelinde yıllık %3-5 oranında bir artış eğilimi göstermiştir. Örneğin, ABD'de her yıl yaklaşık 55.000–60.000 yeni vaka bildirilmektedir. Ülkede 1970–1995 yılları arasında yıllık %3-4 oranında bir artış izlenmiş; 1998–2002 döneminde ise insidans, 100.000 kişi başına 19,4 olarak rapor edilmiştir. Asya ve Avrupa ülkeleriyle karşılaştırıldığında, bu artışın Batı toplumlarında daha belirgin olduğu gözlenmektedir [9].

NHL, yaşla birlikte görülme sıklığında artış gösteren bir hastalıktır. 65 yaş üzerindeki bireylerde insidans, 100.000 kişide 90,9 iken; 20–49 yaş aralığında bu oran 100.000 kişide 7,1 olarak belirlenmiştir. Lenfoblastik lenfomalar ve Burkitt lenfoma, özellikle çocuklar ve genç erişkinlerde sık görülmesine karşın; NHL'nin birçok alt tipi için tanı konulan ortalama yaş 60'ın üzerindedir [9].

Araştırmalar, hematolojik maligniteler ile aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Özellikle birinci derece akrabalarda DBBHL, Lenfoplazmasitik Lenfoma (LPL), Foliküler Lenfoma (FL), Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL), Mantle Hücreli Lenfoma (MCL), Marjinal Zon Lenfoma (MZL) ve Periferik T Hücreli Lenfoma (PTCL) öyküsü, bireyde lenfoma gelişme riskini artırmaktadır [10–16]. Bununla birlikte, otoimmün hastalıklar da NHL gelişimi ile ilişkilidir. Özellikle MZL için en önemli risk faktörlerinden biri kronik inflamatuvar süreçlerdir [16]. Örneğin skleroderma, Burkitt lenfoma ile yüksek düzeyde ilişkilidir [17].

Bazı alerjik durumlar (örneğin alerjik rinit, atopik dermatit ve saman nezlesi) yaygın NHL alt tiplerinin görülme oranını azaltıcı etki gösterebilir [18]. Öte yandan, immünsüpresyon da NHL gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Otoimmün hastalıklar nedeniyle bağışıklık baskılayıcı ilaç kullanan bireylerde NHL insidansı artmıştır [19]. Ayrıca, radyoterapi (RT) uygulanmış hastalarda lenfoma gelişme riski belirgin şekilde yükselmektedir [20].

**Tablo 2.** Etiyolojik Etkenler

Etiyolojik Faktör	Açıklama
Kromozomal translokasyonlar	Edinsel/doğumsal immün yetersizlik sendromları
Genetik faktörler	Otoimmün hastalıklar (Çölyak, kollajen vasküler hastalıklar, v.b.)
Erkek cinsiyet	Kimyasal madde maruziyeti (benzen, fenoksihersibisid, pestisitler v.b.)
İleri yaş	Kemoterapi ve radyoterapi öyküsü
Obezite	İlaçlar (fenitoin, digoksin, v.b.)
Kanser öyküsü / Ailede lenfoma öyküsü	Mesleksi maruziyet (boyacılık, halı/kilim dokumacılık, dericilik)
Enfeksiyöz etkenler	

Kimyasal madde maruziyeti ve sigara kullanımı da NHL ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle tarım işçiliği ve boya sanayinde çalışan bireylerde NHL riski artmakta; foliküler lenfoma riski, sprey boya maruziyetiyle birlikte daha da yükselmektedir [12, 18]. Ayrıca, mikozis fungoides gibi bazı cilt lenfomalarının, çiftçiler, marangozlar ve boyacılar gibi meslek gruplarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir [21, 22]. Vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan bireylerde PTCL ve DBBHL riski artarken, VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup> olan bireylerde NHL'ye bağlı sağkalım oranlarının azaldığı saptanmıştır [23, 24].

Sigaranın çoğu NHL alt tipiyle belirgin bir ilişki göstermediği bildirilmiş olsa da, santral sinir sistemi, testis ve deri kökenli DBBHL türlerinde risk artışı gözlenmiştir [25]. İlginç bir şekilde, alkol tüketimi bazı yaygın NHL alt tiplerinde

riskini azalması ile ilişkilendirilmiştir [23]. Nadir de olsa, göğüs implantlarına bağlı anaplastik büyük hücreli lenfoma vakaları bildirilmiştir [26, 27].

Güneş ışığına maruz kalma, özellikle DBBHL, FL, SLL ve ALCL gibi lenfomalarda D vitamini aracılığıyla bağışıklık sisteminin uyarılmasını sağlayarak koruyucu etki oluşturabilir [28]. Ancak, D vitamini takviyesinin doğrudan NHL riskini azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır [29]. D vitamini düzeylerinin genel sağkalım ve prognoz üzerinde olumlu etkiler sağladığı ise bildirilmiştir [30, 31].

HIV enfeksiyonu, başta DBBHL olmak üzere, bazı ölümcül seyrebilen primer beyin lenfoması gibi NHL türlerinin gelişimine neden olabilmektedir [32]. Bunun yanı sıra, HTLV-1, T hücreli lenfomalar ile; HHV-8 ise primer efüzyon lenfoması ile ilişkilidir [23, 33–35]. Helicobacter pylori, NHL ile bağlantılı bir bakteri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca HCV seropozitif bireylerde NHL gelişme riski artmakta; HCV ile tetiklenen inflamatuvar süreçler özellikle DBBHL, Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL), MZL ve LPL riskini artırmaktadır [10, 11, 13, 16].

**Tablo 3.** Enfeksiyöz etkenler ve ilişkili oldukları lenfoma türleri

Etken	İlişkili Lenfoma Türleri
EBV	Burkitt lenfoma, posttransplant lenfoma, primer beyin lenfoması, Hodgkin lenfoma, ektranodal NK/T hücreli lösemi/lenfoma
HTLV-1	Erişkinin T hücreli lösemi/lenfoması
HIV	DBBHL, Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, plazmablastik lenfoma
HCV	Lenfoplazmasitik lenfoma
H.pylori	Gastrik MALT lenfoma
Chlamydia psittaci, C. Pneumoniae, C. trachomatis	Oküler adneksal MALT lenfoma
Campylobacter jejuni	Alfa ağır zincir ile ilişkili intestinal MALT lenfoma
HHV-8	Primer efüzyon lenfoması, multisentrik Castleman hastalığı

Lenfomagenez sürecinde etkili olan başlıca mekanizmalar arasında dengeli kromozom translokasyonları, dengesiz kromozomal değişiklikler, somatik mutasyonlar ve epigenetik modifikasyonlar yer almaktadır [36–42]. Lenfoma genomi, birçok solid tümöre göre daha stabil özellik gösterir [43, 44]. Non-Hodgkin Lenfoma ile ilişkili translokasyonların büyük bir kısmı iki kromozom arasında resiprokal ve dengeli yapıdadır [45].

Lenfomada en sık gözlenen genetik olaylardan biri protoonkogenlerin aktivasyonudur. Bu durum iki şekilde gelişebilir: Ya protoonkogenin ifadesinde artış olur ya da normalde ekspresyon göstermeyen bir protoonkogen aktif hale gelir. NHL'lerde genellikle ikinci mekanizma baskındır [45]. Alternatif olarak, iki farklı genin translokasyonu sonrası füzyon (kimerik) proteinlerin oluşması da gözlenebilir. Dengeli translokasyonlar, lenfoma patogenezinde sıklıkla başlatıcı olay olarak işlev görür [46, 47].

Bazı somatik mutasyonlar klonal olup, hastalığın başlangıcından itibaren hücrelerde bulunurken, driver mutasyonlar yalnızca tümör hücrelerinin belirli bir kısmında yer alabilir ve bu durum onların ilerleyen aşamalarda kazanıldığını düşündürmektedir [39–41]. Ayrıca, onkojenik virüsler, taşıdıkları genetik materyalle lenfomageneze katkı sağlayabilir [45].

T hücreli lenfomaların büyük kısmı, timus sonrası dönemde gelişmektedir. Bu süreçte T hücre reseptör (TCR) genlerinde yeniden düzenlemeler oluşur ve bu mekanizma B hücrelerdeki immüoglobulin reorganizmanına benzer şekilde işler. Ancak TCR'ler somatik hipermutasyon geçirmez. T hücreli lenfomalarda, TCR gen bölgeleri ile protoonkogenler arasında translokasyonlar gözlemlenmektedir [48, 49].

Üç farklı virüs, bazı NHL alt tipleriyle doğrudan ilişkilendirilmiştir. Ayrıca *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* ve *Chlamydia psittaci* gibi mikroorganizmalar da MALT lenfoma gelişiminde rol oynayabilir [50]. HIV enfeksiyonu da NHL riskini artırmakta, ancak bu artış doğrudan viral onkogenlerle değil, bağışıklık sisteminin baskılanması yoluyla oluşmaktadır [51].

**Tablo 4.** NHL Prognostik göstergeler

Parametreler	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Yaş			
>40–≤60	0		0
>60–≤75	1	1	2
>75	1		3
LDH (oran)			
>1–≤3	1	1	1
>3			2
Ann Arbor evre III–IV	1	1	1
Performans (ECOG ≥2)	1	1	1
Ekstranodal hastalık			
>1 bölge tutulumu	1	1	
Kİ, MSS, karaciğer, Gİ kanal veya akciğerden herhangi biri			1
Skor			
Düşük risk	0–1	0	0–1
Düşük-orta risk	2	1–2	2–3
Yüksek-orta risk	3		4–5
Yüksek risk	4–5	≥3	≥6

Kİ: Kemik iliği, MSS: Merkezi sinir sistemi, Gİ: Gastrointestinal, İPI: Uluslararası Prognostik İndeks, NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, LDH: Laktat dehidrogenaz

## 2.4. NHL HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA

### 2.4.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)

DBBHL dünya genelinde en sık rastlanan NHL alt tipidir ve farklı coğrafi bölgelerde tüm NHL vakalarının yaklaşık %30-40'ını oluşturmaktadır. Güncel veriler, Avrupa ve ABD'de yıllık NHL insidansının 15-20/100000 vaka olduğunu göstermektedir (108). DBBHL hastaları sıklıkla hızlı büyüme gösteren tekli ya da çoklu, nodal veya ekstranodal kitleyle başvurmaktadır. Hastalık çoğunlukla yedinci dekatta görülmekle birlikte, oldukça geniş bir yaş aralığını kapsamakta ve çocukluk

çağında da saptanabilmektedir. Klinik bulgular, hastalığın ektranodal yerleşimine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (108). Genellikle agresif seyirli olan DBBHL, uygun tedavi ile kür şansı olan bir malignitedir. Erken evre hastalıkta beş yıllık PFS oranı %80-85 düzeyinde iken, ileri evre vakalarda bu oran yaklaşık %50'ye düşmektedir (108). Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), hastalığın prognozunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (108,109). Gen ekspresyon profili analizleri, DBBHL'nin iki moleküler alt tipini ortaya koymuştur: germinal merkez B hücresi benzeri (GCB) ve aktif B hücresi benzeri (ABC) DBBHL. GCB alt tipi, CD10, BCL-6, MYD88 ve EZH2 gibi moleküllerin ekspresyonuyla germinal merkez kökenini yansıtırken; ABC alt tipi, NF-κB ve BCL-2 ekspresyonu ile post-germinal kökeni temsil etmektedir. Klinik açıdan bakıldığında, ABC alt tipine sahip bireylerin genel sağkalım oranları GCB alt tipine kıyasla daha düşüktür (110).

#### **2.4.2. Foliküler Lenfoma (FL)**

Foliküler lenfoma, genellikle foliküler merkez B hücrelerinin transformasyonu sonucu gelişen, indolent seyirli bir B hücreli lenfoproliferatif bozukluktur. Yaygın lenfadenopati, kemik iliği infiltrasyonu ve splenomegali ile karakterizedir. İmmünohistokimyasal incelemelerde CD19, CD20, CD10 ve monoklonal immünooglobulin pozitifliği ile birlikte sitoplazmik BCL-2 ekspresyonu gözlenmektedir. FL olgularının büyük çoğunluğu, t(14;18) translokasyonuna bağlı olarak IgH/BCL-2 gen füzyonuna sahiptir. Hastalığın risk sınıflaması, Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI) aracılığıyla yapılmaktadır (111).

#### **2.4.3. Burkitt Lenfoma**

Burkitt lenfoma, yüksek proliferatif kapasiteye sahip, genellikle gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi gibi ektranodal bölgelerde tutulum gösteren agresif bir B hücreli lenfoma tipidir. Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, hastalığın insidansında artışa neden olabilmektedir. Bu lenfomanın patogenezinde en sık rastlanan genetik anomali, 8. kromozom üzerindeki c-MYC onkogenini içeren translokasyonlardır; özellikle t(8;14) mutasyonu dikkat çekicidir

(111). Erişkinlerde nadir görülmekle birlikte, son derece hızlı seyreden bir hastalıktır (112).

#### **2.4.4. Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)**

Mantle hücreli lenfoma (MCL), nadir görülen fakat kötü prognozlu bir Hodgkin dışı lenfoma alt tipidir ve tanı anında genellikle kombine kemo-immünoterapi gerektirmektedir. Lenf nodları, dalak ve kemik iliği tutulumları ile karakterizedir. Tanıda t(11;14) translokasyonunun pozitifliği, tanıyı destekleyici bir bulgu olarak kabul edilir. Bu translokasyon, siklin D1'in aşırı ekspresyonuna yol açar ve MCL'nin moleküler ayırt edici özelliğini oluşturur. Siklin D1, vakaların yaklaşık %98'inde immünohistokimyasal yöntemle saptanabilmektedir (113,114).

#### **2.4.5. Marjinal Zon B Hücreli Lenfomalar (MZL)**

Marjinal zon lenfomaları üç grupta incelenir: ektranodal MALT tipi, splenik tip ve nodal tip. Ektranodal MALT tipi MZL, mukoza ile ilişkili lenfoid dokudan köken alan ve farklı anatomik bölgelerde gözlenebilen özgün klinik ve patolojik özelliklere sahip bir lenfoma alt tipidir. En sık mide yerleşimli olmakla birlikte, akciğer, meme, beyin ve göz gibi birçok organı tutabilir (115). Splenik ve nodal tip MZL, yavaş seyirli, düşük dereceli lenfomalardır. Bu alt tiplerin patogeneğinde hepatit C virüsünün rolü olabileceğine dair bulgular mevcuttur.

#### **2.4.6. Mikozis Fungoides ve Sézary Sendromu**

Mikozis fungoides (MF), en yaygın kutanöz T hücreli lenfoma tipidir. Erken evrelerde tipik olarak epidermotropizm ile birlikte enflamatuvar, eritematöz yamalar veya plaklar şeklinde klinik bulgu verir. Sézary sendromu ise yaygın eritrodermi, lenfadenopati ve lösemik tutulum ile seyreden, primer kutanöz T hücreli lenfomaların daha agresif bir formudur. Bu hastalıklar genellikle yüksek nüks oranları ve kötü prognoz ile karakterizedir ve bu durum tedavi süreçlerini zorlaştırmaktadır (116,117).

## 2.5. NON-HODGKİN LENFOMA KLİNİK BULGU TANI VE EVRELEME

NHL oldukça heterojen bir klinik seyir gösterebilir. Bazı olgularda hastalık uzun yıllar boyunca değişken büyüklükte lenfadenopatilerle kendini gösterirken, bazı hastalarda ise hızla ilerleyerek haftalar içinde yaşamı tehdit eden tablolara yol açabilir [52, 53]. Agresif alt tiplerde genellikle hızlı büyüyen kitleler ve konstitüsyonel semptomlar (B semptomları) izlenirken, indolent lenfomalarda yavaş ilerleyen lenfadenopatiler, organomegali ve sitopeniler gibi daha sinsi belirtiler ön plandadır.

NHL hastalarının büyük çoğunluğunda zamanla ektranodal tutulum görülebilir. Klinik başvurular; kaşıntı, böcek sokmalarına aşırı reaksiyon, yaygın yorgunluk, nedeni açıklanamayan ateş, plevral veya peritoneal efüzyon gibi çeşitli sistemik semptomlarla gerçekleşebilir [54]. Ayrıca, bazı hastalar tanı anında ya da hastalık seyri sırasında ortaya çıkan yaşamı tehdit eden onkolojik aciller ve komplikasyonlarla başvurabilir [55].

Laboratuvar bulguları arasında anemi, trombositopeni, lokopeni, lenfositoz, hiperkalsemi, hiperürisemi, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ve anormal serum protein elektroforezi sayılabilir [54, 56, 57, 58, 59]. Ayrıca, NHL'de lokal ya da sistemik paraneoplastik sendromlar gelişebilir [60, 61].

Tipik olarak ağrısız ve sert yapıda olan periferik lenfadenopati hastaların yaklaşık üçte ikisinde gözlemlenir [62]. Ateş, istemsiz kilo kaybı ve gece terlemesi gibi semptomlar ise “B semptomları” olarak adlandırılır ve hastalığın sistemik etkisini yansıtır [63]. Klinik öykü alınırken, bireysel veya ailesel hematolojik malignite öyküsü, radyasyon ve kemoterapi maruziyeti, immünsüpresif tedavi kullanımı, organ nakli geçmişi ve eşlik eden hastalıklar dikkatlice sorgulanmalıdır

[64–71]. Ayrıca, belirli enfeksiyon etkenleri ile pestisit ve dioksin gibi kimyasal maddelere maruz kalma da değerlendirilmelidir [71–74]. Kronik inflamasyon veya yara dokuları da nadir olmakla birlikte lenfoma gelişiminde rol oynayabilir [75, 76].

Otoimmün hastalıklar, immün yetmezlikler, mikst kriyoglobulinemi, multisentrik Castleman hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi durumlar NHL ile ilişkilendirilmiştir [77–80]. Özellikle agresif NHL alt tipleri, sıkça nedeni bilinmeyen ateşin altında yatan etkenler arasında yer alır [81].

Fizik muayene kapsamlı olmalı ve Waldeyer halkası ile birlikte servikal, supraklavikular, aksiller, inguinal, femoral, epitrokleal, popliteal, oksipital ve preauriküler lenf nodları sistematik biçimde değerlendirilmelidir. Karaciğer, dalak, mezenterik ve retroperitoneal lenf nodlarının palpasyonu da unutulmamalıdır [52]. Ciltteki şüpheli alanlar dikkatlice incelenmeli ve gerekirse biyopsi yapılmalıdır. Testiküler lenfomalar, özellikle 60 yaş üzeri erkeklerde testisin en sık görülen malignitesi olabilir [82].

Kemik tutulumu genellikle yaygın hastalık formunda ortaya çıkmakla birlikte bazen tek lezyonla da başlayabilir ve hastalığın ileri evrelerinde gözlenebilir [83]. Primer santral sinir sistemi (SSS) lenfoması ise tüm NHL vakalarının %1'ini oluşturmaktadır [84]. NHL hastalarının yaklaşık %2–14'ünde renal tutulum mevcuttur, ancak böbrek yetmezliği nadiren tanı anında görülür [85].

Tanının doğruluğu açısından yeterli biyopsi materyali elde edilmesi büyük önem taşır; böylece hem tanı hem de hastalık sınıflaması tek işlemle yapılabilir [86–89]. Tanı için sıklıkla eksizyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilir. Ancak bazı NHL alt tiplerinde belirgin lenfadenopati olmayabilir; bu durumlarda farklı dokuların incelenmesi gerekir. Kemik iliği biyopsisi yalnızca seçilmiş vakalarda gerekli olup, çoğu durumda PET-BT ile kemik iliği tutulumu gösterilebilir. Yine de bazı alt tiplerde PET-BT ile bu tutulumun ekarte edilmesi mümkün olmayabilir [90, 91].

