

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NON-HODGKİN LENFOMADA TROMBOZ RİSKİ VE
SIKLIĞININ GERİYEDÖNÜK ANALİZİ**

Dr. Vagif Valiyev

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İBRAHİM C. HAZNEDAROĞLU**

**ANKARA
2019**

TEŞEKKÜRLER

Tüm çalışma boyunca bilgi ve deneyimini benden eksik etmeyen değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU, Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK ve Uzm. Dr. Tehmez Heziyev'e teşekkür ederim.



ÖZET

Valiyev V. Non-Hodgkin Lenfomada Tromboz riski ve sıklığı retrospektif analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019

Giriş ve Amaç: Malignite ve tromboz gelişimi arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir. Malignitesi olan hastalarda trombotik komplikasyonların ortaya çıkması, ilgili kanama riski ile birlikte kronik antikoagülasyona gereksinim, kemoterapinin verilmesinde olası gecikmeler, tekrarlayan tromboz riskinin yüksek olması gibi önemli etkilere sahiptir. Bu çalışmanın amacı Non-Hodgkin Lenfomada tromboz riski ve sıklığını göstermek, tesadüfen saptanan tromboz olaylarını tespit etmek, tromboz olaylarının cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık ve komorbiditeler, Non-Hodgkin Lenfomanın tipi, Non-Hodgkin Lenfoma hastalığının evresi, hastaların aldığı kemoterapi çeşitleri, ECOG performansı arasındaki ilişkiyi göstermek idi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 220 NHL hastasının tıbbi bilgileri retrospektif olarak incelendi. Alınan sonuçlar ile hastaların demografik özellikleri Microsoft Office Excel programı kullanılarak analiz edildi. Hasta grubunun genel özellikleri ayrı-ayrı hesaplandı. Bütün analizler SPSS 20.0 paket programında yapılırken, anlamlılık kriteri olarak (p) 0,05 değeri kriter olarak kullanılmıştır. Çalışmada yer alan bireylerin, toplam tromboz olaylarının, tesadüfi radyolojik görüntüleme ile saptanan tromboz olaylarının, venöz ve arteriyel tromboz sıklığının frekans ve yüzde hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Frekans ve yüzde hesaplamalarının ardından tromboz olayı, cinsiyet, yaş, ek hastalık, tanı tipi, evre, kemoterapi, ECOG değişkenleri kullanarak tüm bireylerin verileri üzerinden bağımsızlık (ki-kare) testlerinden gerçekleştirilmiştir. Cinsiyet, yaş, tanı tipi, evre, ECOG değişkenlerinin tümünde Yates ki-kare değerleri incelenmiştir. Bunun yanı sıra kemoterapi değişkeninde ise Fisher'ın Kesin ki-kare testi dikkate alınmıştır.

Bulgular: 220 NHL tanılı hastanın 31'inde (% 14) tromboz olayı görüldü. En sık tromboz olayı 8 bireyde görülen DVT, 2. sık görülen tromboz olayı ise 6 kişide saptanan PTE oldu. 2 hastada PTE ve DVT eş zamanlı saptandı. Tesadüfi olarak radyolojik görüntüleme ile toplam 15(% 6,8) hastada tromboz görüldü ve en çok saptanan olay herbiri 3 kişide olduğu belirlenen portal ven trombozu ve dalak enfarktıdır. Bireylerden 15'inde (% 6,8) arteriyel; 17'inde (% 7,7) ise venöz tromboz olduğu görüldü. NHL tanı tipi ile trombozun bir-birinden istatistiksel olarak bağımsız olduğu saptandı

($p=1.000$; $p>0,05$). DBBHL tanılı 77 bireyin 11'inde diğ er alt tanı tiplerine sahip 143 NHL tanılı bireyin 20'sinde tromboz olayı tespit edildi. İleri ECOG performansı ($p=0,000$; $p<0,05$) ve ileri hastalık evresi ($p=0,006$; $p<0,05$) ile tromboz arasında anlamlı bir şekilde ilişki olduğunu gösterdik. İleri evredeki 124 bireyin 25'inde (% 20) tromboz saptandı. Yaptığımız çalışmada tromboz olayı geçirmiş 20 hasta Doksorubisin ve Siklofosfamid bazlı kemoterapi protokolu almıştı.

Sonuçlar: Hasta grubumuzda yapılan retrospektif analiz sonucunda NHL hastalığının kazanılmış tromboz insidansını arttırdığını göstere bildik. NHL hastalarında ileri ECOG performansı, ileri hastalık evresinin tromboza eğilim yaptığı istatistiksel olarak gösterildi. İnsidental görüntüleme ile tesbit edilmiş 15 (% 6,8) tromboz vakası saptandı.

Anahtar Sözcükler: NHL, DBBHL , Tromboz, PTE, DVT, ECOG performansı

ABSTRACT

Valiyev V. Risk and frequency of thrombosis in non-Hodgkin's lymphoma - retrospective analysis of data. Hacettepe University School of Medicine, Thesis in Internal Medicine Department, Ankara, 2019

Introduction and Purpose: The interrelationships among the malignancies and the development of thrombosis is well known. The occurrence of thrombotic complications in patients with malignancy has important effects such as the need for chronic anticoagulation with the risk of bleeding, possible delays in the administration of chemotherapy and high risk of recurrent thrombosis. The aim of this study was to assess the risk and frequency of thrombosis in Non-Hodgkin's Lymphoma and to demonstrate the incidence of thrombosis incidentally detected, the relationship between sex, age, underlying disease and comorbidities, type of non-Hodgkin's lymphoma, stage of non-Hodgkin's lymphoma disease, type of chemotherapy, ECOG performance were shown.

Material and Methods: The medical data of 220 NHL patients were retrospectively reviewed. Demographic characteristics of the patients were analyzed using Microsoft Office Excel. The general characteristics of the patient group were calculated separately. All analyzes were performed in SPSS 20.0 package program and p value of 0.05 was used as criterion. The frequency and percentage calculations of venous and arterial thrombosis incidence of thrombosis events detected by individuals and random radiological imaging were performed. After the frequency and percentage calculations, thrombosis event, sex, age, additional disease, type of diagnosis, stage, chemotherapy, ECOG variables were used. It was carried out from the independence (chi-square) tests on the data of individuals. Yates' chi-square values were examined in all sex, age, type of diagnosis, stage, ECOG variables.