Nörolojik semptomlar taşıyan ya da bazı spesifik alt tipleri taşıyan hastalarda SSS tutulumu mutlaka araştırılmalıdır. Bu tür durumlarda manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) ve lomber ponksiyon gibi yöntemlerle semptomdan bağımsız tarama yapılması önerilir [92–95].

## 2.6. EKSTRANODAL LENFOMALAR

NHL'ların yaklaşık üçte biri lenf nodu dışındaki dokulardan gelişmekte olup bu olgular ektranodal lenfoma olarak adlandırılır [96]. Ektranodal lenfoma kavramı ilk kez 1961 yılında Dawson tarafından tanımlanmıştır [97]. İlk gözlemler bu lenfomaların yalnızca mukozal lenfoid dokulardan kaynaklandığını öne sürse de, immünohistokimyasal tekniklerin gelişimi ile birlikte DBBHL ve diğer bazı alt tiplerin de ektranodal yerleşim gösterebileceği anlaşılmıştır [98].

Bu kavram, özellikle nodal ve ektranodal tutulumu birlikte gösteren olgularda tanısız karmaşaya neden olmaktadır. Geçmişte bu klinik antiteleri sınıflandırmak amacıyla çeşitli kriterler önerilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kabul görenlerden biri olan Dawson kriterlerine göre; fizik muayenede yüzeysel lenf nodlarının palpe edilememesi, akciğer grafisinde mediastinal lenfadenopati saptanmaması, baskın lezyonun ektranodal bölgede bulunması, varsa lenf nodu tutulumunun lezyona komşu olması ve tam kan sayımında lökosit değerlerinin normal sınırlar içinde olması gerekmektedir [99].

Ektranodal NHL'ler sıklıkla gastrointestinal sistemden köken almakla birlikte, baş-boyun, deri, santral sinir sistemi, kemik, testis, tiroid, meme, orbita, nadiren de adrenal bez, pankreas ve genitouriner sistem gibi çok çeşitli anatomik lokalizasyonlardan gelişebilir [99]. Ancak bu başlık altında değerlendirilen organlar konusunda literatürde farklı görüşler mevcuttur. Örneğin, dalak, tonsil, Waldeyer halkası ve kemik iliği gibi lenfoid dokuların ektranodal mı yoksa nodal mı kabul edilmesi gerektiği hâlâ tartışmalıdır. Ann-Arbor evreleme sistemine göre tonsil ve Waldeyer halkası lenfatik bölgeler olarak tanımlansa da, bazı kaynaklar bu bölgeleri ektranodal olarak sınıflandırmaktadır [100].

Dalak ve kemik iliği bazı çalışmalarda nodal yapılar arasında kabul edilse de, Waldeyer halkası için bu durum daha fazla tartışmaya neden olmaktadır [97, 100, 101]. Literatürde Bacon, Temmim, Sakallı, Economopoulos, Uncu, Özgür ve arkadaşlarının çalışmaları Waldeyer halkasına ait yapıları (tonsil, nazofarenks, dil kökü) ekstranodal olarak değerlendirmiştir [102–106].

Primer ekstranodal lenfoma tanımı henüz netlik kazanmadığı için, yapılan çalışmalarda bildirilen oranlar nodal lenfomalara kıyasla daha geniş bir dağılım göstermektedir. Özellikle evre III ve IV hastalıkların primer ekstranodal olarak değerlendirilmesi tartışmalı olabilir, zira bu olgularda sekonder ekstranodal yayılım söz konusu olabilmektedir [100]. Hem nodal hem de ekstranodal tutulumu olan hastalarda primer ekstranodal tanımı yapmak kafa karıştırıcı olabilir. Bazı çalışmalarda yalnızca lokalize hastalığı olan vakalar değerlendirilmişken, bu durum ekstranodal lenfomaların yayılma potansiyelini yansıtmadığı için eksik sonuçlar doğurabilir. Öte yandan, tanım için daha geniş kriterlerin kullanıldığı çalışmalarda ise nodal kaynaklı dissemine hastalıklar yanlışlıkla ekstranodal olarak sınıflandırılabilir.

Tanım ne şekilde yapılırsa yapılsın, metodolojik önyargıların kaçınılmaz olduğu bir gerçektir. Krol ve arkadaşlarının çalışmasında, kullanılan kriterlere göre ekstranodal lenfoma sıklığının %20 ile %34 arasında değişebildiği bildirilmiştir [107].

Son dönemlerde, klinik olarak baskın lezyonun ekstranodal lokalizasyonda olduğu ve nodal tutulumun ya hiç olmadığı ya da minimal düzeyde bulunduğu vakaların ekstranodal kabul edilmesi daha yaygın hale gelmiştir. Bununla birlikte, primer ekstranodal lenfomaların evrelendirilmesi konusunda halen fikir birliği bulunmamaktadır. Günümüzde Ann-Arbor evreleme sistemi bu konuda en yaygın kullanılan yöntem olsa da, organ-spesifik ekstranodal lenfomaların evrelendirilmesine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [100].

**Tablo 5.** Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması)

Evre	Tutulum	Ekstra nodal E tutulum
Erken evre		
1	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon
2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulumlu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
2 kitlesel*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla evre 2 hastalığı	Uygulanmaz
İleri evre		
3	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanmaz
4	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanmaz

Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumlu olan lenfomalar için pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi ile olmayan lenfomalar için ise bilgisayarlı tomografi ile belirlenir. Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir. Evre II kitlesel\*: İleri evre hastalık sınırı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilsede histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.

### 2.6.1. SSS Lenfomaları

Primer santral sinir sistemi diffüz büyük B hücreli lenfoması, kan-beyin bariyerinin arkasında, bağışıklık açısından ayrıcalıklı bir bölgede gelişen nadir bir ektranodal DBBHL alt tipidir. Beyin, omurilik, leptomeninksler ve gözleri içeren bu tutulum şekli, yaş ve immünsüpresyon durumu ile yakından ilişkilidir [177,178]. Tüm primer santral sinir sistemi lenfomalarının %90–95'ini, ektranodal DBBHL'lerin %4–6'sını ve intrakraniyal tümörlerin ise yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır [141]. Yeni tanı almış olgularda yüksek doz metotreksat tedavisi ilk basamakta standart kabul edilmekte, ardından uygun bir konsolidasyon tedavisi önerilmektedir [157]. Bu lenfomanın, yüksek doz metotreksat temelli kemoterapiye otolog kök hücre nakli veya tüm beyin radyoterapisi eklenmesiyle küratif biçimde tedavi edilebildiği gösterilmiştir. Ancak, tüm beyin radyoterapisinin nörotoksik etkileri göz önünde bulundurularak, tiyotepa içeren hazırlık rejimiyle otolog transplantasyon tercih edilmektedir [158].

### 2.6.2. Kraniofasial Bölgeler

Paranasal sinüsler, orbit, oral kavite, maksillofasial bölge (örneğin Waldeyer halkası) ve tükürük bezleri gibi primer kraniofasial yerleşimli DBBHL olguları oldukça nadir görülmekte olup, bu anatomik lokalizasyonlara özgü biyolojik davranışlar hâlâ yeterince aydınlatılamamıştır [179]. Mevcut veriler, primer paranasal ve oral bölge DBBHL'lerinin non-GCB daha yüksek oranda taşıdığını ortaya koymaktadır [143,144]. Bu bölgelerde yerleşen DBBHL'lerin tarihsel olarak santral sinir sistemi (SSS) nüks riski taşıdığı düşünülse de, rituksimab dönemi sonrası yapılan çalışmalarda bu riskin beklenenden daha düşük olduğu gösterilmiştir [142,180,181]. Bununla birlikte, kraniofasial alanların SSS nüksü görülen olgularda sıklıkla tutulduğu da rapor edilmiştir [181]. İlginç bir şekilde, primer Waldeyer halkası DBBHL'sinde GCB baskın olarak saptanmış ve BCL2 gen yeniden düzenleme oranı düşük bulunmuştur [182]. Bu lenfoma tipi, klinik seyir açısından primer nodal DBBHL ile benzerlik göstermekte ve tedavi yaklaşımları da bu paralellik doğrultusunda yürütülmektedir [183,184].

### 2.6.3. Testis

Primer testis diffüz büyük B hücreli lenfoması (T-DBBHL), testiküler lenfomaların en yaygın formunu oluşturarak tüm testis lenfomalarının yaklaşık %75–90'ını temsil etmektedir [162,185]. Özellikle ileri yaş erkeklerde görülen en sık testiküler tümör olan T-DBBHL, tüm non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %1–2'sini ve tüm testiküler tümörlerin %5'ini oluşturmaktadır [140,159,160,161,162]. Günümüzde T-DBBHL tedavisinde öncelikle antrasiklin temelli kemoterapi rejimleri ile rituksimab uygulaması önerilmektedir. Bu tedavi stratejileri, hem prospektif Faz II klinik çalışmalarda hem de retrospektif hasta serilerinde sağkalımı artırdığı gösterilmiştir [139]. Ancak yüksek nüks oranı göz önüne alındığında, tedavide sadece tam remisyon sağlanması değil, aynı zamanda karşı testiste ve SSS'de ortaya çıkabilecek nükslerin önlenmesi de büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle, karşı testise yönelik cerrahi eksizyon veya radyoterapi uygulaması, bu bölgede gelişebilecek olası nükslerin engellenmesinde etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir [175,186,187,188,189].

#### 2.6.4. Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal lenfomalar, tüm gastrointestinal sistem malignitelerinin yalnızca %1–4'ünü oluştursa da, bu sistem, hem Asya ülkelerinde hem de Batı toplumlarında ektranodal DBBHL'rin en sık yerleşim bölgesidir ve bu oran %30–40'a kadar çıkabilmektedir [163,164]. Gastrointestinal sistem lenfomalarının yaklaşık %60'ı DBBHL alt tipindedir. Sıklıkla tutulan bölgeler arasında mide, ince bağırsak, kolon, ileum, çekum ve rektum yer almaktadır. Mide yerleşimli DBBHL en sık görülen form iken, özofagus, hepatobilier sistem ve pankreas yerleşimli lenfomalar son derece nadir rastlanmaktadır [145,146]. Mide yerleşimli DBBHL, diğer ektranodal DBBHL türlerine kıyasla daha iyi bir prognoz sergilemekte olup, prognozu mukozaya ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi düşük dereceli lenfomalardan bile daha kötü değildir [165,166]. Gastrointestinal sistem DBBHL'sinde standart tedavi yaklaşımı, R-CHOP rejimiyle temsil edilen antrasiklin bazlı immünokemoterapidir [147,148,190]. Bununla birlikte, özellikle mide yerleşimli olgularda, konvansiyonel kemoterapiye ek olarak *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinin de etkin sonuçlar sağlayabileceği belirtilmiştir [191,192].

#### 2.6.5. Meme

Primer meme lenfoması (PBL), oldukça nadir görülmekte olup, tüm meme tümörlerinin yalnızca %0.5'ini, ektranodal lenfomaların %3'ünden azını ve tüm non-Hodgkin lenfomaların (NHL) ise yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır [149,156,167]. Primer meme yerleşimli DBBHL, PBL'nin en sık rastlanan histolojik alt tipidir ve meme lenfomalarının büyük bir kısmını sekonder olgular oluşturmaktadır olup, primer olgular daha düşük sıklıktadır [168,169]. PBL'nin klinik yönetiminde cerrahi uygulamalar sınırlı kalmakta, esas tedavi yaklaşımını kemoterapi ve radyoterapi protokolleri oluşturmaktadır. Cerrahinin prognostik katkısı bulunmadığı gibi, genellikle tanısal amaçla sınırlı bir rol üstlenmektedir.

### **2.6.6. Tiroid Bezi**

Primer tiroid lenfoması (PTL), tüm tiroid malignitelerinin %1–5'ini, ektranodal DBBHL'lerin %1–2'sini oluşturmakta olup, PTL olgularının yaklaşık yarısı DBBHL alt tipindedir [150,193,194,195]. PTL gelişimi ile Hashimoto tiroiditi arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir [176,196,197,198]. Diğer ektranodal DBBHL formlarıyla karşılaştırıldığında, PTL genellikle erken evrede tanı almakta olup, hastaların çoğu Ann Arbor evre I veya II'de yer almaktadır. Bu nedenle tiroid yerleşimli DBBHL dahil olmak üzere PTL genel olarak iyi bir prognoza sahiptir. Rituksimab ile kombine modern kemoterapi ve radyoterapi rejimleri, PTL tedavisinde başarılı sonuçlar vermekte olup, günümüzde cerrahi tedavi birincil tercih olmaktan çıkmıştır.

### **2.6.7. Akciğer**

Primer pulmoner diffüz büyük B hücreli lenfoma (PP-DBBHL), oldukça nadir görülen bir lenfoma alt tipi olup, primer akciğer B hücreli lenfomalarının yalnızca küçük bir kısmını oluşturmaktadır. PP-DBBHL, tüm non-Hodgkin lenfomaların %1'inden daha azını ve ektranodal NHL'lerin %3–4'ünü oluşturmaktadır. Bu lenfomaların büyük çoğunluğunu (%70–90) mukozaya bağlı lenfoid doku (MALT) lenfoması alt tipi teşkil etmektedir [151,152]. Primer akciğer yerleşimli olgulardan daha sık olarak sistemik lenfomalarda akciğer tutulumu görülmekte olup, bu hastalık grubunun prognozu genellikle olumsuz seyretmektedir [199]. Bununla birlikte, PP-DBBHL olgularında lokal veya uzak nüks oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi sıklıkla tercih edilen tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır [200,201].

### **2.6.8. Böbrek ve Adrenal Bezler**

DBBHL böbrek ve adrenal bez tutulumu çoğunlukla sekonder niteliktedir. Primer böbrek veya adrenal yerleşimli NHL ise son derece nadir olup, özellikle primer renal DBBHL olguları oldukça seyrekdir [171,172,173]. Primer renal

DBBHL'ye dair yayınlar ise oldukça sınırlıdır ve bu tümörlerin moleküler özellikleri halen net olarak tanımlanmamıştır. Primer ve sekonder renal tutulum ayrımı yapılmaksızın bildirilen klinik verilere göre, böbrek tutulumu olan DBBHL olguları genellikle kötü prognoz taşımakta ve santral sinir sistemi (SSS) nüks oranı yüksek bildirilmektedir [154,174]. Bu olgularda kemoterapiye rituksimab eklenmesinin, SSS nüksünü azaltma konusunda etkili olmadığı gözlemlenmiştir [155,202].

### **2.6.9. Kemik**

DBBHL, primer kemik lenfomasının en sık görülen alt tipidir. Primer kemik lenfoması, tüm malign kemik neoplazmalarının yaklaşık %7'sini ve ektranodal non-Hodgkin lenfomaların %4-5'ini oluşturmaktadır [13,14]. DBBHL'nin kemik tutulumu ise görece sık görülmekte olup, bu durum primer ve sekonder hastalık formlarının bir arada bulunmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, kemik yerleşimli DBBHL'nin moleküler özellikleri ve prognozu farklı açılardan değerlendirilmelidir [203]. Lokalize primer kemik lenfoması, genel olarak iyi prognoza sahip olup santral sinir sistemi (SSS) nüks riski düşüktür. Bu hastalar standart immüno kemoterapiye iyi yanıt vermekte ve konsolidasyon amacıyla uygulanan radyoterapiden belirgin fayda görmektedir [204]. Ancak multifokal primer kemik lenfoması olgularında mortalite oranı ve SSS nüks riski anlamlı derecede artmaktadır [156,202,203,204].

### **2.6.10. Deri**

Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma, klinik olarak genellikle hızlı büyüyen nodüller ve/veya plaklarla karakterize olup, daha çok ileri yaş kadınlarda görülmektedir. Agresif seyri nedeniyle, PC-DBBHL tedavisinde rituksimab ve kemoterapi kombinasyonu birinci basamak yaklaşım olarak önerilmektedir [171,172,173]. Tek odaklı ya da lokalize lezyonlara sahip hastalar radyoterapi gibi lokal yöntemlerle tedavi edilebilirken, çoklu lezyonları bulunan hastalar sistemik DBBHL hastaları gibi değerlendirilerek tedavi edilmektedir [154,174].

### 2.6.11. Kalp

Primer kardiyak lenfoma (PCL), kardiyak tümörler arasında oldukça nadir olup, bu tümörlerin yalnızca %1.3'ünü oluşturur [155,202]. Bu hastalık çoğunlukla olgu sunumlarında bildirilmekte olup, moleküler özelliklerine dair bilgiler oldukça sınırlıdır. Primer kardiyak DBBHL genellikle hızlı ilerleyen bir klinik tablo ile seyretmekte ve kardiyovasküler sistemde ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu durum, tedavi sürecinde karşılaşılan zorlukları beraberinde getirmektedir [203]. Bununla birlikte, mevcut klinik veriler, erken tanı ile kombine edilen etkili bir tedavi yaklaşımının olumlu sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir [204]. PCL tedavisinde konvansiyonel kemoterapinin yanı sıra cerrahi girişimler de yaygın olarak uygulanmakta ve bazı serilerde tatmin edici sonuçlar bildirilmiştir [156,202,203,204]. Ancak, nadir görülmesi nedeniyle bu tümör tipi hakkında standartlaştırılmış bir tedavi algoritması henüz bulunmamaktadır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ**

Çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11/12/24 tarih ve TABED 2-24-718 numaralı karar ile onay almıştır. Onay formu EK-1'de verilmiştir. Araştırma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu esaslarına uygun biçimde gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2. HASTALARIN TOPLANMASI**

Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği tarafından DBBHL tanısı ile takip edilen, komorbiditesi olan ve olmayan, 18 yaş üstü, tedavi almaya engel ikincil malignitesi olmayan hastalar cinsiyet farkı bakılmaksızın uyan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma 2024 Kasım ayına kadar Ankara Şehir Hastanesine başvurmuş DBBHL tanısı almış hastalar, hasta dosyaları ve sistem bilgileri incelenerek gerçekleştirilmiştir.

#### **3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

- 18 yaş üstü olmak
- Kadın veya erkek
- DBBHL tanısı almak

#### **3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ**

- 18 yaş altı olmak
- Gebe olmak veya laktasyon döneminde olmak
- Tanı esnasında farklı bir malignite tanısı almış olmak

### 3.5. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışma tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 2003 Şubat ayından başlayarak 2024 Kasım ayına kadar T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji bölümünde nodal ve ektranodal DBBHL tanısı alan 66 kadın, 95 erkek üzere toplam 161 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, tıbbi öykülerinde tanılı ve geçirilmiş hastalıkları, ilaç kullanımları sistem üzerinde taranarak kaydedildi. Hastaların laboratuvar verilerine otomasyon sistemleri (HICAMP) ve kayıtlı hasta dosyaları üzerinden ulaşılarak yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları, tanı anında B semptom varlığı, hastalık evresi, nodal tutulum, ektranodal tutulum, ektranodal bölge sayısı, ektranodal tutulum bölgeleri, bulky hastalık varlığı, hemogram parametreleri, eritrosit sedimentasyon hızı, LDH, karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin düzeyi, böbrek fonksiyon testleri, immunohistokimyasal özellikleri, % KI67 proliferasyon indeksi, kemoterapi protokolü, tedavi yanıtı, relaps varlığı, tanı anında evre ve CNS-IPI skorlaması, moleküler alt tip (germinal/nongermlinal), OS, PFS, RFS, ölüm nedeni değerleri kaydedildi.

### 3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 24.0 kullanılarak analiz edildi. Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov–Smirnov testi ile denetlendi. Devamlı değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma (SS) veya ortanca ve persentilleri (p) ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi veya Fischer exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında bağımsız değişkenlerde iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin sağkalım süreleriyle ilişkilerini değerlendirmek için Kaplan-Meier analizi yapıldı, log rank değeri kullanıldı. Diğer değişkenlerden bağımsız şekilde sağkalım sürelerini etkileyen değişkenleri saptamak için Cox regresyon analizi yapıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

**Tablo 6.** Hastaların Demografik ve Patolojik Özellikleri (n=161)

	n (%)
Yaş* (yıl)	53.3±16.2
Kadın	66 (41.0)
Erkek	95 (59.0)
ECOG*	1.0 (0.0-1.0)
Komorbidite	68 (43.0)
B Semptomu	103 (64.0)
Bulky Tutulum	42 (26.1)
Ki-67*	80.0 (70.0-90.0)
DBBHL Hücre Orijini	
Germinal merkez	65 (40.9)
Non-germinal merkez	94 (59.1)
R IPI*	2.0 (1.0-3.0)
CNS IPI*	2.0 (1.0-3.0)
NCCN IPI*	3.0 (2.0-4.0)
Evre	
1	10 (6.2)
2	37 (23.0)
3	38 (23.6)
4	76 (47.2)

n: Sayı, \*ortanca (25-75 persentil),

Çalışmaya dahil edilen 161 hastanın ortalama (SD) yaşı 53.3 (16.2) iken %41.0'i (n=66) kadın, %59.0'u (n=95) erkekti. Ortanca (25-75p) ECOG 1.0 (0.0-1.0) olarak görülürken 68 (%43.0) hasta komorbiditeye, 103 (%64.0) hasta B semptomuna sahipti. Hastaların %26.1'nin (n=42) bulky tutulumu vardı. Germinal merkez 65/161 (%40.9), non germinal merkez 94 (%59.1) hasta bulunmaktaydı. Ortanca (25-75p) R-IPI 2.0 (1.0-3.0), ortanca (25-75p) CNS-IPI 2.0 (1.0-3.0) ve ortanca (25-75p) NCCN-IPI 3.0 (2.0-4.0) idi. Evre 1 10 (%6.2), evre 2 37 (%23.0), evre 3 38 (%23.6) ve evre 4 76 (%47.2) hasta saptandı.

**Tablo 7.** Hastalık Tutulumu İle İlgili Özellikler

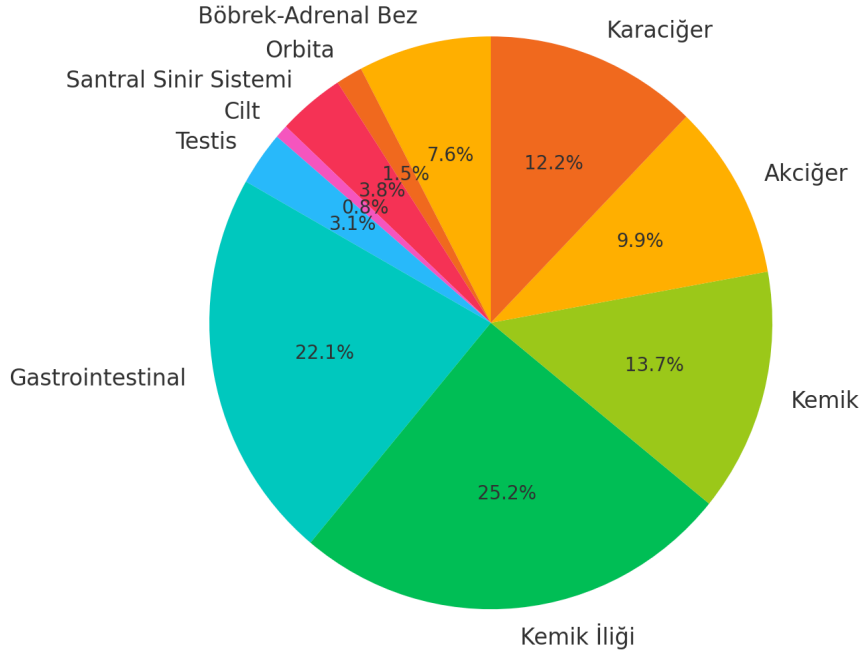
	n (%)
Ekstranodal Tutulum	98 (60.9)
Waldayer Halkası Tutulumu	4 (2.5)
Böbrek-Adrenal Bez Tutulumu	10 (6.2)
Orbita Tutulumu	2 (1.2)
Santral Sinir Sistemi Tutulumu	5 (3.1)
Cilt Tutulumu	1 (0.6)
Testis Tutulumu	4 (2.5)
Gastrointestinal Tutulum	29 (18.0)
Kemik İliği Tutulumu	33 (21.2)
Kemik	18 (11.2)
Akciğer Tutulumu	13 (8.1)
Karaciğer Tutulumu	16 (9.9)

Hastaların %60.9'nin (n=98) ekstranodal, %21.2'sinin (n=33) Kİ, %18.0'inin (n=29) GIS, %11.2'sinin (n=18) kemik %9.9'unun (n=16) karaciğer, %8.1'inin akciğer, %6.2'sinin (n=10) böbrek-adrenal, %3.1'inin (n=5) SSS, %2.5'unun waldeyer halkası (n=4), %2.5'unun testis (n=4), %1.2'sinin (n=2) orbita, %0.6'sinin (n=1) cilt vardı.

**Tablo 8.** Tanıda ekstranodal bölge dağılımları (n=98)

	n (%)
Ekstranodal Tutulum	98 (60.9)
Böbrek-Adrenal Bez Tutulumu	10 (7.6)
Orbita Tutulumu	2 (1.5)
Santral Sinir Sistemi Tutulumu	5 (3.1)
Cilt Tutulumu	1 (0.8)
Testis Tutulumu	4 (2.5)
Gastrointestinal Tutulum	29 (22.1)
Kemik İliği Tutulumu	33 (25.2)
Kemik	18 (17.7)
Akciğer Tutulumu	13 (9.9)
Karaciğer Tutulumu	16 (12.2)

Hastaların %60.9'nin (n=98) ektranodal, %25.2'sinin (n=33) kemik iliği, %22.1'inin (n=29) GIS, %17.7'sinin (n=18) kemik, %12.2'unun (n=16) karaciğer, %9.9'inin akciğer, %7.6'sinin (n=10) böbrek-adrenal, %3.8'inin (n=5) SSS, %3.1'unun testis (n=4), %1.5'sinin (n=2) orbita, %0.8'sinin (n=1) cilt vardı.



**Şekil 1.** Tanıda ektranodal bölge dağılımları

**Tablo 9.** Tanıda ektranodal tutulum sayılarının dağılımları

Ektranodal Tutulum Sayısı	
0-1	127 (78.9)
≥2	34 (21.1)

Ektranodal tutulumu olmayan ve bir ektranodal tutulumu olan 127 (%78.9), 2 ve daha fazla ektranodal tutulumu olan 34 (%21.1) hasta saptandı (Tablo 9).

**Tablo 10.** Laboratuvar Özellikleri

	n (%)
Eritrosit sedimentasyon hızı	43 (56.6)
Laktat Dehidrojenaz Yüksekliği	115 (71.9)
Hbs Antijeni Pozitifliği	7 (6.3)
AntiHbc Total	23 (20.5)
HCV	0
HIV	1 (1.3)
Nötrofil*	5200.0 (3900.0-7235.0)
Lenfosit*	1500.0 (930.0-2050.0)

N: Sayı, \*ortanca (25-75 persentil)

Eski verilerine ulaşılabilen hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 10’da incelendi. Eritrosit sedimentasyon hızı 43 (%56.6), LDH yüksekliği 115 (%71.9), hbs antijeni 7 (%6.3), antihbc total 23 (%20.5), HIV 1 (%1.3) hastada pozitif. Ortanca (25-75p) nötrofil 5200.0 (3900.0-7235.0) ve ortanca (25-75p) lenfosit 1500.0 (930.0-2050.0) idi. Hastaların eski yıllardaki başvuru sonuçlarına ulaşamamıştır.

**Tablo 11.** Tedavi ve Sonuç Özellikleri (N=161)

	n (%)
Kemoterapi Rejimi (n=159)	
R-CHOP	135 (83.9)
R-CVP	12 (7.5)
R-BENDA	6 (3.7)
DA-R-EPOCH	3 (1.9)
R-HyperCVAD	1 (0.6)
R-EPOCH	1 (0.6)
Tedavi Sonu Yanıt	
Tam Yanıt	115 (79.3)
Parsiyel Yanıt	13 (9.0)
Progresyon	12 (8.3)
Stabil	5 (3.4)
Relaps	63 (40.9)
Ölüm	50 (31.1)
Toplam Sağkalım* (yıl)	12.4 (10.7-14.1)
Progresyon Olmadan Sağkalım** (yıl)	5.8 (1.7-9.8)
Relapssız Sağkalım** (yıl)	9.0 (5.6-12.4)

n: Sayı, \*ortalama (%95 Güven Aralığı), \*\*ortanca (%95 Güven Aralığı)

Hastaların tedavi ve sonlanım özellikleri incelendiğinde 159 (%98.8) hastanın KT aldığı görüldü. Tedavi sonu yanıtta ise tam yanıt 115 (%79.3), parsiyel yanıt 13 (%9.0), progresyon 12 (%8.3) ve stabil hastalık 5 (%3.4) hastada vardı. Relaps olan hasta sayısı 63 (%40.9), Ölen hasta sayısı 50'ydi (%31.1). Ortalama toplam sağkalım süresi 12.4 (10.7-14.1) yıl, ortanca progresyon olmadan sağkalım süresi 5.8 (1.7-9.8) yıl ve ortanca relapsız sağkalım süresi 9.0 (5.6-12.4) yıldır.

**Tablo 12.** Nodal ve Ekstranodal Tutulumuna Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (n=161)

	Nodal (n=63, %39.1)	Ekstranodal (n=98, %60.9)	p
Yaş* (yıl)	51.0 (38.5-57.0)	55.0 (44.0-68.0)	<b>0.04</b>
>60	14 (22.2)	38 (38.8)	<b>0.03</b>
Kadın/Erkek Cinsiyet	26 (41.3)/37(58.7)	40 (40.8)/58 (59.2)	0.95
ECOG*	0.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	<b>0.03</b>
Komorbidite	16 (25.8)	52 (54.2)	<b>&lt;0.001</b>
Ki-67* (n=157)	80.0 (80.0-90.0)	80.0 (70.0-90.0)	<b>0.02</b>
Hücre Orijini			0.36
Germinal merkez	23 (36.5)	42 (43.8)	
Non-germinal merkez	40 (63.5)	54 (56.3)	
R IPI*	2.0 (1.0-2.0)	3.0 (2.0-3.0)	<b>&lt;0.001</b>
CNS IPI*	2.0 (1.0-2.0)	3.0 (2.0-4.0)	<b>&lt;0.001</b>
NCCN IPI*	3.0 (2.0-3.0)	4.0 (3.0-5.0)	<b>&lt;0.001</b>
Evre			<b>0.007</b>
1-2	26 (41.3)	21 (21.4)	
3-4	37 (58.7)	77 (78.6)	
B Semptomu	40 (63.5)	63 (64.3)	0.92
Laboratuvar			
Eritrosit sedimentasyon hızı	8 (33.3)	35 (67.3)	<b>0.005</b>
Laktat Dehidrojenaz Yüksekliği	45 (72.6)	70 (71.4)	0.88
AntiHbc Total Pozitifliği (n=112)	9 (23.1)	14 (19.2)	0.63
Nötrofil* (n=160)	5270.0 (4200.0-7500.0)	5160.0 (3850.0-7140.0)	0.39
Lenfosit* (n=160)	1770.0 (1320.0-2300.0)	1315.0 (900.0-1900.0)	<b>0.03</b>

**Tablo 12. (Devamı)** Nodal ve Ekstranodal Tutulumuna Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (n=161)

	Nodal (n=63, %39.1)	Ekstranodal (n=98, %60.9)	p
Bulky Tutulum	14 (22.2)	28 (28.6)	0.37
Tedavi Sonu Yanıt (n=145)			0.37
Tam Yanıt	50 (84.7)	65 (75.6)	
Parsiyel Yanıt	5 (8.5)	8 (9.3)	
Progresyon	2 (3.4)	10 (11.6)	
Stabil	2 (3.4)	3 (3.5)	
Relaps/Refrakte Hastalık (n=157)	7 (11.1)	10 (10.6)	0.93
Relaps (n=154)	25 (40.3)	38 (41.3)	0.90
Relaps Sonrası Tedavi (n=62)			0.17
1 basamak	22 (84.6)	25 (69.4)	
1'den fazla basamak	4 (15.4)	11 (30.6)	
Ölüm	18 (28.6)	32 (32.7)	0.59

N: Sayı, \*ortanca (25-75 persentil))

Nodal ve ekstranodal tutulumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması sonucunda ekstranodal tutulumu olan grupta yaş (p=0.04), ECOG (p=0.003), komorbidite oranı (p<0.001), R-IPI (p<0.001), CNS-IPI (p<0.001), NCCN-IPI (p<0.001), evre 3-4 oranı (p=0.007), Eritrosit sedimentasyon hızı oranı (p=0.005) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken lenfosit (p=0.03) oranı ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (Tablo 12).

**Tablo 13.** Otolog Kit Sonrası Yanıtların dağılımı

	Nodal (n=63, %39.1)	Ekstranodal (n=98, %60.9)	
Otolog KİT	19 (30.2)	20 (20.4)	0.16
Otolog KİT Sonrası Yanıt			0.74
Tam Yanıt	14 (73.7)	17 (75.0)	
Parsiyel Yanıt	1 (5.3)	0	
Progresyon	3 (15.8)	2 (10.0)	
Stabil	1 (5.3)	1 (5.0)	

Otolog kit sonrası yanıtlar Tablo 13'te incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptanmadı. Otolog KİT yapılan hasta sayısı ise 39'du (%24.2). Otolog KİT sonrası relaps olan hasta sayısı 7'ydi (%17.9).

**Tablo 14.** 2020 Öncesi ve 2020 Sonrasında DBBHL Dağılımı (n=161)

	2020 Öncesi (n=97, %60.2)	2020 ve Sonrası (n=64, %39.8)	p
Nodal vs Ekstranodal			0.50
Nodal	40 (41.2)	23 (35.9)	
Ekstranodal	57 (58.8)	41 (64.1)	
Primer Ekstranodal vs Nodal			0.50
Primer Ekstranodal	11 (21.6)	9 (28.1)	
Nodal	40 (78.4)	23 (71.9)	

n: Sayı

2020 öncesi, 2020 ve sonrasında tanı almaya göre nodal tutulum durumu Tablo 14’te incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptanmadı.

**Tablo 15.** Relaps Varlığına Göre Ekstranodal Tutulan Bölge Sayısı (n=154)

	Yok (n=91, %59.1)	Var (n=63, %40.9)	p
Ekstranodal Tutulan Bölge Sayısı			0.91
0-1	73 (80.2)	51 (81.0)	
≥2	18 (19.8)	12 (19.0)	

n: Sayı

Relaps varlığına göre ekstranodal tutulan bölge sayısı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo 16.** Nodal ve Primer Ekstranodal DBBHL Hücre Orijini (n=83)

	Nodal (n=63, %75.9)	Primer Ekstranodal (n=20, %24.1)	P
			0.28
Germinal merkez	23 (36.5)	10 (50.0)	
Nongerminal merkez	40 (63.5)	10 (50.0)	

n: Sayı

Nodal ve primer ekstranodal tutulum varlığına göre hücre orijini karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

**Tablo 17.** Primer Ekstranodal DBBHL Hücre Orijini (n=159)

	Yok (n=139, %87.4)	Var (n=20, %12.6)	p
			0.38
Germinal merkez	55 (39.6)	10 (50.0)	
Non germinal merkez	84 (60.4)	10 (50.0)	

n: Sayı

Primer ekstranodal tutulum varlığına göre hücre orijini karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

**Tablo 18.** Sağkalım Süreleri ile Değişkenlerin İlişkisi

	OS		PFS		RFS	
	Süre (ortalama, %95 Güven Aralığı)	p	Süre (ortalama, %95 Güven Aralığı)	p	Süre (ortalama, %95 Güven Aralığı)	p
Yaş		<b>0.03</b>		0.70		0.43
≤60	13.1 (11.1-15.0)		8.9 (6.6-11.2)		9.7 (7.2-8.1)	
>60	8.4 (6.3-10.4)		6.0 (4.3-7.6)		6.2 (4.6-7.7)	
Cinsiyet		0.69		0.68		0.87
Erkek	12.4 (10.2-14.6)		6.1 (5.1-7.1)		6.6 (5.4-7.7)	
Kadın	12.1 (9.5-14.6)		9.5 (6.6-12.3)		9.8 (6.7-12.8)	
Komorbidite		<b>0.04</b>		0.67		0.64
Yok	13.7 (11.6-15.7)		8.9 (6.3-11.4)		9.4 (6.7-12.1)	
Var	8.1 (6.3-9.9)		5.7 (4.4-7.1)		6.3 (4.7-8.0)	
Evre		<b>0.02</b>		<b>0.008</b>		0.09
1-2	14.0 (11.4-16.6)		11.3 (8.4-14.2)		11.2 (8.2-14.2)	
3-4	11.5 (9.5-13.5)		7.7 (4.4-11.0)		8.5 (4.4-12.6)	
B semptomu		0.32		0.23		0.25
Yok	12.0 (9.1-14.9)		8.5 (5.1-11.9)		9.8 (6.2-13.3)	
Var	12.1 (10.0-14.1)		9.1 (6.8-11.5)		9.9 (7.2-12.6)	
ECOG		<b>&lt;0.001</b>		0.20		0.91
0-1	13.4 (11.5-15.2)		9.3 (7.0-11.5)		10.0 (7.6-12.4)	
>1	4.5 (2.8-6.2)		4.3 (2.7-5.9)		4.9 (3.2-6.6)	

**Tablo 18. (Devamı) Sağkalım Süreleri ile Değişkenlerin İlişkisi**

	OS		PFS		RFS	
	Süre (ortalama, %95 Güven Aralığı)	p	Süre (ortalama, %95 Güven Aralığı)	p	Süre (ortalama, %95 Güven Aralığı)	p
Hücre Orijini		<b>0.04</b>		<b>0.009</b>		0.12
Germinal merkez	13.8 (11.2-16.3)		11.0 (7.8-14.2)		11.5 (8.3-14.7)	
Non Germinal merkez	11.2 (9.0-13.3)		5.2 (4.1-6.3)		5.7 (4.4-6.9)	
LDH		<b>0.01</b>		<b>0.03</b>		0.19
Normal	15.5 (12.3-18.6)		10.2 (6.3-14.0)		10.3 (6.6-14.1)	
Yüksek	11.1 (9.1-13.0)		5.8 (4.8-6.8)		6.2 (5.0-7.3)	
Nodal		0.20		0.37		0.38
Nodal	13.0 (10.5-15.6)		9.6 (6.6-12.7)		10.2 (6.8-13.6)	
Ekstranodal	11.4 (9.4-13.4)		8.3 (5.6-11.0)		9.4 (6.6-12.3)	
Primer Ekstranodal		<b>0.045</b>		0.06		0.11
Yok	11.6 (9.8-13.5)		8.3 (6.0-10.5)		8.9 (6.3-11.5)	
Var	16.6 (14.1-19.3)		14.3 (10.6-18.0)		14.8 (11.2-18.4)	
Primer Ekstranodal vs Nodal		0.16		0.18		0.29
Nodal	13.0 (10.5-15.6)		9.6 (6.6-12.7)		10.2 (6.8-13.6)	
Primer Ekstranodal	16.6 (13.8-19.3)		14.3 (10.6-18.0)		14.8 (11.2-18.4)	
Ekstranodal Tutulan Bölge Sayısı		0.16		0.80		0.63
0-1	12.8 (10.9-14.7)		8.9 (6.7-11.2)		9.6 (7.2-12.0)	
≥2	6.3 (4.8-7.8)		5.7 (4.0-7.5)		6.6 (4.8-8.4)	
Böbrek-Adrenal		<b>0.001</b>		0.15		0.12
Yok	12.7 (10.9-14.4)		9.2 (7.0-11.4)		10.1 (7.7-12.4)	
Var	2.4 (0.9-3.9)		1.6 (0.5-2.7)		0.8 (0.8-0.8)	
Gastrointestinal		0.50		0.12		0.34
Yok	12.1 (10.2-14.0)		8.0 (5.6-10.4)		8.7 (5.8-11.5)	
Var	13.1 (9.5-16.6)		12.4 (8.5-16.2)		12.5 (8.6-16.5)	
Kemik		0.33		0.23		0.19
Yok	12.9 (10.9-14.9)		10.0 (7.7-12.3)		10.8 (8.2-13.4)	
Var	10.0 (7.6-12.4)		5.5 (4.1-7.0)		5.5 (3.9-7.2)	