Findings: Of the 220 NHL patients, 31 (% 14) had thrombosis. The most common thrombosis event was DVT in 8 subjects, and the second common thrombosis event was PTE in 6 patients. PTE and DVT were detected in 2 patients simultaneously. In 15 (% 6.8) of the patients, arterial; Venous thrombosis was found in 17 (% 7.7). Incidental thrombosis was observed in 15 patients (% 6.8) and the most detected event was portal vein thrombosis and splenic infarction, which was determined to be 3 in each of the patients. Thrombosis was found to be statically independent from

one of the NHL diagnosis type ($p = 1.000$; $p > 0.05$). Thrombosis was detected in 11 of 77 subjects with DBBHL and in 20 of 143 NHL subjects with other subtypes. The ECOG performance ($p = 0.000$; $p < 0.05$) and advanced disease stage ($p = 0.006$; $p < 0.05$) showed a significant relationship between thrombosis. Thrombosis was detected in 25 (20%) of 124 advanced stage individuals. In our study, 20 (64.5%) patients who had a thrombosis event received Doxorubicin and Cyclophosphamide based chemotherapy protocol.

Results: As a result of the retrospective analysis in our patient cohort, we found that NHL increased the incidence of acquired thrombosis. Advanced ECOG performance and advanced disease stage in NHL patients were shown statistically thrombosis tendency. There were 15 (6.8%) cases of thrombosis detected by incidental imaging.

Keywords: NHL, DLBCL, Thrombosis, PTE, DVT, ECOG performance

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	III
ÖZET.....	1IV
ABSTRACT.....	VI1
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	1X
TABLolar.....	XI11
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
NHL KLASİFİKASYONU.....	2
NHL ALT TİPLERİ.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	18
ETİYOLOJİ ve PATOFİZYOLOJİ.....	19
KLİNİK.....	22
NHL TANI VE EVRELEME.....	23
NHL TEDAVİSİ.....	25
NHL TEDAVİ YANITI.....	27
NHL PROGNOZ.....	28
HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	31
HASTALAR.....	30
İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	30
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome (Kazanılmış immün yetmezlik sendromu)

AKİT: Allojenik kemik iliği transplantasyonu

ART: Antiretroviral tedavi

BL: Burkitt Lenfoma

BT: Bilgisayarlı tomografi

R-CHOP: Rituximab, Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon

CR: Klinik tam yanıt (Compleat remission)

CHOP: Siklofosamid, hidroksidaunorubisin, oncovine, prednisolon

CHOEP: Siklofosamid, hidroksidaunorubisin, oncovine, etoposid, prednisolon

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma

EBV: Epstein Barr Virus

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FDG-PET: 18F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

FL: Foliküler Lenfoma

FLIPI: Foliküler Lenfoma Uluslar arası Prognostik İndeks

GEP: Gen ekspresyon profili

GMB :Germinal merkez B hücre tipi

HCV: Hepatit C virus

HL: Hodgkin Lenfoma

HHV-8: Human herpes virus (İnsan herpes virüsü 8)

HIV: Human immunodeficiency virus (İnsan immünyetmezlik virüsü)

HTLV: Human T Cell Lymphotropic Virus-HTLV (İnsan T hücreli lenfotropik virüsü)

IPI: International Prognostic index (Uluslararası prognostik indeks)

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KT: Kemoterapi
LDH: Laktat dehidrogenaz
LPL: Lenfoplazmositik Lenfoma
MALT: Mucosa associated lymphoid tissue (Mukoza ilişkili lenfoid doku)
MZL : Marjinal Zon Lenfoma
MHL: Mantle Hücreli Lenfoma
NHL: Non-Hodgkin Lenfoma
NK: Natural killer (Doğal öldürücü)
OKİT: Otolog kök hücre transplantasyonu
PR: Partial remission (Kısmi yanıt)
PEL: Primer efüzyon lenfoma
PSSSL: Primer santral sinir sistemi lenfoması
PTHL: Periferik T hücreli lenfoma
R- CHOP: Rituksimab, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin, oncovine, prednisolon
R- CVP: Rituksimab, siklofosfamid, vincristin, prednisolon
RA: Romatoid artrit
REAL: Revised European-American Lymphoma (Yenilenmiş Avrupa- Amerika lenfoma)
SPSS: Statistical Program For Social Sciences
SSS: Santral sinir sistemi
TNF: Tümör nekroz faktör
WHO : World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
WM : Waldenström Makroglobulinemi

TABLÖLAR

Tablo 1. Lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler.....	2
Tablo 2. NHL WHO sınıflaması.....	3
Tablo 3. NHL’de Prognostik göstergeler.....	29
Tablo 4. Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks.....	30
Tablo 5. Çalışma grubu frekans ve yüzde değerleri.....	32
Tablo 6. Tromboz olayları frekans ve yüzdeleri.....	34
Tablo 7. Tesadüfi radyolojik görüntüleme ile saptanan tromboz olayları frekans ve yüzdeleri.....	35
Tablo 8. Arteriyel ve venöz tromboz olayları frekans ve yüzdeleri.....	35
Tablo 9. Cinsiyet değişkeni ki-kare testi sonuçları.....	36
Tablo 10. Yaş değişkeni ki-kare testi sonuçları.....	37
Tablo 11. Ek hastalık değişkeni ki-kare testi sonuçları.....	38
Tablo 12. Tanı tipi değişkeni ki-kare testi sonuçları.....	39
Tablo 13. Evre değişkeni ki-kare testi sonuçları.....	40
Tablo 14. ECOG performansı ki-kare testi sonuçları.....	41
Tablo 15. Kemoterapi çeşidi ile tromboz arasındaki ilişki.....	41

GİRİŞ ve AMAÇ

NHL, en yaygın hematopoetik neoplazmdır, tüm kanser teşhislerinin yaklaşık % 4.2'sini temsil eder ve tüm kanserler arasında yedinci sırada yer alır. NHL, Hodgkin hastalığından 5 kat daha sık görülmektedir(1). Amerikan Kanser Derneği, 2019 yılında yaklaşık 74.200 yeni NHL vakasının teşhis edileceğini tahmin ediyor. 1970'lerin başlarından 21. yüzyılın başlarına kadar, NHL insidans oranları neredeyse iki katına çıkmış. Bu artışın bir kısmı daha erken teşhis edilmesine (gelişmiş teşhis teknikleri ve tıbbi bakıma erişimden kaynaklanan) ve muhtemelen HIV ile ilişkili lenfomalara atfedilebilse de, çoğunun artışı açıklanamamıştır (2). 2011'den 2015'e kadar, insidans oranları yılda % 0,6 azalmış. Genel olarak, NHL en sık 65-74 yaş arası kişilerde teşhis edilir, tanıda medyan yaş 67'dir. İstisnalar, çocuklarda ve genç erişkinlerde en sık görülen NHL tipleri olan yüksek dereceli lenfoblastik ve küçük hücreli differense olmamış lenfomalardır. Tanı sırasında düşük dereceli lenfomalar, 35-64 yaşları arasındaki hastalar NHL'lerin % 37'sini oluştururken, 35 yaşından küçük hastalarda vakaların yalnızca % 16'sını oluşturur (3).

Akut lösemi, lenfoma, miyeloproliferatif neoplazmlar ve multipl miyelom hastalarında tromboz riskinin arttığına ilişkin çalışmalar artmaktadır (4). Trombotik olayların sıklığı, hematolojik malignitenin tipi ve evresine, antitümör tedaviye ve santral venöz kateter kullanımına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hiperkoagülabilitenin patogenezi sıklıkla multifaktöriyeldir. Tümör hücrelerinden kaynaklanan prokoagülan, fibrinolitik veya proteolitik faktörler ve enflamatuvar sitokinler koagülasyon aktivasyonuna neden olur. Kemoterapi ve immünomodülatör ilaçlar da tromboz riskini arttırırlar. Eşlik eden enfeksiyonlar ve ileri yaş, tromboembolik komplikasyon patogenezinin katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Hematolojik maligniteli hastalarda, artmış tromboz riskine rağmen, eşlik eden trombositopeniye bağlı olarak artan kanama riski nedeniyle antikoagülan tedavi kararı zordur.

Bu çalışmanın amacı; merkezimizde 01 Ocak 2010 ile 01 Ocak 2018 arasında takip edilen 220 Non-Hodgkin Lenfoma olgusunda tromboz riski ve sıklığını göstermek ve tesadüfen görülen, genellikle insidental görüntüleme ile asemptomatik hastalarda görülen tromboz olaylarını saptamak, tromboz olayları ile cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık ve komorbiditeler, Non-Hodgkin Lenfomanın tipi, Non-Hodgkin Lenfoma hastalığının evresi, hastaların aldığı kemoterapi çeşitleri, ECOG performansı arasındaki ilişkiyi aydınlatmaktır. Kazanılmış bir trombotik risk faktörü olarak

NHL varlığında gelişen trombozun klinikobiyolojik korelesyonlarının aydınlatılması bu hastaların klinik yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.

GENEL BİLGİLER

Non-Hodgkin Lenfomanın tanımı ve sınıflandırılması

NHL farklı biyoloji ve prognozlu heterojen bir malignite grubunu temsil eder. NHL, her biri farklı epidemiyolojik, morfolojik, immünofenotipik, genetik, klinik özellik ve tedaviye cevaba sahip birçok alt tip içerir. Lenfoma sınıflamasında 1956 yılından beri birkaç farklı klasifikasyon sistemi kullanılmıştır.

Tablo 1. Lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

Rappaport (1956)
Lukes-Collins (1966)
Kiel (1974)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (1976)
Working Formulation for Clinical Usage (1982)
REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (2001)
Revize WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (2008)
Revize WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (2016)

Halen, NHL alt tiplerinin karmaşık çeşitliliğinin artan anlayışını yansıtan çeşitli NHL sınıflandırma şemaları mevcuttur. Başlangıçta 1982 yılında önerilen Working Formulation, morfoloji ve klinik davranışa göre (yani, düşük, orta veya yüksek dereceli) lenfomaları sınıflandırır ve gruplandırır. 1990'larda, Revize Avrupa-Amerikan Lenfoma (REAL) sınıflandırması, farklı klinikopatolojik NHL tiplerinin tanımlanmasında immünofenotipik ve genetik özellikleri uygulamaya çalıştı. İlk olarak 2001'de tanıtılan ve 2008 ve 2016'da güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması REAL yaklaşımını daha da detaylandırmaktadır. Bu sınıflandırma, NHL'yi B hücresi, T hücresi ve doğal öldürücü (NK)-hücresi kökenli olanlara ayırır (5,6).

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Çalışma Formülasyonu (IWF) eski olarak kabul edilmesine rağmen, IWF sınıflandırması hala temel olarak tarihsel veri karşılaştırmaları için kullanılmaktadır.

Tablo 2. NHL WHO sınıflaması

Prekürsör hücreli lenfoma
Lenfoblastik Lenfoma, T hücreli/B hücreli
Periferik B hücreli neoplasmlar
B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
B hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplazmositik lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma
Nodal marjinal zone B hücreli lenfoma
Dalağın marjinal zone lenfoması
Saçlı hücreli lösemi
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma
Plazmasitom/Plazma hücreli miyelom
Periferik T ve NK hücreli neoplasmlar
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli granüler lenfositik lösemi
NK hücreli lösemi
Mikozis fungoides/Sezary sendromu
Periferik T hücreli lenfoma
Anjoimmünoblastik T hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, tip (anjiosentrik)
Enteropatik tip T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Anaplastik T hücreli lenfoma
Erişkin T hücreli lenfoma

NHL alt tipleri

NHL'ler lenfoid dokulardan köken alan, özellikle lenf düğümlerinden kaynaklanan tümörlerdir. Çeşitli neoplastik tümör hücre çizgileri, antijenle uyarılmış lenfoid foliküllerin hücresel bileşenlerinin her birine karşılık gelir. NHL, proto-onkogenleri veya tümör baskılayıcı genleri etkileyen lezyonların birikmesinden kaynaklanan B, T ve NK hücrelerinin aşamalı klonal çoğalmasını temsil eder (7). Hücre ölümsüzleşmesiyle sonuçlanır. Bu onkogenler, kromozomal translokasyonlar ile aktive edilebilir veya tümör baskılayıcı lokuslar, kromozomal silme veya mutasyonla etkisiz hale

getirilebilir. Ek olarak, bazı NHL alt tiplerinin genomu, çeşitli onkogenik virüsler tarafından eksojen genlerin eklenmesi ile değiştirilebilir.

NHL'lerin yaklaşık % 85'i B hücresi kökenlidir, sadece % 15'i T/NK hücrelerinden türetilir. Bu tümörler, farklılaşma seviyesi, menşе hücresinin büyüklüğü, menşе hücresinin proliferasyon hızı ve histolojik büyüme paterni ile karakterize edilir (8). B-hücresi NHL alt tiplerinin birçoğunda, büyüme ve hücre büyüklüğü örneği, tümör agresifliğinin önemli belirleyicileri olabilir. Normal B hücreli lenfoid foliküler yapılarını belli belirsiz olarak özetleyen nodüler bir düzende büyüyen tümörler genellikle yaygın bir düzende çoğalan lenfomalardan daha az agresiftir. Küçük lenfositlerin lenfomaları genellikle orta dereceli veya yüksek dereceli agresifliğe sahip olabilen büyük lenfositlerden daha ilımlı seyrederek. Bununla birlikte, bazı yüksek dereceli lenfoma alt tipleri küçük hücreli morfoloji ile karakterize edilir.