**Tablo 18. (Devamı) Sağkalım Süreleri ile Değişkenlerin İlişkisi**

Kemik İliği		0.65		0.13		0.11
Yok	12.7 (10.7-14.6)		10.0 (7.7-12.3)		10.9 (8.4-13.4)	
Var	10.4 (7.7-13.1)		5.2 (3.6-6.9)		5.2 (3.3-7.0)	
Akciğer		<b>0.01</b>		<b>&lt;0.001</b>		<b>0.01</b>
Yok	12.9 (11.1-14.7)		9.7 (7.4-12.0)		10.3 (7.9-12.7)	
Var	6.0 (2.7-9.3)		1.5 (0.8-2.2)		1.5 (0.8-2.1)	
Karaciğer		0.64		0.45		0.86
Yok	12.3 (10.5-14.1)		9.0 (6.8-11.1)		9.9 (7.5-12.3)	
Var	7.6 (5.7-9.5)		5.7 (3.8-7.6)		5.5 (3.6-7.5)	
Bulky		0.82		0.16		0.07
Yok	12.2 (10.3-14.1)		8.8 (6.5-11.0)		9.6 (7.1-12.0)	
Var	10.8 (8.2-13.5)		7.4 (5.8-8.9)		8.0 (6.5-9.4)	

Toplam sağkalım ile değişkenlerin ilişkileri incelendiğinde 60 yaş üstünde (p=0.03), komorbiditesi olanlarda (p=0.04), evresi 3-4 olanlarda (p=0.02), ECOG 1'den büyük olanlarda (p<0.001), non germinal merkez olanlarda (p=0.04), LDH yüksekliği olanlarda (p=0.01), primer ektranodal tutulumu olmayanlarda (p=0.045), böbrek-adrenal tutulum olanlarda (p=0.001) ve akciğer tutulumu olanlarda (p=0.01) OS'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü. Progresyon olmadan sağkalım ile değişkenlerin ilişkileri incelendiğinde evre 3-4 olanlarda (p=0.008), non germinal merkez olanlarda (p=0.009), LDH yüksekliği olanlarda (p=0.03) ve akciğer tutulumu olanlarda (p<0.001) PFS'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü. RFS ile değişkenlerin ilişkileri incelendiğinde sadece akciğer tutulumu olanlarda relapssız sürenin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü (p=0.01) (Tablo 18).

**Tablo 19. OS'yi Etkileyen Değişkenlerin Cox Regresyon Analizi**

	Hazard Oranı	%95 Güven Aralığı	P
Yaş >60 yıl	1.06	0.49-2.30	0.89
Komorbidite	1.40	0.70-2.79	0.34
Evre 3-4	1.10	0.48-2.52	0.83
ECOG>1	2.60	1.19-5.71	<b>0.02</b>
Non germinal merkez	1.23	0.64-2.37	0.54
LDH yüksekliği	1.42	0.57-3.50	0.45
Böbrek-Adrenal Tutulumu	4.02	1.35-11.95	<b>0.01</b>
Akciğer Tutulumu	1.82	0.77-4.29	0.17

Toplam sağkalımı etkileyen değişkenlerin Cox regresyon analizi sonucunda ECOG'un 1'den büyük olması (HR:2.60, %95 GA 1.19-5.71, p=0.02) ve böbrek-adrenal tutulumu (HR:4.02, %95 GA 1.35-11.95, p=0.01) diğer değişkenlerden bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı şekilde OS'yi kısaltmaktaydı (Tablo 19).

**Tablo 20.** PFS'yi Etkileyen Değişkenlerin Cox Regresyon Analizi

	Hazard Oranı	%95 Güven Aralığı	P
Evre 3-4	1.75	0.89-3.41	0.10
Non germinal merkez	1.94	1.12-3.36	<b>0.02</b>
LDH yüksekliği	1.23	0.63-2.40	0.55
Akciğer Tutulumu	3.69	1.79-7.59	<b>&lt;0.001</b>

Progresyon olmadan sağkalımı etkileyen değişkenlerin Cox regresyon analizi sonucunda non germinal merkez olması (HR:1.94, %95 GA 1.12-3.36, p=0.02) ve akciğer tutulumu (HR:3.69, %95 GA 1.79-7.59, p<0.001) diğer değişkenlerden bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı şekilde progresyon olmadan sağkalım süresini kısaltmaktaydı (Tablo 20).

**Tablo 21.** Ekstranodal DBBHL Genel Klinik Özelliklerine Göre Üç Yıllık Toplam Sağkalım Analizi

	n (%)	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
		Sağkalım Oranı (%)	P	Hazard Oranı (%95 Güven Aralığı)	p
Yaş			0.10		
≤60	109 (67.7)	70.6			
>60	52 (32.3)	65.4			
Cinsiyet			0.62		
Erkek	95 (59.0)	70.5			
Kadın	66 (41.0)	66.7			
Komorbidite			0.08		
Yok	90 (57.0)	72.2			
Var	68 (43.0)	66.2			

**Tablo 21.** (Devamı) Ekstranodal DBBHL Genel Klinik Özelliklerine Göre Üç Yıllık Toplam Sağkalım Analizi

	n (%)	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
		Sağkalım Oranı (%)	P	Hazard Oranı (%95 Güven Aralığı)	p
Evre			<b>0.047</b>	0.98 (0.43-2.20)	0.95
1-2	47 (29.2)	80.9			
3-4	114 (70.8)	64.0			
B semptomu			0.29		
Yok	58 (36.0)	75.9			
Var	103 (64.0)	65.0			
ECOG			<b>&lt;0.001</b>	2.99 (1.53-5.84)	<b>0.001</b>
0-1	137 (85.1)	74.5			
>1	24 (14.9)	37.5			
Hücre Orijini			<b>0.048</b>	1.27 (0.66-2.42)	0.48
Germinal merkez	65 (40.9)	75.4			
Non germinal merkez	94 (59.1)	63.8			
LDH			<b>0.008</b>	1.62 (0.66-3.96)	0.29
Normal	45 (28.1)	84.4			
Yüksek	115 (71.9)	63.5			
Nodal			0.34		
Nodal	63 (39.1)	71.4			
Ekstranodal	98 (60.9)	67.3			
Primer Ekstranodal			<b>0.04</b>	0.46 (0.11-1.96)	0.29
Yok	141 (87.6)	66.0			
Var	20 (12.4)	90.0			
Primer Ekstranodal vs Nodal			0.13		
Nodal	63 (75.9)	71.4			
Primer Ekstranodal	20 (24.1)	90.0			
Ekstranodal Tutulan Bölge Sayısı			0.26		
0-1	127 (78.9)	70.9			
≥2	34 (21.1)	61.8			

Üç yıllık toplam sağkalım süresi ile değişkenlerin ilişkisi incelendiğinde tek değişkenli analiz sonucunda evre 3-4 ( $p=0.047$ ), ECOG 1'den büyük olanlarda ( $p<0.001$ ), non germinal merkez olanlarda ( $p=0.048$ ), LDH yüksekliği olanlarda ( $p=0.008$ ) toplam sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü (Tablo 21).

**Tablo 22.** Ekstranodal DBBHL Tutulum Bölgelerine Göre Üç Yıllık Toplam Sağkalım Analizi

	n (%)	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
		Sağkalım Oranı (%)	P	Hazard Oranı (%95 Güven Aralığı)	p
Böbrek-Adrenal			<b>0.003</b>	3.44 (1.26-9.43)	<b>0.02</b>
Yok	151 (93.8)	70.2			
Var	10 (6.2)	50.0			
Gastrointestinal			0.44		
Yok	132 (82.0)	67.4			
Var	29 (18.0)	75.9			
Kemik			0.48		
Yok	110 (68.3)	70.9			
Var	51 (31.7)	64.7			
Kemik İliği			0.69		
Yok	123 (78.8)	70.7			
Var	33 (21.2)	60.6			
Akciğer			<b>0.01</b>	2.04 (0.93-4.47)	0.07
Yok	148 (91.9)	71.6			
Var	13 (8.1)	38.5			
Karaciğer			0.49		
Yok	145 (90.1)	68.3			
Var	16 (9.9)	75.0			
Bulky			0.73		
Yok	119 (73.9)	67.2			
Var	42 (26.1)	73.8			

Böbrek-adrenal tutulum olanlarda ( $p=0.003$ ) ve akciğer tutulumu olanlarda ( $p=0.01$ ); çok değişkenli analiz sonucunda ise ECOG'un 1'den büyük olanlarda (HR:2.99, %95 GA 1.53-5.84,  $p=0.001$ ) ve böbrek-adrenal tutulumu olanlarda (HR:3.44, %95 GA 1.26-9.43,  $p=0.02$ ) toplam sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü (Tablo 22).

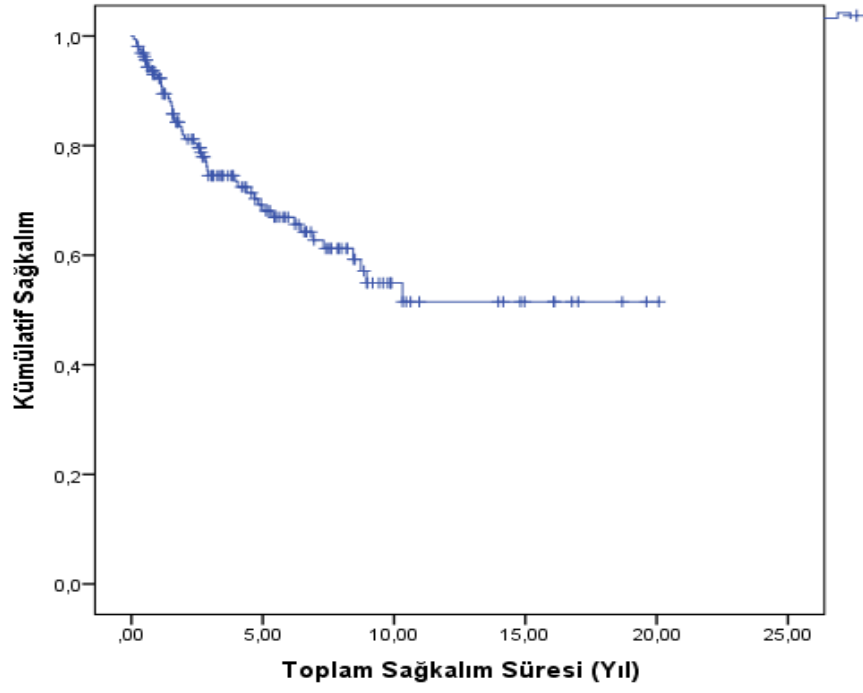
**Tablo 23. Üç Yıllık Progresyon Olmadan Sağkalım Analizi**

	N	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
		Sağkalım Oranı (%)	P	Hazard Oranı (%95 Güven Aralığı)	p
Yaş			0.49		
≤60	106	54.7			
>60	48	68.8			
Cinsiyet			0.75		
Erkek	92	58.7			
Kadın	62	59.7			
Komorbidite			0.91		
Yok	89	55.1			
Var	64	64.1			
Evre			<b>0.01</b>	1.54 (0.79-2.99)	0.20
1-2	45	71.1			
3-4	109	54.1			
B semptomu			0.19		
Yok	56	66.1			
Var	98	55.1			
ECOG			0.28		
0-1	133	52.4			
>1	21	60.2			
DBBHL Hücre Orijini			<b>0.01</b>	1.78 (1.03-3.06)	<b>0.04</b>
Germinal	64	67.2			
Nongerminial	88	52.3			
LDH			<b>0.02</b>	1.37 (0.70-2.69)	0.36
Normal	43	69.8			
Yüksek	110	55.5			
Nodal			0.44		
Nodal	62	59.7			
Ekstranodal	92	58.7			
Primer Ekstranodal			0.06		
Yok	135	56.3			
Var	19	78.9			
Primer Ekstranodal vs Nodal			0.17		
Nodal	62	59.7			
Primer Ekstranodal	19	78.9			
Ekstranodal Tutulan Bölge Sayısı			0.93		
0-1	124	58.9			
≥2	30	60.0			

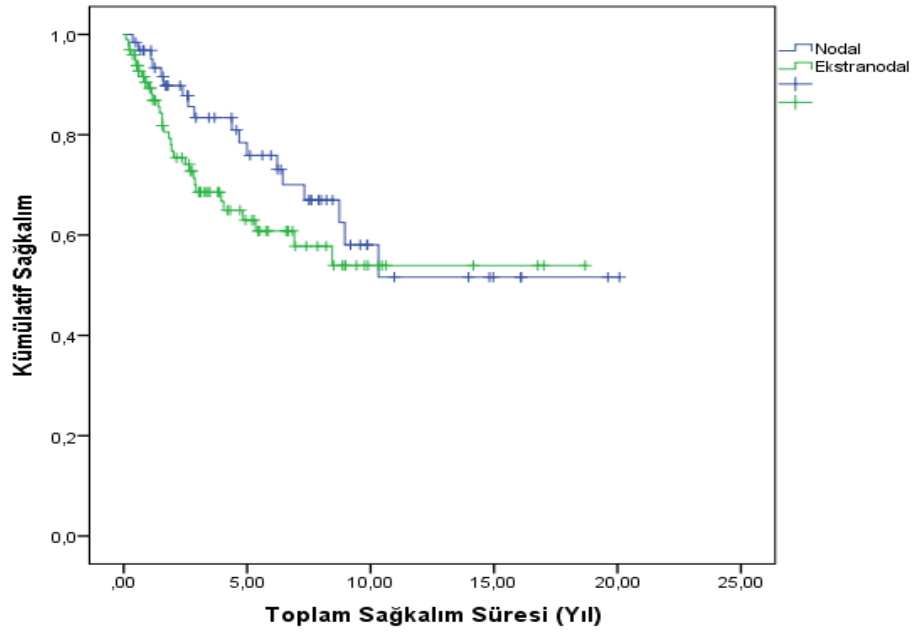
**Tablo 23. (Devamı) Üç Yıllık Progresyon Olmadan Sağkalım Analizi**

	N	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
		Sağkalım Oranı (%)	P	Hazard Oranı (%95 Güven Aralığı)	p
Böbrek-Adrenal			0.23		
Yok	145	58.6			
Var	9	66.7			
Gastrointestinal			0.14		
Yok	128	56.3			
Var	26	73.1			
Kemik			0.30		
Yok	106	61.3			
Var	48	54.2			
Kemik İliği			0.12		
Yok	117	62.4			
Var	33	42.4			
Akciğer			<b>&lt;0.001</b>	3.07 (1.51-6.24)	<b>0.002</b>
Yok	142	62.7			
Var	12	16.7			
Karaciğer			0.34		
Yok	139	58.3			
Var	15	66.7			
Bulky			0.13		
Yok	117	54.7			
Var	37	73.0			
Radyoterapi			0.52		
Yok	128	61.7			
Var	26	46.2			

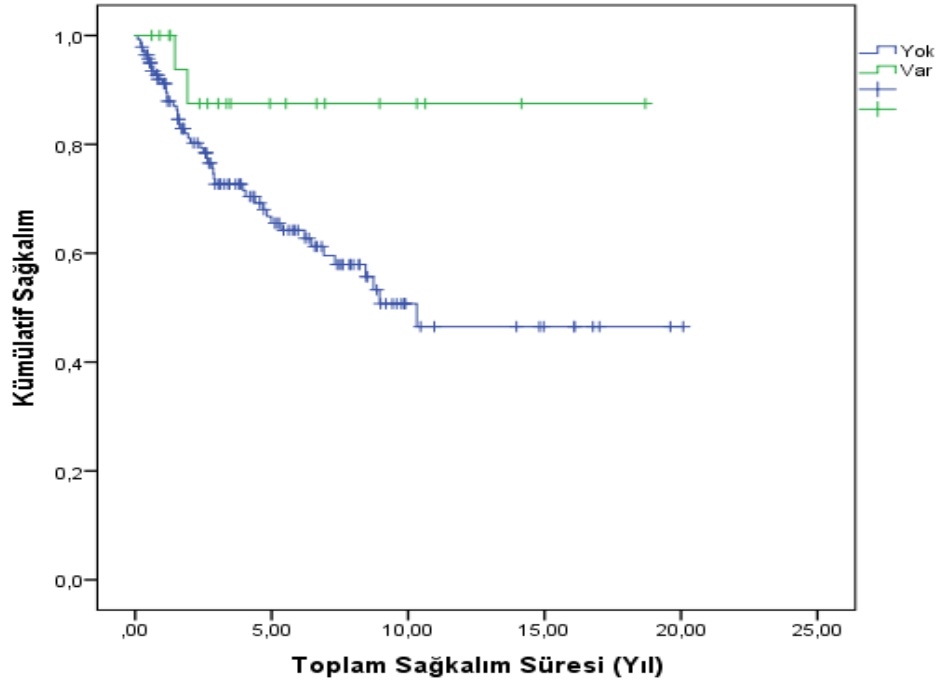
Üç yıllık progresyon olmadan sağkalım ile değişkenlerin ilişkileri incelendiğinde tek değişkenli analizde evresi 3-4 olanlarda ( $p=0.01$ ), non germinal patolojisi olanlarda ( $p=0.01$ ), LDH yüksekliği olanlarda ( $p=0.02$ ) ve akciğer tutulumu olanlarda ( $p<0.001$ ); çok değişkenli analiz sonucunda non germinal patolojisi olanlarda (HR:1.78, %95 GA 1.03-3.06,  $p=0.04$ ) ve akciğer tutulumu olanlarda (HR:3.07, %95 GA 1.51-6.24,  $p=0.002$ ) progresyon olmadan sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü (Tablo 23).



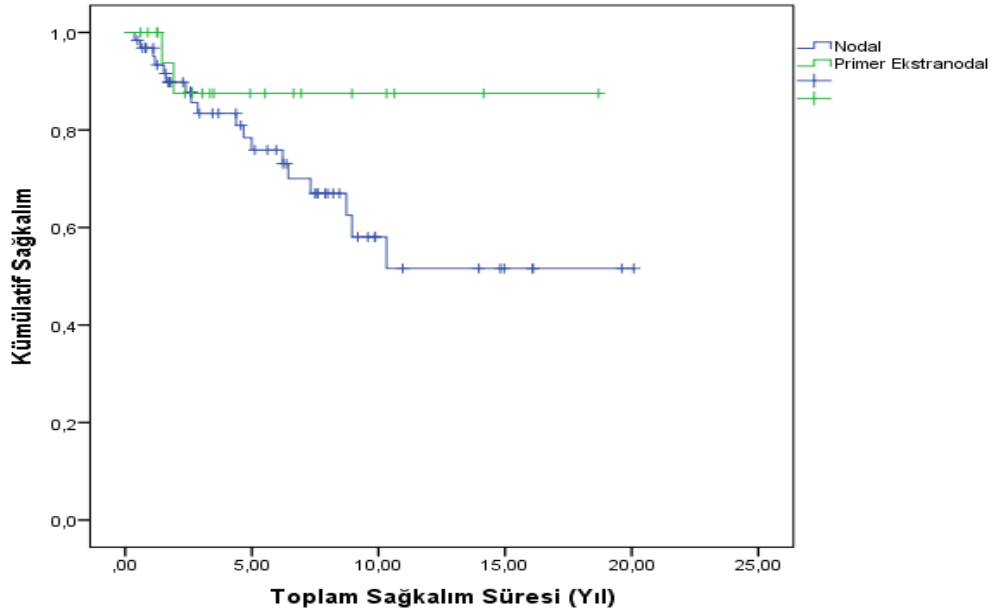
Şekil 2. Tüm Hastalarda Toplam Sağkalım Eğrisi



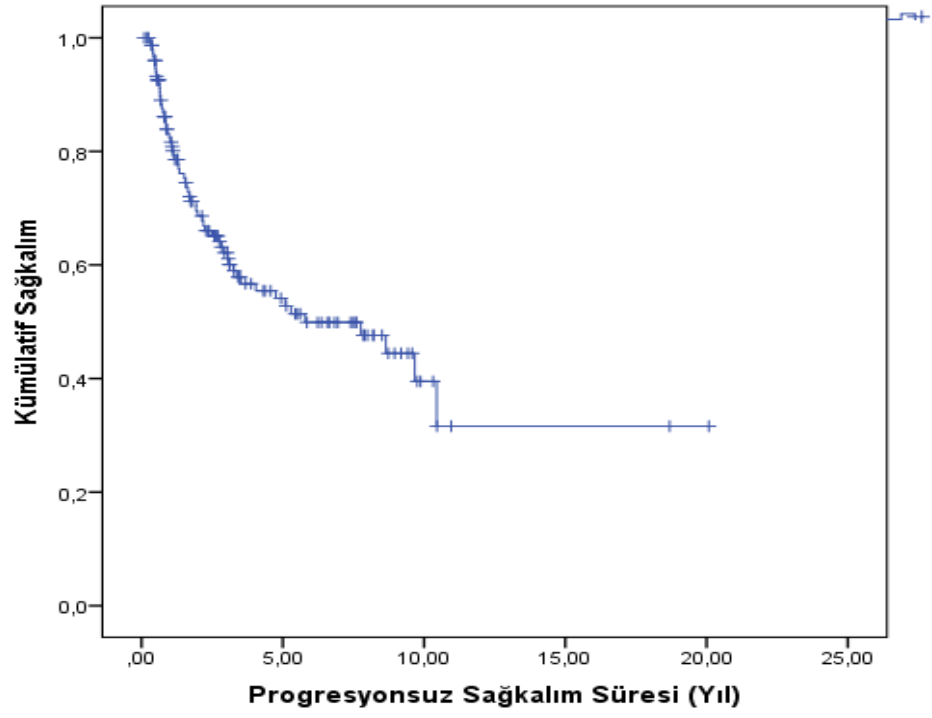
Şekil 3. Nodal Duruma Göre Toplam Sağkalım Eğrisi (Log rank=0.20)



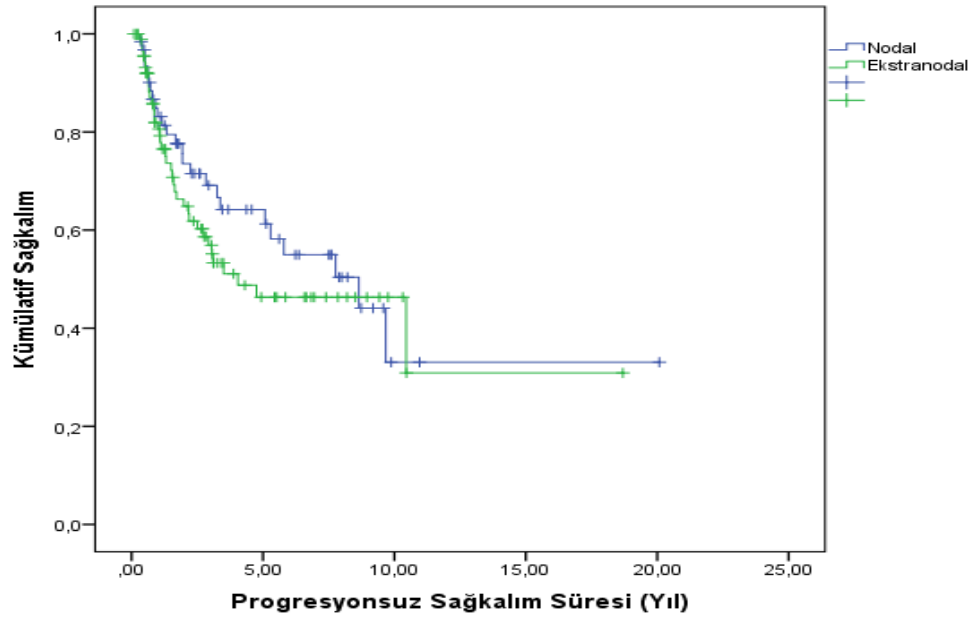
**Şekil 4.** Primer Ekstranodal Tutulum Varlığına Göre Toplam Sağkalım Eğrisi (Log rank=0.045)



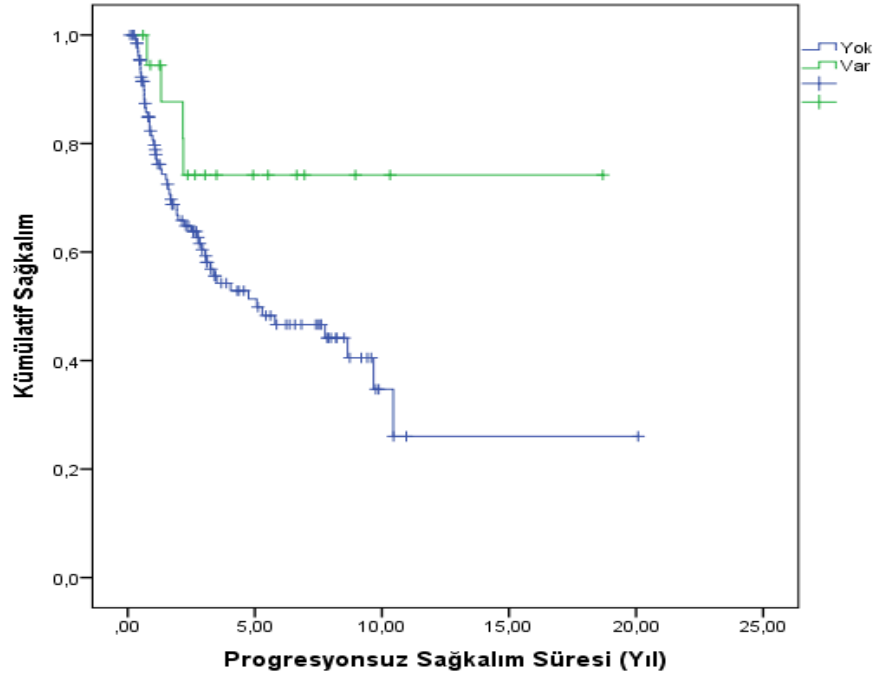
**Şekil 5.** Primer Ekstranodal vs Nodal Tutulum Varlığına Göre Toplam Sağkalım Eğrisi (Log rank=0.16)



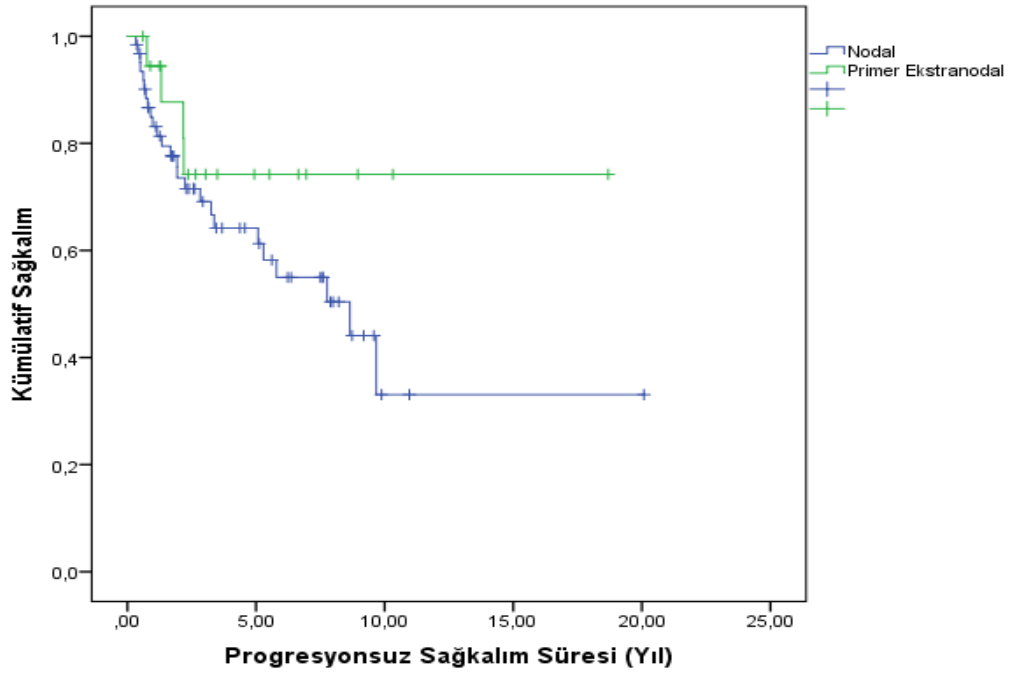
Şekil 6. Tüm Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi



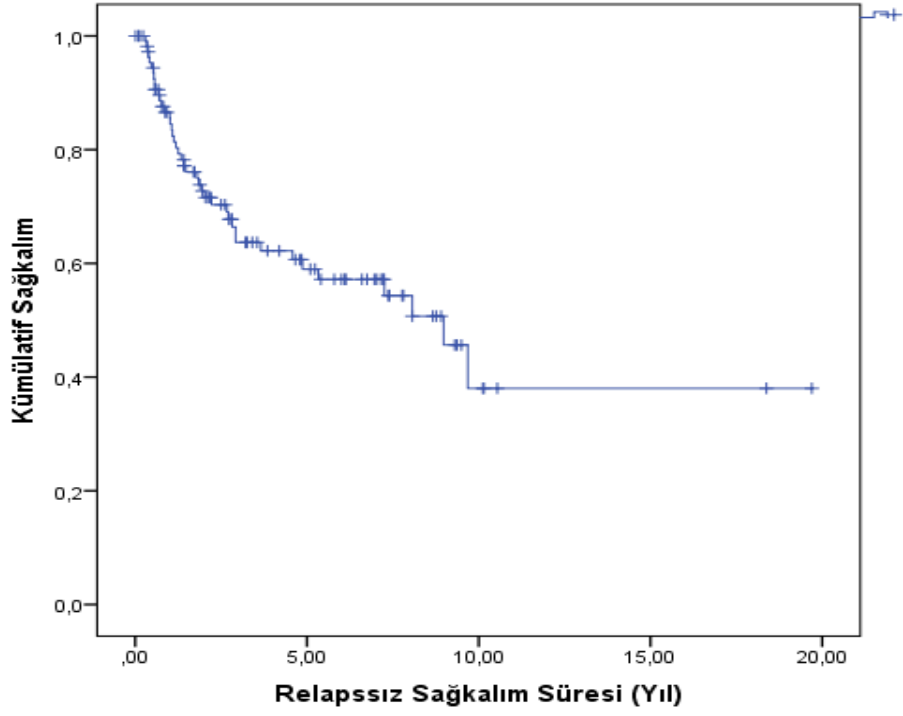
Şekil 7. Nodal Duruma Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi (Log rank=0.37)



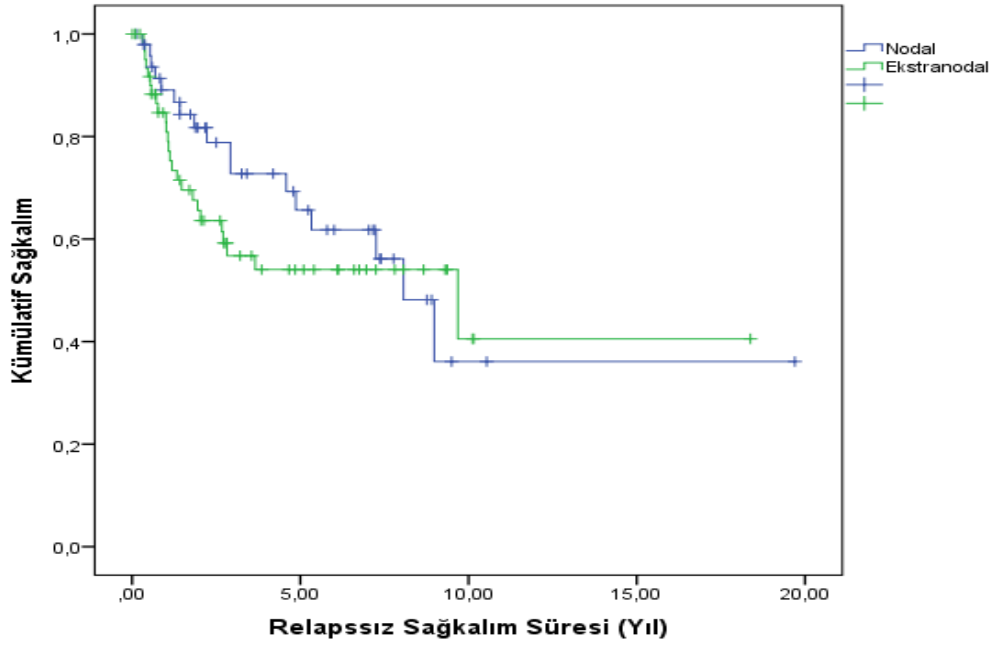
Şekil 8. Primer Ekstranodal Tutulum Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi (Log rank=0.06)



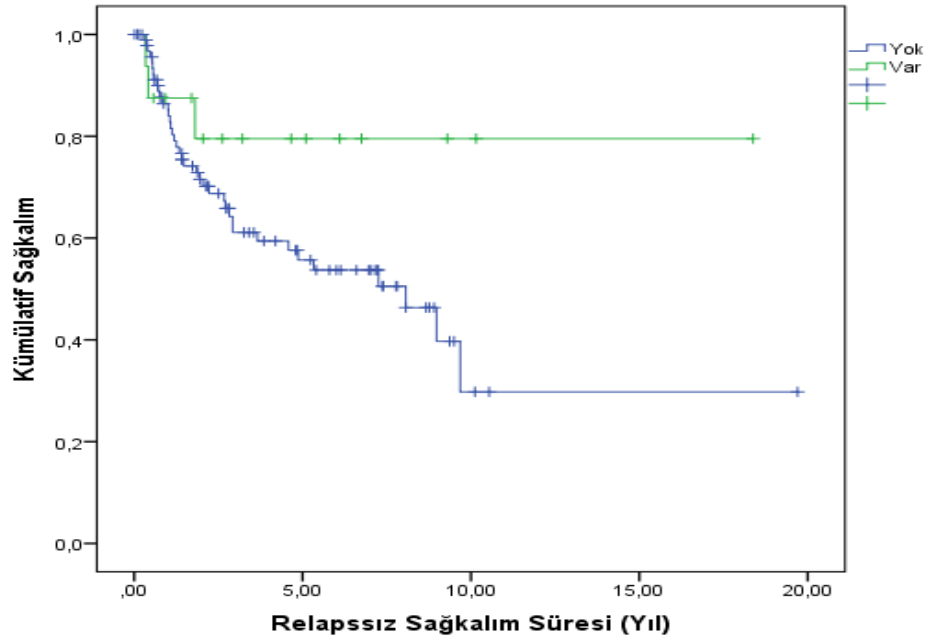
Şekil 9. Primer Ekstranodal vs Nodal Tutulum Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi (Log rank=0.18)



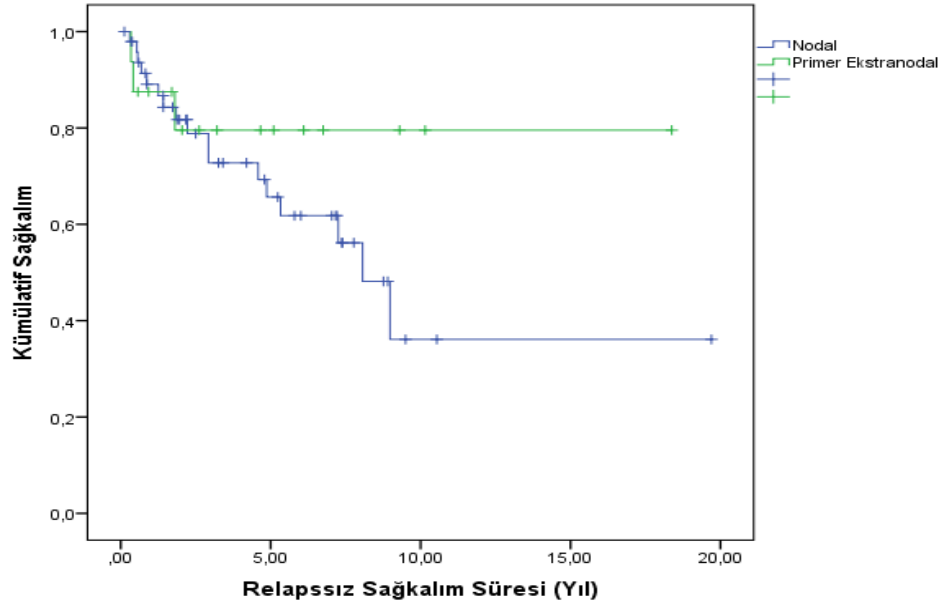
Şekil 10. Tüm Hastalarda Relapssız Sağkalım Eğrisi



Şekil 11. Nodal Duruma Göre Relapssız Sağkalım Eğrisi (Log rank=0.38)



**Şekil 12.** Primer Ekstranodal Tutulum Varlığına Göre Relapsız Sağkalım Eğrisi (Log rank=0.11)



**Şekil 13.** Primer Ekstranodal vs Nodal Tutulum Varlığına Göre Relapsız Sağkalım Eğrisi (Log rank=0.29)

**Tablo 24.** Çalışmamızda Ekstranodal Tutulum Bölgelerine Göre Dağılımlarını İncelenmesi

	Böbrek-Adrenal	GIS	SSS	Testis	Kemik İliği	Kemik	Akciğer	Karaciğer
Toplam	10	29	5	4	33	51	13	16
Yaş (yıl)								
Median	66.0	52.0	48.0	51.0	47.0	57.0	54.0	59.5
25-75p	43.0-70.0	47.0-61.0	46.0-50.0	42.0-65.5	38.0-66.0	45.0-68.0	41.0-75.0	47.5-68.0
>60	6	8	0	1	10	21	4	8
Cinsiyet								
Erkek	5	18	5	4	23	35	7	9
Kadın	5	11	0	0	10	16	6	7
B Semptomu	8	20	3	3	26	36	11	12
LDH Yüksekliği	9	15	5	4	28	45	13	13
ECOG>1	2	1	2	0	9	11	3	6
Evre								
1-2	0	9	1	0	2	6	0	0
3-4	10	20	4	4	31	45	13	16
Hücre Orijini								
Germinal merkez	1	15	1	0	13	20	4	6
Non-germinal merkez	9	14	4	4	18	29	9	8

## 5. TARTIŞMA

DBBHL erişkinlerde en sık görülen agresif non-Hodgkin lenfoma alt tipidir. Klinik, histolojik ve moleküler açıdan oldukça heterojen bir hastalık grubu olup, gerek nodal gerekse ektranodal yerleşim gösterebilir. Vakaların yaklaşık üçte biri ektranodal organlardan kaynaklanmakta ve tutulum bölgesine bağlı olarak prognoz değişkenlik göstermektedir. İmmünohistokimyasal olarak GCB ve non-GCB alt tiplere ayrılması, tedavi planlamasında ve sağkalım öngörüsünde yol göstericidir. Tedavide, rituksimab içeren antrasiklin temelli kemoterapi rejimi yaygın olarak kullanılmakta ve pek çok hasta için standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, moleküler alt tipler ve tutulum bölgesine göre hedefe yönelik tedavi stratejileri üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bu durum, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önemini ortaya koymakta ve prognoz belirlemede moleküler belirteçlerin rolünü giderek artırmaktadır [205].