Matür B lenfositlerin yüzeylerinde antijen reseptörü olan ağır ve hafif zincirlerden oluşan immünoglobulin molekülleri bulunur ve ayrıca B lenfositler kendilerine spesifik CD19, CD20, CD22 ve CD79 molekülleri bulundururlar. Matür plazma hücrelerinde yüzeyde CD19, CD20, CD22 ve immünoglobulin molekülleri kaybolur (sitoplazmada immünoglobulin molekülleri yapılmaya ve salgılanmaya devam edilir) ve yüzeyde CD38 ve CD138 öne çıkar. Kemik iliğindeki kök hücreler pro-B lenfositlerine dönüştüklerinde yüzeylerinde CD19, CD79a, CD34, CD10 ve TdT (terminal deoksiniükleotidil transferaz) varındırırlar (9). Bu sırada immünoglobulin genleri henüz yeniden oluşur. Daha sonra bu hücrelerde immünoglobulin ağır zincir geni yeniden düzenlenmesi olur ve hücrelerde sitoplazmik μ zinciri yapılır. Bu hücreler Pre-B lenfositleri olarak bilinir. Dolayısıyla bu aşamalarda lenfositlerden kaynaklanan lenfoma veya lösemiler Prekürsör B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi olarak isimlendirilir. Bu aşamadan sonra immünoglobulin hafif zincir genlerinde yeniden düzenlenme olur ve hücreler membran yüzeylerinde IgM molekülü taşımaya başlayarak periferik lenfoid dokuya geçerler. İmmatür B hücreleri olarak tanımlanan bu hücreler CD20 ve CD22 de taşır ve immatür B hücrelerinde TdT ve CD10 ekspresyonu yitirilmiştir. Bu sırada immünoglobulin ağır zincir mRNA"sında alternatif ayrışma gerçekleşir, IgM'ye ek olarak IgD molekülleri de üretilir ve eksprese edilir. Yabancı antijenlere reaksiyon gösterebilme özelliği taşıyan bu hücreler matür B lenfositleri olarak isimlendirilir. Bu lenfositlerin bir kısmında pan-B antijenlerinin yanı sıra CD5 ekspresyonu da görülür. Bu hücreler kan dolaşımında bulunur ve lenfoid dokulardaki primer folikülleri geliştirir. MHL ve KLL bir bölümünün bu aşamadaki hücrelerden geliştiği kabullenmektedir. Bu lenfositler antijenik uyarı aldıktan sonra lenfoid dokularda parakortekste blastik

görünümlü büyük B hücrelerine dönüşerek aktive olurlar veya kısa ömürlü IgM üreten plazma hücrelerine dönüşürler ya da foliküllere yerleşerek aktivasyonlarını devam ettirirler. Folikül merkezlerine yerleşenler; sentrosit veya daha büyük sentroblastlardan meydana gelen GM B hücrelerini geliştirir. Daha sonra immünoglobulin genlerinde somatik mutasyonlar oluşmaya başlar ve hücrelerde pan-B antijenlerine ek olarak CD10 ve BCL6 ekspresyonu ve immün cevap sırasında görev almayacak lenfositlerin kolay ölümü için antiapoptotik özellik taşıyan BCL2 ekspresyonunda azalma görülür. Bu aşamadaki hücrelerden FL, Burkitt lenfoma (BL), HL ve DBBHL'ler gelişmektedir (8,9). Antijenle karşılaşmış ve aktive olmuş B lenfositler daha sonra bellek B hücrelerine dönüşerek foliküllerin etrafındaki marjinal bölgeye geçer. Bu aşamalardaki hücrelerden Marjinal zon lenfomalar (MZL) ve KLL'nin bir kısmı gelişmektedir. Ardından B hücrelerin bir bölümü plazma hücrelerine dönüşür veya lenfoid dokuda medüller alana ya da kemik iliğine göç ederler. B hücre antijenlerini kaybetmiş olan plazma hücreleri yüzeylerinde CD138, CD38 ve sitoplazmik immünoglobulin ağır ve hafif zincirleri bulundurlar. Plazma hücrelerinden gelişen tümörler Plazmositom veya Myelom olarak isimlendirilir (9, 10).

Prekürsör B hücreli Lenfoblastik Lenfoma/Lösemi

B hücre immünofenotipli matür olmayan lenfoid hücrelerin (lenfoblastlar) neoplazisidir (12). Klinik olarak en sık akut lösemi tablosuyla görülür. Çocuk ve genç erişkin erkeklerde daha sık karşılaşılır. Anemi, granülositopeni veya trombositopeni, ya da her üçünün birlikte olduğu kemik iliği yetmezliği nedeniyle şüphelenilen hastalarda görülür. Lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali yaygındır ve kemik ağrısı, artralji de ola bilir. Lenfadenopati hastaların % 10-20'sinde görülebilir. Genellikle ektranodal tutulum izlenir (deri, kemik, yumuşak doku vb). Histopatolojik olarak tümör diffüz patern oluşturan monoton görünümlü lenfoblastlardan gelişmiştir (11,12,13). İri, ince tozsu kromatin içeren çekirdeğe sahip neoplastik hücrelerde nükleol belirginliği görülmez. Çekirdekler bazen kıvrımlı yapıda görülebilir. Sık mitoz görülür ve vakaların yaklaşık % 10'unda belirgin yıldızlı gökyüzü manzarası vardır. Tümör hücreleri immünohistokimyasal olarak anti-TdT, CD19, CD22 ve CD79a antikoru ile pozitif olur. Tümör hücrelerinde anti-CD20, CD34, CD45, CD99 antikoru pozitif veya negatiftir. Sitoplazmik IgM ekspresyonu % 10 hastada pozitif izlenirken yüzey Ig ekspresyonu olmaz (13).

Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma

Küçük lenfositik lenfoma, NHL'lerin % 6-7'sini kapsar. Kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma altıncı veya yedinci dekatta pik yapar (14,15). Erkek kadın oranı 2:1'dir. En sık görülen semptom ve bulgular; lenfadenopati % 87, splenomegali % 54, hepatomegali % 14 oranında görülür. Tutulan lenf bezleri mobildir ve çok iri değildir. Olguların % 15-35'inde başlangıç lenf bezi tutulumu ile giden bir Küçük lenfositik lenfoma iken, zamanla klinik tablo Kronik lenfositik lösemi'ye dönüşür. Deri, akciğer, mide, meme, oküler tutulum ve adneks tutulumu ola bilir. Periferik kan, kemik iliği ve lenf bezlerindeki monomorfik CD5, CD23 pozitif küçük B lenfositler ile daha az oranda prolenfositler ve paraimmünoblastların infiltrasyonundan oluşur (15,16). Diffüz paternde bir infiltrasyon görülür, interfoliküler tutulum nadirdir. Lenf nodunda pseudodofoliküler paternde proliferasyon görüle bilir. Pseudofoliküler patern; proliferasyon merkezi yada büyüme merkezi olarak da adlandırılan pseudofoliküller, küçük lenfositlerden oluşan koyu zeminde, daha soluk boyanan büyük transforme hücrelerin, yani prolenfositler ve paraimmünoblastların gruplaşması tarzında karşımıza çıkar. İnfiltrasyondaki hakim hücre normal lenfositten hafif irice, kromatini kümelenme gösteren, nükleer membranda hafif derecede bir kontür düzensizliği bulunabilen, mitotik aktivitesi düşük küçük lenfositlerdir ve benign transforme olmamış matür lenfositten morfolojik olarak farklı olmazlar (16,17). Tanı sırasında kemik iliği tutulumu vardır ve tutulum hemen daima nodüler patternde olur. Splenomegali sıktır. DBBHL'ye transformasyon Richter Sendromu olarak bilinir. Küçük lenfositik lenfoma tümör hücrelerinde CD5, HLA-DR, CD19, CD79a, CD23, CD43 pozitifdir, CD10 ve cyclinD1 ekspresyonu olmaz (16).

Lenfoplazmositik Lenfoma (Waldenström Makroglobulinemi)

Tüm NHL'lerin % 1.7'sini oluşturan Lenfoplazmositik lenfoma (LPL) ileri yaşlarda, erkeklerde 2 kat sık görülür. LPL veya Waldenström Makroglobulinemi (WM) hastalarının yaklaşık % 25'i tanı sırasında asemptomatikdir (18). Kemik iliği incelemesinde malign B lenfositlerin gelişimlerinin plazmositoid lenfosit evresinde durakladığı görüldüğünde ve serumda IgM yüksek düzeyde bulunduğunda hastalar WM tanısı alır. Semptomatik hastalarda belirtiler neoplastik hücrelerin salgıladığı monoklonal IgM sekresyonu ve atipik lenfositlerin doku infiltrasyonu sonucu ortaya çıkar. Tümör tarafından yoğun kemik iliği infiltrasyonu sonucu sitopeniler olur. Anemi, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati görüle bilir (18,19). Litik kemik lezyonları olmaz. Yüksek miktarda IgM proteini üretimi sonucunda WM adı verilen hiperviskozite sendromu (baş ağrısı, baş

dönmesi, sağırılık, görme bozukluğu, kanamalar, soğuk ürtikeri) görülür. Kemik iliği, lenf bezleri, karaciğer tutulumu olabilir. Tümör hücrelerinde genellikle IgM, bazen IgG, nadiren IgA tipi monoklonal Ig ve çoğunlukla kappa hafif zinciri görülür. Anti-CD19, CD20, CD22, CD79a antikorları ile pozitif, anti-CD5 ve CD10 antikorları ile negatif (nadiren pozitif) olur (19,20).

Marjinal Zone Lenfoma (MZL)

NHL'lerin % 5-7'sini oluşturan alt tipidir. WHO sınıflamasına göre Ekstranodal marjinal zon lenfoma (EN-MZL), Nodal marjinal zon lenfoma (N-MZL) ve Splenik marjinal zon lenfoma (S-MZL) olarak 3 alt gruba bölünür. S-MZL germinal merkezleri sarıp ortadan kaldıran ve folikül mantle zonunun yerini alan küçük lenfosit infiltrasyonu ve marjinal zon diferansiasyonu ile karakterizedir. Beyaz pulpada arada transforme blastlar ve kırmızı pulpada hem küçük, hem de büyük hücre infiltrasyonu rastlanır. Çoğu 50 yaş üstündedir. Dalak yanı sıra, dalağın hiler lenf bezleri, kemik iliği sıklıkla tutulur. Genelde periferik lenf bezi tutulumu olmaz. Dalak orta derecede büyür. Dalağın beyaz pulpasında nodüler tutulum görülür. Geniş soluk sitoplazmalı, küçük ile orta boy arası marjinal zon hücrelerini andıran hücrelerden oluşan infiltrasyon olur. Kırmızı pulpada daha iri hücrelerin oluşturduğu küçük nodüller görülür ve sıklıkla sinüslerin de infiltrasyona uğradığı görülür. Plazmositik diferansiasyon olabilir (21). Tümör hücrelerinde yüzey anti-IgM antikor pozitif, anti-IgD antikor pozitif veya negatif, sitoplazmik Ig ekspresyonu pozitif veya negatif, CD20, CD79a, BCL2 ekspresyonu mevcut iken, anti-CD5, CD10, CD23, nükleer cyclin D1, CD103 ve TRAP (Tartrat Rezistan Asit Fosfataz) antikorları ile reaksiyon görülmez (22). Mukoza ilişkili lenfoid dokularda görülen ENMZL düşük dereceli B hücre immünofenotipli bir NHL'dir. Tükürük bezi, mide, ince ve kalın barsak, akciğer gibi dokulardan oluşur (23,24,25,26). Monositoid B lenfositlerden oluşur, plazma hücre diferansiasyonu olabilir. Etiyolojide Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi, Helikobakter Piloni enfeksiyonunun rolü vardır (23,24,25). Geç dönemde uzak yayılım ya da DBBHL transformasyonu izlenebilir. N-MZL (Monositoid B hücreli lenfoma) 6. ve 7. dekada sıktır, kadın/erkek oranı 2/1'dir. Olguların 3/4'ünde lenfadenopati vardır. Histopatolojik olarak monositoid B hücrelerden sentrosit benzeri hücrelere dek değişen morfolojilerde atipik lenfositler, büyük lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan heterojen bir proliferasyon izlenir. Nadiren kemik iliği ve periferik kana yayılım olur. Kemik iliğinde nodüler ve interstisyel infiltrasyon şeklinde tutulum saptanır. İntrasinüzoidal lenfoma hücreleri karakteristiktir. En sık görülen patern parafoliküler ve interfoliküler patern olup, tümör hücreleri reaktif foliküller çevresinde görülür ve bu paterne marjinal

zon paterni adı verilir. Olguların % 20'sinde kapsüler skleroz olur. Olguların % 30'unda monotipik plazma hücre proliferasyonu izlenir. Sinüs infiltrasyonu, marjinal zon-parafoliküler alan infiltrasyonu veya lenf bezi yapısının tümüyle silinmesi şeklinde paternler görülebilir. Tümör; monositoid B hücreleri yanında, sentrosit benzeri hücreler, küçük lenfositler, plazmositoid lenfositler ve plazma hücreleri gibi hücrelerin heterojen karışımıdır. Büyük hücreler (sentroblastlar veya immunoblastlar) her zaman vardır. Monotipik B hücreleri IgM ve pan-B hücre belirleyicileri oluştururlar. Tümör hücrelerinde anti-CD10, CD5 ve CD25 antikorları ile genellikle reaksiyon görülmez (22).