DBBHL heterojen yapısı ve agresif klinik seyri nedeniyle prognozun belirlenmesinin son derece önemli olduğu bir malignitedir [118]. Prognozun doğru şekilde belirlenmesi, tedavi stratejisinin bireyselleştirilmesini mümkün kılar; bu sayede düşük riskli hastalarda aşırı tedaviden kaçınılabılırken, yüksek riskli hastalarda daha yoğun ve hedefe yönelik tedavi protokolleri uygulanabilir [119]. Ayrıca, prognozun hastaya iletilmesi, tedavi sürecine dair bilinçli kararların alınmasını kolaylaştırmakta ve hastaların psikolojik hazırlık süreçlerine destek sağlamaktadır [120]. Bunun yanında doğru prognostik sınıflama, uygun hastaların klinik araştırmalara dahil edilmesi açısından da kritik öneme sahiptir ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak tanır [121]. DBBHL'de prognozun doğru biçimde değerlendirilmesi yalnızca klinik yönetim açısından değil, aynı zamanda sağkalım ve yaşam kalitesinin artırılması yönünden de temel bir rol oynamaktadır [122].

Bu retrospektif çalışmada, DBBHL’de ektranodal tutulumu olan hastaların prognozunu etkileyen klinik, patolojik, labaratuvar parametrelerin ve tutulum bölgelerinin yeri ve sayısının değerlendirilmesiyle sağkalım ve tedavi sonuçlarının farklılıklar gösterip göstermediğini belirlemek ve bu faktörlerin prognoza etkisini göstermektedir.

DBBHL insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Genellikle ortalama tanı yaşı 60-70 yaş civarındadır[123]Erkeklerde, kadınlara kıyasla DBBHL gelişme riski daha yüksektir. Çoğu çalışmada erkek/kadın oranı yaklaşık 1,3–1,5:1 civarındadır [124]161 hastanın 63 tanesi nodal DBBHL grubunda bulunurken, 98 tanesi ektranodal DBBHL grubunda yer almaktadır. Ektranodal DBBHL çalışmamızda daha sık görülmüştür. İleri evre

hastaların sık olması nedeniyle ektranodal bölgelerin tutulumunun eklenmesi ile açıklanabilir. Yao ve arkadaşlarının retrospektif olarak DBBHL tanısı alan 329 hastayı inceledikleri çalışmada 193(%58.6) hastada ektranodal tutulum mevcut iken 136(%41.4) hastada nodal tutulum izlenmiştir. Aynı çalışmada hastaların 195(%59.2) i erkek 134(%40.8)ü de kadın olarak görülmüştür.[206] Çalışmamızda DBBHL tanısı almış olan hastaların 66 sı kadın (%40,99), 95’i (59,01) erkektir. Çalışmamızda erkeklerde DBBHL görülme sıklığı daha fazla olup bu durum Yao ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur.

Çalışmamızda nodal grupta yer alanlarda ortalama tanı taşı 51 olup ektranodal grupta ise 55 tir. Ektranodal ve nodal grup tanı alma yaş ortalamaları kıyaslandığında ektranodal DBBHL grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,04).Marion J.J. Kuper Hommel ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada nodal DBBHL 5124, ektranodal DBBHL 4776 hasta üzerinde çalışılmıştır. Çalışmada nodal ve ektranodal DBBHL insidansı, sağkalım ve tedavi eğilimleri ve klinik farklılıklar üzerine inceleme yapılmıştır.[125] Çalışmada nodal DBBHL ve ektranodal DBBHL karşılaştırıldığında, ektranodal DBBHL lar tanı alma yaşları anlamlı şekilde daha yüksek görülmüştür. Marion J.J. Kuper Hommel ve arkadaşlarının yaptığı çalışma göz önünde bulundurulduğunda ektranodal DBBHL hastalarının daha ileri yaşta tanı almaları çalışmamızla uyumlu görülmüştür.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru, DBBHL dahil olmak üzere birçok malign hastalıkta prognostik bir belirteç olarak önemli bir yer tutar. DBBHL de ECOG skoru hastanın genel performans durumunu ve günlük yaşam aktivitelerini ne ölçüde sürdürebildiğini objektif şekilde değerlendirir. Çalışmamız da nodal ve ektranodal DBBHL hastalarında tanı anında ki ECOG durumları karşılaştırılmıştır. Ektranodal DBBHL hastalarının tanı anındaki median ECOG düzeyi 1 iken nodal DBBHL hastalarında median ECOG düzeyi 0 olarak görülmüştür ve ı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti(p=0.03). Saqip Raza Khan ve arkadaşlarının restrospektif olarak 118 hasta üzerinde yaptıkları nodal ve ektranodal lenfomalarının karşılaştırmasında nodal ve ektranodal DBBHL hastalarında tanı anında her iki grupta da ECOG median sonucu 1 olarak görülmüştür.[127] Moller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ektranodal grupta daha kötü performans durumu saptanmıştır ve sonucumuzla uyumludur.

DBBHL heterojen biyolojik davranış ve klinik seyir gösteren bir lenfoma alt tipi olup, hücre kökenine dayalı olarak GCB ve ABC olarak iki moleküler alt tipe ayrılmaktadır. Bu ayrım, hastalığın prognozu ve tedavi yanıtı açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar taşımaktadır. Moleküler alt tiplerin tayini Hans algoritması ile yapılmaktadır. GCB alt tipi, germinal merkezli B hücrelerine benzer fenotipik özellikler gösterirken, genellikle daha iyi sağkalım oranları ve rituksimab içeren standart kemoterapi rejimlerine daha yüksek yanıt oranları ile ilişkilidir [128,129]. Öte yandan, ABC alt tipi daha agresif seyir göstermekte olup, sıklıkla MYD88, CD79B ve CARD11 gibi gen mutasyonlarıyla karakterizedir ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir [130,131]. Çalışmamız da nodal DBBHL hastalarının 23 (%36.5) GCB'den, 40 (%63.5) ABC'den köken aldıkları görülmüştür. Ektranodal DBBHL hastalarında ise 42 (43.8) germinal merkez, 54 (56.3) ABC'den köken aldıkları görülmüştür. Zhou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen retrospektif çalışmada, gastrointestinal sistem yerleşimli 151 DBBHL olgusu incelenmiş ve bu hastalarda ABC alt tipin daha baskın olduğu (%68.2) bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, ABC fenotipi gösteren hastalarda lokal lenf nodu tutulumu daha sık izlenmiş ve bu alt tipin 5 yıllık sağkalım oranı GCB alt tipine kıyasla belirgin şekilde düşük bulunmuştur (%36.4 vs. %65.2) [132].

Aynı şekilde, Lu ve arkadaşlarının yaptığı nodal ve ektranodal yerleşimli DBBHL olgularının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, ektranodal grupta ABC alt tipin daha yaygın olduğu ve bu alt tipin daha agresif klinik seyirle ilişkilendirildiği gösterilmiştir [133]. Bizim çalışmamızda da ektranodal DBBHL olgularının önemli bir kısmında ABC fenotipin daha sık izlendiği ve bu hastalarda tanı anında ileri evre hastalık, yüksek IPI skoru ve sistemik semptomların daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, ABC fenotipinin ektranodal yerleşimle olan olası ilişkisini desteklemektedir. Her iki çalışmada da gözlenen bu benzerlikler, ektranodal DBBHL'nin moleküler alt tip dağılımı açısından nodal DBBHL den farklılaşabileceğini ortaya koymaktadır. Bu farklılığın altında yatan nedenler arasında, ektranodal lenf dokuların antijenik uyarıya daha yoğun maruz kalması, lokal immün mikroçevredeki farklılıklar ve lenfomagenez sürecindeki moleküler yollar sayılabilir. Çalışmamızdaki nodal DBBHL hastaları ise daha çok non germinal merkez olması, tek merkezli çalışma olması, kısıtlı hasta sayısı üzerinde çalışılmış olması, coğrafi ve genetik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür. M Taybi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 106 DBBHL hastası Hans algoritmasına göre sınıflandırılmış ve 75(%71) hastanın ABC'den, 31(%29) hastanın ise GCB'den kaynaklanmaktadır [134]. Çalışmamızda ise 94(%58.38) hasta ABC'den köken aldığı görülmüştür. Hasta grubumuzun büyük çoğunluğunun non germinal merkez kaynaklı olması M Taybi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur.

DBBHL hızlı seyreden klinik yapısı ve biyolojik çeşitliliği ile en sık karşılaşılan agresif non-Hodgkin lenfoma alt tiplerinden biridir. Tanı ve tedavi sürecinde prognostik belirteçlerin doğru değerlendirilmesi, hasta yönetimini etkilemektedir. Bu kapsamda, sistemik inflamatuvar yanıtın dolaylı bir göstergesi olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hematolojik malignitelerde hem tanısal hem de prognostik amaçlarla değerlendirilen pratik bir laboratuvar parametresi haline gelmiştir [135]. Özellikle ektranodal tutulumlu DBBHL olgularında ESR'nin prognostik değeri üzerine yapılmış araştırmalar sınırlı olmakla birlikte, bu parametrenin klinik değerlendirme sürecine katkı sağlayabileceği yönündeki veriler dikkat çekmektedir [136]Çalışmamızda nodal ve ektranodal DBBHL hastalarının

tanı anındaki sedimentasyon hızları karşılaştırılmıştır. Verilerine ulaşılabilen nodal DBBHL hastalarında tanı anında sedimentasyon hızı yüksek hasta sayısı 8 (%33.3) olarak görülmüşken, ektranodal DBBHL hastalarında ise 35 (%67.3) olarak görülmüştür. İstatistiksel olarak ektranodal DBBHL da anlamlı bir şekilde tanı anında ESR daha yüksek tespit edilmiştir( $p=0.005$ ).Bu 35 hastanın 13 (%37.1)'ünde bulky hastalık ve 28(%80.0)'inde ileri evre hastalık olduğu için tümör yükünün fazla olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu durum tanı anında ektranodal DBBHL hastalarının tümör yükünün daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir.

Huang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen retrospektif çalışmada, DBBHL ektranodal yerleşimin klinik ve prognostik etkileri değerlendirilmiş; ektranodal başlangıcın ileri evre hastalıkla, daha yüksek komorbidite oranıyla ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 142 hasta incelenmiş, ektranodal başlangıçlı olguların %61 oranında olduğu ve bu hastalarda özellikle kemik iliği tutulumu, yüksek R-IPI skoru ve kötü performans durumu daha sık gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, ektranodal başlangıcın OS'yi anlamlı şekilde kısalttığı; bu etkinin, medyan OS'nin 24.5 ay iken ekstrondal başlangıçta 34.2 ay olmasıyla ortaya konduğu rapor edilmiştir.[137].Bizim çalışmamızda 161 hasta değerlendirilmiş olup, ektranodal yerleşim %60.9 oranıyla daha baskın bulunmuştur. Ektranodal grubun yaş ortalaması 55 iken, nodal grubun yaş ortalaması 51 bulunmuş olup anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış ( $p=0.04$ ), komorbidite oranı ektranodal DBBHL'da %54.2 iken nodal DBBHL da %25.8 ( $p<0.001$ )izlenmiştir. İleri evre hastalık oranı ektranodal grupta %78.6 görülmüş olup anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0.007$ ). Ek olarak, R-IPI, CNS-IPI ve NCCN-IPI skorlarının ektranodal grupta belirgin olarak daha yüksek olduğu ve bu durumun kötü prognostik profile işaret ettiği görülmüştür. Zhao ve arkadaşları retrospektif olarak 644 DBBHL hastasını incelemişler. Bu hastaların 197 tanesi primer ektranodal lenfoma olarak değerlendirilmiş.3 yıllık OS leri incelendiğinde tüm grup içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. [207]Zhao ve arkadaşlarının bulduğu sonuç ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da primer ektranodal DBBHL hastaları daha uzun sağkalım göstermiş ( $p=0.045$ ).Bu durum primer ektranodal lenfomaların daha

erken evrede semptom vermesi, tümör yüklerinin daha az olması gibi nedenlere bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda ektranodal bölge sayısının sağkalım üzerine etkisi ayrıca analiz edilmiş;  $\geq 2$  ektranodal tutulum bölgesi olan hastalarda OS, PFS ve RFS ortalama süreleri daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 6.3, 5.7 ve 6.6 ay). Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $p=0.28$ ,  $p=0.66$ ,  $p=0.43$ ). Bu durum, çoklu ektranodal tutulumun klinik olarak kötü prognozla ilişkisini açıklamaktadır. Lu ve arkadaşlarının 126 hastayı retrospektif olarak inceledikleri çalışmada 2 üzeri ektranodal tutulum olan hastaların OS değerleri üzerine istatistiksel olarak son derece anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ).[210] Bulgular literatürle uyumludur

Bununla birlikte, ektranodal tutulumun yerleşim bölgesine göre sağkalım parametreleri de incelenmiştir. Özellikle böbrek-adrenal tutulumunun OS üzerindeki etkisi çarpıcı olup, bu grupta sağkalım süresi ortalama yalnızca 2.4 ay olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.001$ ).Lehner ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 821 DBBHL hastası incelenmiş ve 22 hastada renal tutulum görülmüştür. Bu çalışmada renal tutulum olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında OS ve PFS değerleri renal tutulum olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.[209] Bu sonuçlar çalışmamız ile uyumlu görülmüştür.

Çalışmamızda akciğer tutulumu olan olgularda OS (6.0 ay,  $p=0.01$ ), PFS (1.5 ay,  $p<0.001$ ) ve relapsız süre (1.5 ay,  $p=0.01$ ) anlamlı şekilde kısalmıştır. Gupta ve arkadaşlarının retrospektif olarak 30290 hastayı inceledikleri çalışmada akciğer tutulumunun bağımsız olarak daha yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir ( $p<0.001$ ).[208] Çalışmamız Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu gelmiştir. Buna karşın, gastrointestinal (GİS), kemik, kemik iliği ve karaciğer tutulumlarının sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Son zamanlarda ektranodal bölgelerde tutulumun arttığı yönünde gözlemlerimiz nedeniyle çalışmamızda Covid19 pandemisinin ektranodal tutulumuna etkisi dolaylı yünden değerlendirilmeye çalışılmıştır. Hastaların Covid enfeksiyonu ve aşı bilgilerine ulaşılmasa da 2020 sonrası dönemde tutulum bölgelerine yansıyan bir değişiklik olup olmadığı analiz edildi. Bu amaçla 2020 öncesi ve 2020 ve sonrası dönemde tanı alan DBBHL hastaları karşılaştırılmıştır. Covid enfeksiyonunun DBBHL'da ektranodal tutulum oranlarını artırdığına dair doğrudan ve kapsamlı kanıtlar sınırlıdır. Ancak, bazı vaka raporları ve genetik çalışmalar ektranodal formlarının gelişimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucunda çok ağır solunum semptomları gösteren COVID-19 hastalarının diffüz büyük B hücreli lenfoma geliştirme riskinin arttığını göstermiştir (P = 0.006).[211]Giladi ve arkadaşları 182 hastayı içeren retrospektif olarak yaptıkları çalışmada covid dönemi öncesi ve sonrasında tanı alan DBBHL hastalarının özelliklerini incelemişlerdir. Çalışmasının sonucunda covid dönemi ve sonrasında DBBHL hasta sayılarında anlamlı şekilde artış olduğu tespit edilmiştir. [126] Çalışmamızda hastaların %39.75'i 2020 yılı ve sonrasında tanı alan hastalardı. Bu hastalardan 41'i (%64.1) ekstaranodal tutulumla sahipti. 2020 öncesinde bu oran %58.1'di. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.50). Fark saptanmamasına rağmen kısa bir dönemde ektranodal grupta oran artışının görülmesi ilerleyen zamanda artan hasta sayısı ve geçen zamanla anlamlı sonuçların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

Nodal ve ektranodal DBBHL olgularının karşılaştırıldığı analizimizde, ektranodal grupta tanı anındaki lenfosit sayısının nodal gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0.03). Nitekim, Porrata ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, tanı anındaki düşük mutlak lenfosit sayısının DBBHL hastalarında genel sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiş ve düşük lenfosit düzeylerinin zayıf immün yanıtla ilişkili olduğu vurgulanmıştır [214]. Benzer şekilde, Wang ve arkadaşlarının 2017 yılında gerçekleştirdikleri meta-analizde, nötrofil/lenfosit oranının yüksek olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu ve lenfopeninin bağımsız bir prognostik belirteç olabileceği gösterilmiştir.[215] Bu bağlamda, ektranodal tutulum gösteren DBBHL olgularında

saptanan düşük lenfosit sayısı daha agresif seyirle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bulgularımız, ektranodal DBBHL olgularının yalnızca anatomik yerleşim açısından değil, aynı zamanda immünolojik özellikler bakımından da nodal gruptan farklılaştığını ortaya koymakta; bu nedenle bu hasta grubunda immün sistem parametrelerinin daha dikkatli izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Waldeyer halkasının ektranodal bölge olarak kabul edilip edilmeyeceği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda ektranodal tutulum olarak değerlendirmiştir. Bizim çalışmamızda nodal bölge olarak kabul edilmiştir. Waldeyer tutulumu olan 4 hastamız vardı ve bu hastaların 2'sinde (%50) GİS tutulumu da eşlik etmekteydi. Shi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen 1085 hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmada, nodal ve ektranodal DBBHL hastaları incelenmiş ve waldeyer halkasını tutan DBBHL hastalarının klinik ve patolojik özellikleri değerlendirilmiş ve bu bölge tutulumu gösteren olgularda GCB fenotipinin baskın olduğu, hastaların genç yaşta tanı aldığı ve genel olarak iyi prognoz izlendiği bildirilmiştir [20]. Çalışmada, Waldeyer halkası yerleşimli olguların önemli bir kısmında, mukozal lenfoid dokuya benzer biyolojik özellikler taşıdığı, bu durumun immünolojik uyarı mekanizmalarının GİS gibi mukozal bölgelerdeki DBBHL'lerle benzeşebileceği öne sürülmüştür. GCB immünofenotipi ile ilişkili CD10, Bcl-6 pozitifliğinin sık izlenmesi ve bu alt tipin belirli antijenik stimülasyonlara duyarlı olması, Waldeyer ve GİS tutulumu birlikteliğinin altında yatan patogenetik sürecin ortak antijenik uyarılar olabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlem, literatürde öne sürülen ortak antijenik stimülasyon hipotezini desteklemektedir [138].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, viral enfeksiyonların DBBHL patogeneziindeki rolünü daha net şekilde ortaya koymaya başlamıştır. Özellikle hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun, kronik antijenik stimülasyon yoluyla B hücre klonlarında malign transformasyonu tetikleyebileceği düşünülmektedir. Wang ve arkadaşlarının 2007 yılında gerçekleştirdiği vaka-kontrol çalışmasında, HBV seropozitifliğinin DBBHL gelişme riskini anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmiştir (OR=2.60; %95 GA: 1.50–4.50) [212]. Benzer şekilde, Ulickas Yood ve arkadaşları da HBV ile temas öyküsü bulunan bireylerde DBBHL riskinin belirgin şekilde yükseldiğini ve bu durumun özellikle Asya popülasyonlarında daha sık izlendiğini

vurgulamıştır [213]. Çalışmamızda HBV ile temas öyküsüne dair parametre olarak değerlendirilen anti-HBc total pozitifliği %20.5 oranında saptanmış, ancak bu serolojik durum ile sağkalım parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Ayrıca, nodal ve ektranodal DBBHL grupları karşılaştırıldığında AntiHbc total pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.63$ ). Bu farklılık, hasta sayısının sınırlı olması, HBV DNA düzeylerinin değerlendirilememesi ve antiviral tedavi geçmişine dair verilerin eksikliği gibi sınırlılıklardan kaynaklanabilir. Bununla birlikte, HBV taşıyıcılığı olan hastalarda rituksimab içeren immünoterapilerin reaktivasyon riskini artırabileceği bilindiğinden, bu hasta grubunun dikkatli izlenmesi gerekmektedir. Literatürde bildirilen bu ilişkilere karşın, çalışmamızda HBV ile DBBHL prognozu arasında doğrudan bir bağ saptanamamış olsa da, bu alanda yapılacak daha geniş ölçekli ve prospektif çalışmaların konuya açıklık getireceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda ektranodal tutulum gösteren 98 hastanın 73'ünde (%74.5) ve ileri evre saptanan 114 hastanın 90'ında (%78.9) LDH yüksekliği eşlik etmekteydi. Bu bulgular, LDH düzeyinin hem yaygın tümör yükünü hem de agresif hastalık davranışını yansıttığını düşündürmektedir. Ayrıca, sağkalım analizlerimizde LDH yüksekliğinin hem OS ( $p=0.01$ ) hem de PFS ( $p=0.03$ ) sürelerini anlamlı düzeyde kısalttığı gösterilmiştir. Bu veriler, LDH'nin yalnızca tanısal bir laboratuvar parametresi değil, aynı zamanda önemli bir prognostik biyobelirteç olduğunu da ortaya koymaktadır. Yoo ve arkadaşlarının R-CHOP tedavisi almış DBBHL hastalarında gerçekleştirdiği çalışmada da,  $\geq 3$  ektranodal tutulum varlığı ile birlikte LDH yüksekliğinin daha sık görüldüğü ve bu hastalarda sağkalımın belirgin şekilde daha kısa olduğu rapor edilmiştir.[216] Bizim çalışmamızda da ektranodal tutulumun daha sık izlendiği hasta grubunda LDH yüksekliğinin belirgin olması, bu biyobelirtecin ektranodal yayılım ve ileri evre hastalıkla paralel bir şekilde artış gösterdiğini ve tümör biyolojisinin agresifliğini yansıttığını desteklemektedir. AntiHbc total pozitifliği ile Laktat Dehidrogenaz yüksekliği ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bu sonuçlar, ektranodal yerleşimli DBBHL hastalarının kendi içinde homojen bir grup olmadığını ve tutulumun hem yeri hem de sayısının sağkalım

üzerine belirgin etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Huang ve arkadaşlarının çalışmasında tutulum bölgelerine ilişkin böyle bir ayrıntılı analiz yer almadığından, çalışmamız bu yönüyle derinlemesine bir klinik değerlendirme sunmaktadır. Ayrıca, primer ekstranodal başlangıcın sağkalımı olumlu etkileyebileceği gözlemi, mevcut literatürde az sayıda çalışmayla desteklendiği için, bu bulgunun literatüre özgün bir katkı sunduğu değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, retrospektif çalışmamız hem ekstranodal yerleşimin prognostik önemini hem de tutulu bölge ve sayısına göre klinik sonuçları etkilediğini ortaya koymakta; bu yönüyle literatürdeki mevcut bilgilerle uyumlu olmakla birlikte, sunduğu alt analizlerle literatüre katkı sağlayabilecek niteliktedir.

## 6. SONUÇ

Bu retrospektif çalışmada, DBBHL hastalarında ektranodal tutulumun klinik ve prognostik etkileri kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Toplam 161 hastanın verileri incelenmiş ve ektranodal yerleşim oranı %60.9 olarak belirlenmiştir. Ektranodal yerleşime sahip hastaların ileri yaşta tanı aldığı, daha yüksek komorbidite oranlarına sahip olduğu ve ileri evre hastalık ile daha sık ilişkili bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu grupta prognostik skorlama sistemlerine göre (R-IPI, CNS-IPI, NCCN-IPI) daha kötü bir risk profili gözlemlenmiştir.

Ektranodal grupta non-GCB merkez baskın olduğu, bu alt tipin ise progresyonsuz sağkalım (PFS) süresini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Tutulum yeri açısından yapılan analizlerde özellikle böbrek-adrenal bez ve akciğer tutulumunun, hem toplam sağkalım (OS) hem de PFS ve relapsız sağkalım (RFS) parametrelerini anlamlı şekilde kısalttığı ortaya konmuştur. Cox regresyon analizlerinde ise ECOG performans skorunun 1'in üzerinde olması ve böbrek-adrenal tutulum, OS üzerinde bağımsız olumsuz prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

Primer ektranodal başlangıca sahip hastaların, nodal başlangıçlı olgulara kıyasla daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu belirlenmiş olup, bu bulgu literatürde sınırlı sayıda çalışmada vurgulanmış ve çalışmamızın özgün katkılarından biri olarak değerlendirilmektedir. Öte yandan ektranodal tutulum bölge sayısının artışıyla sağkalım parametrelerinde azalma eğilimi gözlenmiştir.

Waldeyer halkası ile gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu arasındaki ilişkiye dair yapılan alt analizde, Waldeyer tutulumu olan hastalarda GİS tutulumunun daha sık izlendiği gözlemlenmiş, bu da her iki bölgenin ortak antijenik uyarılara maruz kalabileceği hipotezini destekler nitelikte bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışma, ektranodal DBBHL'nin klinik olarak homojen bir grup olmadığını, tutulum bölgesi ve orijinin sağkalım üzerinde belirleyici rol oynadığını ortaya koymaktadır. Elde edilen veriler, özellikle böbrek-adrenal ve

akciğer gibi yüksek riskli tutulum bölgelerinin prognostik değerlendirmelerde dikkate alınmasının önemine işaret etmekte ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesinde yol gösterici nitelik taşımaktadır. Ayrıca, primer ekstranodal başlangıcın daha iyi prognoz ile ilişkili olması, bu olguların ayrı bir klinik alt grup olarak ele alınmasının gerekliliğini gündeme getirmektedir. Literatüre katkı açısından değerlendirildiğinde, bu çalışma bölgeye özel sağkalım analizleri ve moleküler alt tip ile tutulum ilişkisini birlikte ele alan kapsamlı yaklaşımı ile bilimsel olarak özgün bir değer taşımaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Dişel U. Lenfoma Epidemiyolojisi ve Evrelendirme. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2009;2(2):17-24.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008 1; 112(12): 4384–99.
3. Krueger GRF., Medina JR, Klein HO. A Retrospective Study of the New NCI Classification Proposal in Comparison to the Rappaport and Kiel Classifications Cancer 1983;52:833-840.
4. Akpek G, Seifter EJ, Borowitz M J. A clinician's guide to the updated REAL/WHO classification of non-Hodgkin's lymphoma: part I (indolent lymphomas). Turkish Journal of Cancer 2000;30-1.
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1. IARC, 2022.
6. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The 2022 WHO Classification of Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. IARC, 2017.
8. Küçük C, et al. Lenfomalarda Yeni Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasında Güncellemeler. Türkiye Klinikleri Hematoloji Özel Sayısı. 2023.
9. Kellerman, Rakel, Vallurupalli A, Hodgkin Lymphoma, Conn's Current Therapy 2020, p424-427
10. Cerhan JR, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):15–25.
11. Vajdic CM, et al....lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia... J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):87–97.
12. Linet MS, et al....risk factors for follicular lymphoma... J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):26–40.
13. Slager SL, et al....chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma... J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):41–51.
14. Smedby KE, et al....mantle cell lymphoma... J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):76–86.
15. Bracci PM, et al....marginal zone lymphoma... J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):52–65.

16. Morton LM, et al....InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):1–14.
17. Mbulaiteye SM, et al....sporadic Burkitt lymphoma/leukemia... *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):106–14.
18. Chihara D, et al. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma... *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(5):531–44.
19. Mbulaiteye SM, et al. Burkitt lymphoma risk in U.S. solid organ transplant recipients. *Am J Hematol.* 2013;88(4):245–50.
20. Kim CJ, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(8):1691–7.
21. Aschebrook-Kilfoy B, et al....risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome... *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):98–105.
22. McGlynn KA, et al. Serum concentrations of DDT and DDE and risk of primary liver cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(14):1005–10.
23. Wang SS, et al....peripheral T-cell lymphomas... *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):66–75.
24. Geyer SM, et al. Smoking, alcohol use, obesity, and overall survival from NHL... *Cancer.* 2010;116(12):2993–3000.
25. Offit K, et al. Cytogenetic analysis of 434 NHL specimens: clinical correlations. *Blood.* 1991;77(7):1508–15.
26. Kricheldorf J, et al. Breast Implant-Associated Lymphoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(38):628–35.
27. Doren EL, et al. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(5):1042–50.
28. Kelly JL, et al. Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and NHL risk. *Cancer Causes Control.* 2012;23(7):1017–29.
29. Lu D, Chen J, Jin J. Vitamin D status and risk of NHL: a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2014;25(11):1553–63.
30. Tretli S, et al. Serum 25(OH)D and survival in lymphoma and other cancers. *Cancer Causes Control.* 2012;23(2):363–70.
31. Robsahm TE, et al. Serum 25(OH)D levels predict cancer survival. *Clin Epidemiol.* 2019;11:695–705.

32. Bohlius J, et al. Incidence and risk factors of HIV-related NHL in the ART era. *Antivir Ther.* 2009;14(8):1065–74.
33. Gessain A, Mahieux R. HTLV-1 and associated myelopathy. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168(3):257–69.
34. Edlich RF, et al. Global epidemic of HTLV-I. *J Emerg Med.* 2000;18(1):109–19.
35. Foster WR, et al. HHV-8-associated large B-cell lymphoma in HIV. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(6):311–21.
36. Ouillette P, et al. Copy number aberrations and survival in CLL. *Blood.* 2011;118(11):3051–61.
37. Green MR, et al. Somatic mutations in follicular lymphoma. *Blood.* 2013;121(9):1604–11.
38. Landau DA, et al. Subclonal mutations in CLL. *Cell.* 2013;152(4):714–26.
39. Morin RD, et al. Genomic analysis of DLBCL. *Blood.* 2013;122(7):1256–65.
40. Pasqualucci L, et al. Coding genome analysis of DLBCL. *Nat Genet.* 2011;43(9):830–7.
41. Lohr JG, et al. Somatic mutations in DLBCL via exome sequencing. *PNAS.* 2012;109(10):3879–84.
42. Duval A, et al. Mutator pathway in immunodeficiency-related lymphomas. *PNAS.* 2004;101(14):5002–7.
43. Gamberi B, et al. Microsatellite instability in B-cell NHL. *Blood.* 1997;89(3):975–9.
44. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(4):251–62.
45. Johansson B, et al. Cytogenetic evolution in NHL. *Blood.* 1995;86(10):3905–14.
46. Horsman DE, et al. Secondary chromosomal alterations in follicular lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2001;30(4):375–82.
47. Khalidi HS, et al. ALL immunophenotype and karyotype in pediatric and adult cases. *Am J Clin Pathol.* 1999;111(4):467–76.
48. Uckun FM, et al. Biology and treatment of childhood T-ALL. *Blood.* 1998;91(3):735–46.
49. Defrancesco I, Arcaini L. Management of non-gastric MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31(1):57–64.
50. Lyons SF, Liebowitz DN. Human viruses in lymphoma pathogenesis. *Semin Oncol.* 1998;25(4):461–75.
51. Esau D. Viral causes of lymphoma: EBV and HTLV-1. *Virology (Auckl).* 2017;8:1178122x17731772.
52. Goyal, N., et al. A Practical Review of the Presentation, Diagnosis, and Management of Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Dermatol Clin,* 2023; 41(1): 187–208.

53. Sidda, A., et al. Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: Review of Current Literature and Case Discussion. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2022; 10: 23247096221111767.
54. Vannata, B., Zucca, E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol*, 2015; 4(1): 10.
55. Gould Rothberg, B.E., et al. Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *CA Cancer J Clin*, 2022; 72(6): 570–593.
56. Caro, J.J., et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*, 2001; 91(12): 2214–21.
57. Wang, J., et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*, 2017; 12(4): e0176008.
58. Cefaro, G.A., et al. Prognostic impact of hemoglobin level and other factors in patients with high-grade gliomas. *Strahlenther Onkol*, 2011; 187(12): 778–83.
59. Porrata, L.F., et al. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol*, 2010; 85(11): 896–9.
60. Hagler, K.T., Lynch, J.W. Jr. Paraneoplastic manifestations of lymphoma. *Clin Lymphoma*, 2004; 5(1): 29–36.
61. Sardina Gonzalez, C., et al. Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022; 174: 103676.
62. Mohseni, S., et al. Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. *Iran J Med Sci*, 2014; 39(2 Suppl): 158–70.
63. Sharma, R., et al. Inflammatory (B) symptoms and myelosuppression in NHL. *BMC Cancer*, 2009; 9: 153.
64. Chang, E.T., et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97(19): 1466–74.
65. Wang, S.S., et al. Family history and NHL: a pooled analysis. *Blood*, 2007; 109(8): 3479–88.
66. Lu, Y., et al. Family history and NHL risk in the California Teachers Study. *Br J Cancer*, 2009; 100(3): 524–6.
67. Herro, E., et al. Review of mycosis fungoides and B-cell malignancy at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61(2): 271–5.
68. Cerhan, J.R., Slager, S.L. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*, 2015; 126(20): 2265–73.
69. Sud, A., et al. Familial risk in hematological malignancies. *Blood*, 2019; 134(12): 960–69.

70. Clarke, C.A., et al. Risk of lymphoma after solid organ transplantation. *Br J Cancer*, 2013; 109(1): 280–8.
71. Ulcickas Yood, M., et al. NHL in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*, 2007; 46(1): 107–12.
72. Wang, F., et al. Hepatitis B virus infection and B-cell NHL. *Cancer*, 2007; 109(7): 1360–4.
73. Viswanatha, D.S., Dogan, A. Hepatitis C virus and lymphoma. *J Clin Pathol*, 2007; 60(12): 1378–83.
74. Frumkin, H. Agent Orange and cancer. *CA Cancer J Clin*, 2003; 53(4): 245–55.
75. Clemens, M.W., et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2016; 34(2): 160–8.
76. Nakatsuka, S., et al. Pyothorax-associated lymphoma: review of 106 cases. *J Clin Oncol*, 2002; 20(20): 4255–60.
77. Ekstrom Smedby, K., et al. Autoimmune disorders and NHL risk. *Blood*, 2008; 111(8): 4029–38.
78. Goldin, L.R., Landgren, O. Autoimmunity and lymphomagenesis. *Int J Cancer*, 2009; 124(7): 1497–502.
79. Anderson, L.A., et al. Autoimmune conditions and lymphoid malignancies. *Int J Cancer*, 2009; 125(2): 398–405.
80. Fallah, M., et al. Autoimmune diseases and NHL: cohort study. *Ann Oncol*, 2014; 25(10): 2025–30.
81. Wright, W.F., Auwaerter, P.G. Fever of Unknown Origin: Review. *Open Forum Infect Dis*, 2020; 7(5): ofaa132.
82. Seymour, J.F., et al. Primary testicular NHL: patterns and prognosis. *Clin Lymphoma*, 2001; 2(2): 109–15.
83. Perry, J.R., et al. Spinal cord compression as lymphoma manifestation. *Neurosurgery*, 1993; 32(2): 157–62.
84. Ghobrial, I.M., et al. Neurolymphomatosis treatment via methotrexate and transplant. *Cancer*, 2004; 100(11): 2403–7.
85. Venyo, A.K. Lymphoma of the urinary bladder. *Adv Urol*, 2014; 2014: 327917.
86. Hehn, S.T., et al. Fine-needle aspiration in lymphoma diagnosis. *J Clin Oncol*, 2004; 22(15): 3046–52.
87. Siebert, J.D., et al. Lymphoid neoplasm classification comparison. *Am J Clin Pathol*, 2001; 115(5): 650–5.

88. Lester, J.F., et al. Impact of expert pathology review in lymphoma. *Br J Haematol*, 2003; 123(3): 463–8.
89. Proctor, I.E., et al. Expert central review in lymphoma diagnosis. *J Clin Oncol*, 2011; 29(11): 1431–5.
90. Cheson, B.D., et al. Lugano classification for lymphoma assessment. *J Clin Oncol*, 2014; 32(27): 3059–68.
91. Barrington, S.F., et al. Imaging in lymphoma staging and response. *J Clin Oncol*, 2014; 32(27): 3048–58.
92. Bahashwan, S.M., et al. CNS Burkitt Lymphoma case report. *Am J Case Rep*, 2022; 23: e936401.
93. Zayac, A.S., et al. CNS involvement in Burkitt lymphoma. *Haematologica*, 2021; 106(7): 1932–42.
94. Keldsen, N., et al. CNS involvement risk factors in NHL. *Acta Oncol*, 1996; 35(6): 703–8.
95. Freund, M., et al. CNS manifestations in NHL. *Klin Wochenschr*, 1983; 61(18): 903–9.
96. Lopez-Guillermo A, Colomo L, Jimenez M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol*. 2005;23:2797–2804.
97. Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal. *Annals of Oncology*. 2008;10.1093/204.
98. Sakallı H. Ekstranodal Lenfomalar. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*. 2009;2(2):54–60.
99. Padhi S, Paul TR, Challa S, et al. Primary extra nodal non-Hodgkin lymphoma: a 5-year retrospective analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(10):4889–4895.
100. Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(1):10.
101. Mertsoylu H, Muallaoglu S, Besen AA, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma: clinicopathological features, survival and treatment outcome in two cancer centers of southern Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7207–7211.
102. Bacon MC. Extranodal lymphomas. 2010;16–2:82–98.
103. Temmim L, Baker H, Amanguno H, Madda JP, Sinowatz F. Clinicopathological features of extranodal lymphomas: Kuwait experience. *Oncology*. 2004;67(5–6):382–389.
104. Economopoulos T, Asprou N, Stathakis N, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma in adults: clinicopathological and survival characteristics. *Leuk Lymphoma*. 1996;21(1–2):131–136.