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)

MHL tüm NHL'ler içindeki oranı farklı serilerde % 2-11 arasındadır. MHL erkeklerde, orta ve ileri yaş grubunda daha sık görülür, 50 yaşın altında oldukça azdır. MHL olguları tipik olarak kliniğe, çok sayıda 2–5 cm çapında lenfadenopati ile gelirler. Olguların yarıya yakınında konstitüsyonel semptomlar bulunur, bunlar arasında en sık görülen kilo kaybıdır, gece terlemesi daha azdır. Splenomegali, gastrointestinal sistem ve kemik iliği tutulumu oldukça sık görülür (27). Kromozom 11'de cyclinD1 geni ile kromozom 14'deki Ig ağır zincir elemanlarının birleşmesine neden olan t(11;14) mevcuttur (29). Küçük ile orta boy arası lenfoid hücrelerin monomorfik infiltrasyonu ile karakterli nodüler, diffüz ya da mikst paternde bir B hücre immunfenotipli NHL'dir. İmmünofenotipik olarak neoplastik hücrelerde yüzey IgM veya IgD pozitifdir, % 20 olguda ise IgM ve IgD birlikte pozitif olur. Tümör hücrelerinde Pan-B antijenleri (CD19, CD20, CD22) yanı sıra, HLA-DR, BCL2, CD5, CD43, cyclinD1 antijen ekspresyonları saptanır. BCL6 ve CD10 immünreaktivitesi görülmez, anti-CD23 antikor ekspresyonu negatif veya zayıf pozitif olabilir (28,30).

Foliküler Lenfoma (FL)

FL hem sentrositlerden (küçük bölünmüş foliküler merkez hücreler) hem de sentroblastlardan (büyük bölünmemiş foliküler merkez hücreler) türetilen tümörleri içeren, heterojen bir klinikopatolojik tiptir. FL hemen hemen her zaman kısmen foliküler bir büyüme düzenine sahiptir, bu da hem kaba hem de mikroskopik olarak nodüler bir görünüm verir. NHL'nin en yaygın 2. alt tipidir ve tedavi edilmeyen hastanın survival'ın yıllar içinde ölçüldüğü lenfomalar olarak tanımlanan klinik olarak indüklenmeyen NHL'lerin en yaygın olanıdır.

Dünyada kesin FL insidansı bilinmemektedir, çünkü bazı ülkelerde epidemiyolojik veriler vaka tespiti ve doğru tanı için ihtiyaç duyulan kaynak eksikliği ile sınırlıdır. Sonuç olarak,

epidemiyolojik verilerin çoğu, ABD ve Avrupa'daki büyük merkezlerde tedavi gören hastaların retrospektif analizlerinden gelir. Bir bütün olarak ABD'de FL, NHL'lerin yaklaşık % 35'ini oluşturmaktadır ve 100.000 kişi başına tahmini 3,18 vaka insidansına sahiptir (31). Avrupa'da tahmini insidans, yılda 100.000 kişi başına 2.18 vakadır (32). İnsidansı zaman içinde stabildir, ancak Beyazlar'daki insidansın Siyah ve Asya'daki popülasyonların iki katından fazla olmasıyla etnik kökene göre değişir (31,33,34). İnsidansı yaşla birlikte artar, FL en sık orta yaşlı bireylerde ve yaşlılarda görülür, ortanca yaş 65 yaşıdır (35,36). FL nadiren çocuklarda veya gençlerde ortaya çıkar.

Çok sayıda potansiyel risk faktörü önerilmiş olsa da, çoğu bağımsız çalışmalarda doğrulanmamıştır. Bu nedenle, FL gelişimi için risk faktörleri konusunda fikir birliği eksikliği vardır. Az sayıda vaka ailesel görünmektedir (37,38). FL gelişme riski, FL'li kişilerin yakınları arasında hafifçe artarken, mutlak risk düşüktür (39).

FL'nin germinal merkez B hücrelerinden, hem sentrositlerden (küçük bölünmüş foliküler merkez hücreler) hem de sentroblastlardan (büyük bölünmemiş foliküler merkez hücreler) ortaya çıktığı düşünülmektedir (40,41). FL patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. FL'nin yaklaşık % 85'i t(14;18)'e sahiptir, bu da BCL2 aşırı ekspresyonuna neden olur. BCL2 uzun süreli hücre sağkalımına yol açan programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) engelleyen bir onkogendir. Bununla birlikte, FL gelişimi için çoklu genetik olayların gerekli olduğu açıktır, çünkü t(14;18), reaktif lenfoid dokularda ve periferik kanda normal bireylerin oldukça büyük bir fraksiyonunda küçük bir B hücresi alt kümesinde tanımlana bilmektedir. Tamamlayıcı kazanılmış mutasyonların çoğu, kromatin değiştirici enzimleri kodlayan genleri içerir (42,43). Ek olarak, çoğu FL'ler, anti-idiotip antikorlarla tedaviden sonra bile yüzey immünoglobülini (tipik olarak IgM) eksprese eder, Ig aracılı B hücre reseptörü sinyalleşmesinin FL hücrelerinin büyümesinde, hayatta kalmasında da önemli olduğunu gösterir (44,45).

FL'li hastaların çoğu servikal, aksiller, inguinal veya femoral bölgelerde ağrısız periferik adenopati ile başvururlar (46,47). Adenopati genellikle kendiliğinden kaybolur, ancak tamamen yok olmaz. Hiler ve mediastinal düğümler sıklıkla rol alırken, büyük mediastinal kitleler nadirdir. Bazı hastalar, gastrointestinal ve idrar yolu tıkanıklığı kanıtı olan veya olmayan nispeten asemptomatik geniş karın kitleleri ile başvurmaktadır. Evreleme çalışmaları genellikle yaklaşık % 40 dalak, % 60-80 kemik iliğinin, % 50 karaciğer tutulumu ile yaygın hastalığı göstermektedir (48).

Tanıda yaygın hastalık varlığına rağmen, çoğu hasta lenf nodu büyümesi dışında asemptomatiktir. Sadece % 20'si B semptomlarıyla ortaya çıkar (yani ateş, gece terlemesi veya

istemsiz kilo kaybı) (49). Özellikle FL ile ilişkili karakteristik laboratuvar anormallikleri yoktur ve büyük tümör yüküne rağmen, periferik kanda artmış LDH veya sitopeniler bulunan hastaların % 25'inden azında görülür(49). Lenfatik organlar veya kemik iliği dışındaki organların tutulumu nadirdir (50,51). Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir, ancak periferik sinir sıkışması ve kord sıkışmasına neden olan epidural tümör kitleleri gelişebilir. Bazı hastalarda, dispepsi nedeniyle yapılan endoskopi sırasında sıklıkla rastlantısal bir bulgu olarak duodenumun ikinci kısmında kitle olarak görülür.

Burkitt Lenfoma (BL)

Çocuk ve erişkinlerde sık görülen hızlı seyirli bir NHL'dir. BL, MYC geninin kromozom 8 üzerindeki translokasyonu ve deregülasyonu ile karakterizedir. 3 farklı klinik form kabul edilmektedir: endemik (Afrika), sporadik (endemik olmayan) ve immün yetmezlik ile ilişkili. Histolojik olarak özdeş olmalarına ve benzer klinik davranışa sahip olmalarına rağmen, epidemiyoloji, klinik sunum ve genetik özellikler açısından 3 form arasında farklılıklar vardır.

BL ve Burkitt lösemi, WHO hematolojik malignitelerin sınıflandırılmasında aynı hastalığın farklı belirtileri olarak kabul edilir. Revize 2016 WHO sınıflandırması ayrıca BL'ye benzeyen üç agresif B hücreli lenfoma ögesi önermektedir: "11q sapması olan Burkitt benzeri lenfoma"; "MYC ve BCL2 veya BCL6 rearrangement yüksek dereceli B hücreli lenfoma" ve "Belirsiz yüksek dereceli B hücreli lenfoma" (52,53). Bu gruptaki bazı tümörler daha önce "Burkitt benzeri" lenfoma olarak sınıflandırılmıştı. BL dünya çapında kesin olarak görülme sıklığı bilinmemektedir, çünkü bu tür epidemiyolojik verilerin toplanması, gelişmekte olan ülkelerde en yüksek görünen insidansa sahip vakaların tespiti ve doğru teşhisi için gerekli kaynakların eksikliği ile sınırlıdır (örn., ekvatorial Afrika) (54).

Endemik BL ekvatorial Afrika ve Yeni Gine'de bulunur. Afrika'da BL insidansı, ABD'de görülenden yaklaşık 50 kat daha yüksektir (55). BL, ekvator Afrika'daki tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 30-50'sini oluşturuyor ve bu da yılda 100.000 çocuk başına 3-6 vaka tahmin ediliyor (56). Zirve insidansı 4-7 yaş arası çocuklarda görülür ve erkek: kadın oranı yaklaşık 2:1'dir. Vakaların % 50-60'ında çene veya yüz kemik tümörü şeklindedir. Karın primer tutulumu daha az görülür. Birincil tümör, mezenter, yumurtalık, testis, böbrek, meme ve menings gibi ektranodal bölgelere yayılabilir. Periferik lenf nodları, mediasten ve dalağın primer tutulumu nadirdir. Kemik iliği tutulumu, ilk başvuru sırasında hastaların % 10'undan azında görülür, ancak tekrarlayan veya tedaviye dirençli hastalıkların sık görülen bir komplikasyonudur.

Sporadik BL ABD ve Batı Avrupa'da görülür. BL, ABD'de pediatrik lenfomaların % 30'unu ve erişkin NHL' nin <% 1'ini oluşturur. Bu, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yılda milyonda yaklaşık 3 vakanın tahmini insidansına dönüşmektedir. Avrupa'da, insidans, yılda milyonkişi başına yaklaşık 2,2 vakadır (57). Zirve insidansı 11 yaş arası çocuklarda görülür. Yetişkinler arasında sporadik BL tipik olarak 35 yaşın altındaki hastalarda görülür ve ortalama yaş 30'dur (58). Sporadik BL, Kafkasyalılar arasında Afrika ya da Asyalı Amerikalılardan daha yaygındır. Veriler, Orta Amerika'nın bazı bölgelerinde (örneğin,Guatemala) önemli ölçüde daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir (59). Sporadik form, genellikle distal ileum, mide, çekum veya mezenter, böbrek, testis, yumurtalık, meme, kemik iliği veya SSS içeren, kitlesel bir hastalık ve assit ile birlikte görülür. Semptomların sunulması, sıklıkla akut apandisit veya intussusepsiyonu taklit eden bağırsak tıkanması veya gastrointestinal kanamayı içerebilir. Vakaların yaklaşık % 25'inde çene veya yüz kemiklerinin tutulumu vardır.Lenfadenopati genellikle lokalizedir. Kemik iliği ve SSS tutulumu, ilk başvuru sırasındaki vakaların sırasıyla yaklaşık % 30-15'inde görülür, ancak tekrarlayan ve tedaviye dirençli hastalıkların sık görülen komplikasyonlarıdır (60).

Bağışıklık yetmezliği ile ilgili değişken, öncelikle HIV enfeksiyonu olan kişilerde ve daha az yaygın olarak, diğer bağışıklık yetersizliği nedenleri (örneğin, organ nakli alıcıları) olan hastalarda görülür. HIV pozitif hastalarda, BL tipik olarak nispeten yüksek CD4 sayısı olan ve fırsatçı enfeksiyon bulunmayan hastaları etkiler (61). HIV ile ilişkili diğer lenfomaların çoğuna kıyasla, HIV-pozitif popülasyondaki BL oranı, güçlü antiretroviral tedavinin (ART) ortaya çıkması ile azalmamıştır. İmmün yetmezlik ile ilgili vakalar daha sık lenf bezleri, kemik iliği ve SSS tutulumunu içerir.