105. Uncu D, Özdemir N, Karakan Ş, Öksüzoğlu BÇ, Zengin N. Primer Ekstranodal Lenfomalar: Klinik Özelliklerinin Nodal Lenfomalarla Karşılaştırılması. *The Turkish Journal of Hematology and Oncology*. 2005;2:15.
106. Özgür T, Yıldız M, Kaya H, Yengil E, Toprak S. Descriptive epidemiology of Non-Hodgkin's lymphomas in Hatay. *Eastern Journal of Medicine*. 2013:181–184.
107. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol*. 2003;14(1):131–139.
108. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50:74–87. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.006. PMID: 29167021.
109. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87:146–171. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.12.009. PMID: 23375551.
110. Vodicka P, Klener P, Trneny M. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DLBCL): Erken Hasta Yönetimi ve Ortaya Çıkan Tedavi Seçenekleri. *OncoTargets and Therapy*. 2022;15:1481–1501.
111. Bociek RG. Adult Burkitt's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2005;6:11–20. doi:10.3816/clm.2005.n.021. PMID: 15989701.
112. Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol*. 2020;7:e594–e600. doi:10.1016/S2352-3026(20)30126-5. PMID: 32735838.
113. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132:1647–1656. doi:10.1182/blood-2018-03-791392. PMID: 30154113.
114. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2013;88:1082–1088. doi:10.1002/ajh.23615. PMID: 24273091.
115. Vural F, Ocakcı S, Dubova S, Akad Soyer N, Saydam G, Çağırğan S, ve ark. Gastric and non-gastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A single-center experience. *Turk J Haematol*. 2007;24:57–63. PMID: 27263619.
116. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37:255–267. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.01.004. PMID: 31178107.
117. Cristofolletti C, Narducci MG, Russo G. Sézary Syndrome, recent biomarkers and new drugs. *Chin Clin Oncol*. 2019;8:2. doi:10.21037/cco.2018.11.02. PMID: 30525758.
118. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74–87. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.006.

119. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):146–171. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.12.009.
120. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial. *Blood*. 2010;116(12):2040–2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246.
121. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab vs. CHOP-like chemotherapy alone: MInT trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379–391. doi:10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
122. Tilly H, Dreyling M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v116–v125. doi:10.1093/annonc/mdv304.
123. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74–87. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.006.
124. 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(1):265–276. doi:10.1182/blood-2005-06-2508.
125. **Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE.** Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. *British Journal of Haematology*. 2004 Jan;124(2):151-9
126. Giladi, O., Bagnato, G., Gentilini, M., Shimony, S., Pasvolsky, O., Berger, T., Itchaki, G., Raanani, P., Lolli, G., Stefani, V., Broccoli, A., Argnani, L., Zinzani, P. L., & Gurion, R. (2024). Diffuse large B cell lymphoma characteristics and outcomes during the COVID-19 pandemic in two tertiary centers—an Israeli/Italian study. *Annals of Hematology*, 103(5), 803–811. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05543-5>:contentReference[oaicite:7]{index=7}
127. No difference in treatment outcome between patients with nodal versus extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical and Translational Research*, 9(1), 37–49
128. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–511. doi:10.1038/35000501
129. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–282. doi:10.1182/blood-2003-05-1545
130. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature*. 2011;470(7332):115–119. doi:10.1038/nature09671
131. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM. Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med*. 2001;194(12):1861–1874. doi:10.1084/jem.194.12.1861

132. Zhou Y, et al. Primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study of 151 cases in a single Chinese medical center. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:Article ID 624168
133. Moller MB, et al. Nodal versus extranodal diffuse large B-cell lymphoma: comparison of clinicopathologic features, immunophenotype, and prognosis. *Clin Lymphoma.* 2005;6(1):1–10.
134. Taybi M, Bourkhime H, Khammar Z, Alami Drideb N, Berrady R, Benmiloud S, Elfakir S, Bouguenouch L, Tahiri L, Chbani L, Hammas N. Diffuse Large B Cell Lymphoma: Immunohistochemical Classification According to Hans Algorithm and Association With Outcome in A Moroccan Institution. *Clinical Pathology.* 2024;17:1–14. doi:10.1177/2632010X241289778
135. Li YJ, Li ZM, Xia Y, et al. Serum C-Reactive Protein (CRP) as a Simple and Independent Prognostic Factor in Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *PLoS One.* 2013;8(5):e64158. doi:10.1371/journal.pone.0064158
136. Erkek T, Can S, Gülsün B, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate May Predict Diagnosis of Lymphoma Without Fine Needle Aspiration Biopsy: A Retrospective Study. *Bezmialem Science.* 2022;10(1):41–47. doi:10.14235/bas.galenos.2021.6174
137. Huang JJ, et al. Clinical characteristics and outcomes of primary extranodal and nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2017.
138. Lee JH, Lee SW, Yang DH, Shin HJ, Kim HJ, Kim WS, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of Waldeyer’s ring diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: A multicenter, retrospective analysis. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213740. doi:10.1371/journal.pone.0213740. PMID: 30840667; PMCID: PMC6433587
139. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the SEER database. *Am J Hematol.* 2014;89(3):310–314. doi:10.1002/ajh.23638Aging and Cancer - 2022...
140. Kridel R, Telio D, Villa D, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2017;176(2):210–221. doi:10.1111/bjh.14392Aging and Cancer - 2022...
141. Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A, et al. Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(5):607–612Aging and Cancer - 2022...
142. Murawski N, Held G, Ziepert M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood.* 2014;124(5):720–728. doi:10.1182/blood-2013-10-535021Aging and Cancer – 2022.

143. Carreras J, Kikuti YY, Beà S, et al. Clinicopathological characteristics and genomic profile of primary sinonasal tract DLBCL reveals gain at 1q31 and RGS1; high RGS1 expression associates with poor survival in DLBCL NOS. *Histopathology*. 2017;70(4):595–621. doi:10.1111/his.13106Aging and Cancer – 2022.
144. Bhattacharyya I, Chehal HK, Cohen DM, Al-Quran SZ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the oral cavity: germinal center classification. *Head Neck Pathol*. 2010;4(3):181–191. doi:10.1007/s12105-010-0184-4Aging and Cancer – 2022.
145. de Leval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3143–3151. doi:10.1093/annonc/mds150Aging and Cancer – 2022.
146. Laskar S, Mohindra P, Gupta S, Shet T, Muckaden MA. Non-Hodgkin lymphoma of the Waldeyer's ring: clinicopathologic and therapeutic issues. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(12):2263–2271. doi:10.1080/10428190802493686Aging and Cancer – 2022.
147. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768–3775Aging and Cancer – 2022.
148. Liu S, Ren C, Wang Y. Primary lymphoma of the heart: a case report of surgical treatment and review of the literature. *Heart Surg Forum*. 2019;22(3):E225–E228. doi:10.1532/hsf.2217Aging and Cancer – 2022.
149. Endo Y, Nakamura Y, Kuroda M, et al. Treatment of malignant primary cardiac lymphoma with tumor resection using minimally invasive cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):97. doi:10.1186/s13019-018-0778-6Aging and Cancer – 2022.
150. Nascimento AF, Winters GL, Pinkus GS. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic, and genotypic features of 5 cases of a rare disorder. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(9):1344–1350
151. Dubey P, Ha CS, Besa PC, et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(5):1087–1093.
152. Barbieri E, Cammelli S, Mauro F, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(3):760–764.
153. Li X, Xu-Monette ZY, Yi S, et al. Primary bone lymphoma exhibits a favorable prognosis and distinct gene expression signatures resembling DLBCL derived from centrocytes. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(10):1309–1321. doi:10.1097/PAS.0000000000000923.
154. Menguy S, Beylot-Barry M, Parrens M, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: relevance of the 2017 WHO classification. *Histopathology*. 2019;74(7):1067–1080. doi:10.1111/his.13832

155. Johri A, Baetz T, Isotalo PA, et al. Primary cardiac DLBCL presenting with superior vena cava syndrome. *Can J Cardiol.* 2009;25(6):e210–e212.
156. Jonavicius K, Salcius K, Meskauskas R, et al. Primary cardiac lymphoma: two cases and literature review. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:138. doi:10.1186/s13019-015-0348-0
157. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: EANO guidelines. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):e322–e332. doi:10.1016/S1470-2045(15)00076-5
158. Caumont F, Porter C, DeBerg H, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy improves survival in testicular lymphoma. *Urol Oncol.* 2020;38(7):641.e1–641.e8. doi:10.1016/j.urolonc.2020.02.027
159. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, et al. First-line treatment for primary testicular DLBCL: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2766–2772. doi:10.1200/JCO.2010.31.4187
160. Avilés A, Nambo MJ, Cleto S, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy in primary testicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(5):386–389. doi:10.3816/CLM.2009.n.075
161. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, et al. Primary testicular DLBCL: SEER study of incidence, outcomes before and after rituximab. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5227–5232. doi:10.1200/JCO.2009.22.5896
162. Xu H, Yao F. Primary testicular lymphoma: a SEER analysis of 1,169 cases. *Oncol Lett.* 2019;17(3):3113–3124. doi:10.3892/ol.2019.9953Aging and Cancer - 2022...
163. Lu C-S, Chen J-H, Huang T-C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: sites of extranodal involvement are a stronger prognostic indicator than number of extranodal sites in the rituximab era. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(7):2047–2055. doi:10.3109/10428194.2014.982636Aging and Cancer - 2022...
164. Yoo C, Kim S, Sohn BS, et al. Modified number of extranodal involved sites as a prognosticator in R-CHOP-treated patients with disseminated diffuse large B-cell lymphoma. *Korean J Intern Med.* 2010;25(3):301–308. doi:10.3904/kjim.2010.25.3.301Aging and Cancer - 2022...
165. Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, et al. CNS relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 vs 21 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2511–2516. doi:10.1093/annonc/mdx353Aging and Cancer - 2022...
166. de Leval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3143–3151. doi:10.1093/annonc/mds150Aging and Cancer – 2022.

167. Laskar S, Mohindra P, Gupta S, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the Waldeyer's ring: clinicopathologic and therapeutic issues. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(12):2263–2271. doi:10.1080/10428190802493686Aging and Cancer – 2022.
168. Lee SJ, Suh C, Lee SI, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring: a nationwide Korean study. *Korean J Intern Med*. 2014;29(3):352–360. doi:10.3904/kjim.2014.29.3.352Aging and Cancer - 2022...
169. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768–3785Aging and Cancer – 2022.
170. Liu S, Ren C, Wang Y. Primary lymphoma of the heart: a case report and review. *Heart Surg Forum*. 2019;22(3):E225–E228. doi:10.1532/hsf.2217Aging and Cancer – 2022.
171. Endo Y, Nakamura Y, Kuroda M, et al. Treatment of malignant primary cardiac lymphoma with tumor resection using minimally invasive cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):97. doi:10.1186/s13019-018-0778-6Aging and Cancer – 2022.
172. Nascimento AF, Winters GL, Pinkus GS. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic, and genotypic features of 5 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(9):1344–1350Aging and Cancer – 2022.
173. Villa D, Connors JM, Sehn LH, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with renal involvement: analysis from British Columbia Cancer Agency. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(11):2619–2625. doi:10.3109/10428194.2016.1157869Aging and Cancer – 2022.
174. Bruno-Ventre M, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, et al. Limited-stage bone DLBCL: an IELSG-14 international study. *Oncologist*. 2014;19(3):291–298. doi:10.1634/theoncologist.2013-0249Aging and Cancer – 2022.
175. de Groen RAL, van Eijk R, Böhringer S, et al. Mutated B2M, EZH2, IRF8, and TNFRSF14 in bone DLBCL reflect GCB phenotype. *Blood Adv*. 2021;5(19):3760–3775. doi:10.1182/bloodadvances.2021005215Aging and Cancer – 2022.
176. Korgavkar K, Weinstock MA. Changing incidence trends of cutaneous B-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2014;134(3):840–842. doi:10.1038/jid.2013.393Aging and Cancer – 2022.
177. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1414–1418. doi:10.1038/bjc.2011.357Aging and Cancer – 2022.
178. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, et al. Trends in CNS lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol*. 2016;174(3):417–424. doi:10.1111/bjh.14073
179. Sanguedolce F, Zanelli M, Zizzo M, et al. Primary pulmonary B-cell lymphoma: a review and update. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3). doi:10.3390/cancers13030415Aging and Cancer - 2022...

180. Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol.* 2013;92(12):1583–1593. doi:10.1007/s00277-013-1812-3Aging and Cancer - 2022...
181. Zhang J, Sun J, Feng J, et al. Primary adrenal DLBCL: a clinicopathological and molecular study from China. *Virchows Arch.* 2018;473(1). doi:10.1007/s00428-018-2378-1Aging and Cancer - 2022...
182. Tao R, Allen PK, Rodriguez A, et al. Benefit of consolidative radiation therapy for primary bone DLBCL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):122–129. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.014Aging and Cancer - 2022...
183. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2020. doi:10.1002/ajh.25970Aging and Cancer - 2022...
184. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29:iv30–iv40. doi:10.1093/annonc/mdy133Aging and Cancer – 2022.
185. Grange F, Joly P, Barbe C, et al. Improvement of survival in primary cutaneous DLBCL, leg type, in France. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):535–541Aging and Cancer - 2022...
186. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. EORTC/ISCL consensus recommendations for management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood.* 2008;112(5):1600–1609. doi:10.1182/blood-2008-04-152850Aging and Cancer – 2022.
187. Endo Y, Nakamura Y, Kuroda M, et al. Surgical treatment of malignant primary cardiac lymphoma. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):97. doi:10.1186/s13019-018-0778-6Aging and Cancer – 2022.
188. Nascimento AF, Winters GL, Pinkus GS. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic and genotypic features. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(9):1344–1350Aging and Cancer – 2022.
189. Tai WM, Chung J, Tang PL, et al. CNS relapse in DLBCL: pre- and post-rituximab era. *Ann Hematol.* 2011;90(7):809–818. doi:10.1007/s00277-010-1150-7Aging and Cancer - 2022...
190. Cai Q-Q, Hu L-Y, Geng Q-R, et al. New risk factors and tendency for CNS relapse in DLBCL. *Chin J Cancer.* 2016;35(1):87. doi:10.1186/s40880-016-0150-yAging and Cancer - 2022...
191. Bruno Ventre M, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, et al. Limited-stage bone DLBCL: IELSG-14 study. *Oncologist.* 2014;19(3):291–298. doi:10.1634/theoncologist.2013-0249Aging and Cancer – 2022.
192. de Groen RAL, van Eijk R, Böhringer S, et al. Frequent mutations in B2M, EZH2, IRF8 and TNFRSF14 in bone DLBCL reflect GCB phenotype. *Blood Adv.* 2021;5(19):3760–3775. doi:10.1182/bloodadvances.2021005215Aging and Cancer – 2022.

193. Korgavkar K, Weinstock MA. Changing incidence trends of cutaneous B-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):840–842. doi:10.1038/jid.2013.393Aging and Cancer – 2022.
194. Liu S, Ren C, Wang Y. Primary lymphoma of the heart: case report and review. *Heart Surg Forum.* 2019;22(3):E225–E228. doi:10.1532/hsf.2217Aging and Cancer – 2022.
195. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of BTK in B-cell malignancies. *Mol Cancer.* 2018;17(1):57. doi:10.1186/s12943-018-0779-zAging and Cancer – 2022.
196. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and strategies. *Blood Cancer J.* 2021;11(4):69. doi:10.1038/s41408-021-00459-7Aging and Cancer – 2022.
197. Huang R, Li X, He Y, et al. Advances in CAR-T cell engineering. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):86. doi:10.1186/s13045-020-00910-5Aging and Cancer – 2022.
198. Karschnia P, Blobner J, Teske N, et al. CAR T-cells for CNS lymphoma: new terrain. *Cancers (Basel).* 2021;13(10). doi:10.3390/cancers13102503Aging and Cancer – 2022.
199. Tu S, Zhou X, Guo Z, et al. CD19/CD70 dual-target CAR T-cell therapy for CNS DLBCL. *Front Oncol.* 2019;9:1350. doi:10.3389/fonc.2019.01350Aging and Cancer – 2022.
200. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. Enhanced NCCN-IPI for DLBCL in rituximab era. *Blood.* 2014;123(6):837–842. doi:10.1182/blood-2013-09-524108Aging and Cancer – 2022.
201. Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, et al. Validation of NCCN-IPI: GELTAMO-IPI. *Br J Haematol.* 2017;176(6):918–928. doi:10.1111/bjh.14489Aging and Cancer – 2022.
202. Conconi A, Chiappella A, Orsucci L, et al. Intensified CNS prophylaxis in testicular DLBCL: IELSG30 trial. *Hematol Oncol.* 2021;39(S2). doi:10.1002/hon.48\_2879Aging and Cancer – 2022.
203. Taal BG, Burgers JM. Primary gastric NHL: endoscopic diagnosis and surgery. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;188:33–37Aging and Cancer – 2022.
204. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: controlled trial. *Ann Surg.* 2004;240(1):44–50.
205. Chen Y, Han T, Qin Y, Deng L, Zhang H, Xu R, Yu C, Liang J, Xie Y, Wei Y. Primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma: Molecular features, treatment, and perspectives. *Aging and Cancer.* 2022;3(1):22–38. doi:10.1002/aac2.12058
206. Yao, S., Li, J., Yao, Z., Xu, Y., Chu, J., Zhang, J., Jin, S., Huang, Y., Zhang, J., Ma, J., Zhao, Y., Yang, S., & Liu, Y. (2017). Extranodal involvement in young patients with diffuse large B-cell lymphoma: Distribution, prognostic value and treatment options. *Chinese Journal of Cancer Research*, 29(1), 57–65. [https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017\\_01.07](https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017_01.07)

207. Zhao, J., Zhang, W., & Zhou, D. (2022). Primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: A single-center, retrospective analysis. *Hematology*, 27(1), 757–764. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2091197>
208. Gupta, V., Singh, V., Bajwa, R., Meghal, T., Sen, S., Greenberg, D., Anne, M., & Levitt, M. J. (2022). Site-specific survival of extra nodal diffuse large B-cell lymphoma and comparison with gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Hematology*, 11(2), 45–54. <https://doi.org/10.14740/jh984>
209. Lehnert N, Kramer I, Schwarzbich MA, Ho AD, WitzensHarig M. Analysis of clinical characteristics and outcome of patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and renal involvement in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2619-25. doi:10.3109/10428.194.2016.115 7869
210. The prognostic significance of the number of extranodal sites in the patients with disseminated diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP Authors: C. Yoo, B. Sohn, J. Kim, D. Yoon, J. Huh, S. Kim, D. Lee, S. Kim, J. Lee, and C. Suh
211. doi: 10.1080/09603123.2023.2251406. Epub 2023 Aug 27. The association of COVID-19 with diffuse large B-cell lymphoma: a Mendelian randomization study
212. Wang F, Xu RH, Han B, et al. Hepatitis B virus infection and diffuse large B-cell lymphoma in a Chinese population. *Cancer*. 2007;109(7):1360-1364. doi:10.1002/cncr.22503
213. Ulcickas Yood M, Quesenberry CP, Guo D, et al. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2007;46(1):107–112. doi:10.1002/hep.21649
214. Porrata LF, Ristow K, Habermann TM, Witzig TE, Colgan JP, Inwards DJ, et al. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline absolute lymphocyte count. *Am J Hematol*. 2010;85(11):896–899. doi:10.1002/ajh.21830
215. Wang J, Zhou X, Liu Y, Yang Y, Wang T, Ma J, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176008. doi:10.1371/journal.pone.0176008
216. Yoo C, Kim S, Sohn BS, et al. Modified number of extranodal involved sites as a prognosticator in R-CHOP-treated patients with disseminated diffuse large B-cell lymphoma. *Korean J Intern Med*. 2010;25(3):301–308. doi:10.3904/kjim.2010.25.3.301

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : İbrahim KOZAN  
Doğum Tarihi-Yeri :  
Medeni Durumu : Evli  
E-Posta Adresi :  
Yabancı Dil : İngilizce

### EĞİTİM BİLGİLERİ

2014-2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
2010-2014 Zonguldak Fen Lisesi  
2007-2010 Zonguldak Bahçelievler İlköğretim Okulu  
2002-2007 Manisa-Alaşehir Celal Şükrü Sayınsoy İlköğretim Okulu

### MESLEKİ DENEYİM

2021-Halen Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği  
2020-2021 İstanbul-Silivri Devlet Hastanesi