BL gelişimi, MYC protein transkripsiyon faktörünü şifreleyen 8q24 kromozomunda bulunan MYC proto-onkojenin yapıcı ifadesine bağlıdır. Bu transkripsiyon faktörü, hücre büyümesi ve bölünmesi, ölümsüzleştirme, Warburg metabolizması ve apoptozla hücre ölümü gibi birçok hücre işlemini düzenleyen hedef genlerin ekspresyonunu modüle eder. BL'yi karakterize eden MYC kromozomal translokasyonu, B hücrelerinde immünoglobulin gen segmentlerinin çeşitlendirilmesinde denenen bir hatanın moleküler imzasına sahiptir. Kromozomal translokasyonlar, eşzamanlı olarak en az iki farklı yerde meydana gelen DNA kopmalarının uçlarına homolog olmayan birleşme içerir. MYC'nin BL'deki Ig lokuslarına birleştirildiği genomik sekansların klonlanması ve sekanslanması, söz konusu Ig genlerinde DNA kopmalarının, B hücreleri için normal olan, yani Ig V (D) J rekombinasyonu veya Ig sınıfı denenmiş işlemler yoluyla meydana geldiğini açıkça gösterir. Bazı makaleler, MYC'nin yakınında DNA kırılmasının, immünoglobulin sınıf geçişi için gerekli bir

enzim olan aktivasyon kaynaklı sitozin deaminazın, üst üste binen algı ve antisens ile karakterize edilen MYC gen gövdesine bitişik arttırıcı bölgelere getirilmesinden kaynaklandığını göstermektedir (62,63). MYC'de DNA parçalarının nasıl mekansal olarak yakınlaştığı bilinmemektedir, bu arada DNA uçlarının MYC translokasyonlarını oluşturmak için birleştirilmesinin ön şartı olan interfaz çekirdeğindeki Ig lokusunda bulunan DNA kopmalarına uzamsal olarak yakın olduğu bilinmemektedir. Elde edilen MYC düzensizliği onkogenlerde ve tümör baskılayıcılarda ek mutasyonlarla tamamlanmaktadır.

Kronik EBV enfeksiyonu hemen hemen tüm endemik (Afrika) BL vakalarında ve az sayıda sporadik ve immün yetmezlikle ilişkili BL vakasında rol oynuyor gibi görünmektedir. Fare modellerinde yapılan çalışma, sıtmanın, germinal merkez B hücrelerinde uzun süreli AID ekspresyonuna neden olarak MYC içeren kromozomal translokasyonlarla B hücresi lenfomalarını seçici olarak indüklediğini göstermektedir (64).

BL hastalar, hızla büyüyen tümör kitleleri ile ortaya çıkarlar ve sıklıkla çok yüksek serum LDH konsantrasyonu ve yüksek ürik asit seviyeleri olan spontan tümör lizis kanıtlarına sahiptir. Tümör iki katına çıkma süresi çok kısadır (25 saat). Bu lenfomaların büyüme fraksiyonu çok yüksektir, sık mitotik rakamlar görülür ve Ki-67 + (MIB-1 +) hücrelerinin fraksiyonu % 100'e yaklaşır.

Diffuz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)

DBBHL NHL olgularının % 25-40'ını oluşturan, NHL'nin en yaygın histolojik alt tipidir(65).DBBHL'nin teşhis kategorisinin morfoloji, genetik ve biyolojik davranış açısından oldukça heterojen olduğu giderek daha fazla takdir edilmektedir. Artık, 2017 WHO sınıflandırmalarında ayrı ayrı tanısal kategoriler olarak kabul edilebilecek kadar belirgin olan bazı klinikopatolojik varlıklar tanınır: T hücresi / histiyositten zengin DBBHL, mediasteninin primer DBBHL 'si, EBV pozitif DBBHL Lenfomatoid granülomatozu, Primer SSS DBBHL, primer kutanöz DBBHL, kronik inflamasyonla ilişkili DBBHL.

ABD ve İngiltere'de, DBBHL insidansı yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 7 vakadır (64,65). Avrupa'da görülme sıklığı, yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 4,92 vakadır (66). İnsidans etnik kökene göre değişmekte olup, Siyahlar, Asyalılar ve Amerikan Yerlileri veya Alaska yerlilerinde daha yüksek oranlar bulunmaktadır (67,68). Buna karşılık, Danimarka'da görülme sıklığı yılda 100.000 yetişkin başına yaklaşık 3 vakadır (69). DBBHL, Orta ve Güney Amerika'da NHL'lerin yaklaşık % 40'ını oluşturduğu daha sık bir NHL alt tipi gibi görünmektedir (70). Diğer çoğu NHL' de olduğu gibi,

erkeklerde meydana gelen vakaların yaklaşık % 55'inin olduğu bir erkek baskınlığı vardır (64). İnsidans yaşla artar. Ortanca yaş, bir bütün olarak hastalar için 64 yıldır, ancak Siyahlar için Kafkasyalı Amerikalılardan daha gençtir. DBBHL ve diğer NHL alt tipleri olan hastaların ailesel agregasyonu kaydedilmiştir (70). Örnek olarak, İsveç ve Danimarka'dan gelen geniş bir populasyon temelli gözlemsel çalışma, agresif NHL'li probandların yakınlarının NHL gelişme riskinin yaklaşık 3,5 kat arttığını bildirmiştir (71).

DBBHL, olgun bir B hücresinden ortaya çıkar ve genellikle iki farklı aktif B hücresi türü olan sentroblastlara veya immünoblastlara benzeyen hücrelerden oluşur. DBBHL 'nin moleküler patogenezi karmaşıktır ve hem bu hastalık için spesifik olan genetiği hem de diğer NHL varyantlarıyla paylaşılan moleküler değişiklikleri içerir. DBBHL, B hücreli KLL (örn. Richter transformasyonu), lenfoblastik lenfoma, FL, MALT lenfoması dahil olmak üzere birçok düşük dereceli B hücreli lenfoma tipinin transformasyonu yoluyla ortaya çıkabilir. NHL'nin HIV enfeksiyonu ortamındaki patogenezi yeterince anlaşılmamıştır, ancak kronik B hücresi uyarımı ve T virüs immün yetmezliğinin, dönüştürücü virüslerin, özellikle EBV'nin kontrol kaybına yol açan önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

DBBHL'li hastalar tipik olarak, hızlı şekilde büyüyen semptomatik bir kitle olarak görülebilirler. Ekstranodal tutulum evre I / II hastalığı ile başvuranlarda sık görülür (72). Hastaların yaklaşık % 30'unda sistemik "B" semptomları gözlenir (73). Hastaların yaklaşık % 60'ı ileri evre DBBHL (evre III veya IV) ile ortaya çıkarken, % 40'ı genellikle lokalize hastalığa sahiptir. Kemik iliği tutulumu vakaların % 30'unda görülür. Vakaların % 40'ında hastalık ekstranodal ekstrapredükör dokularda ortaya çıkar. Primer ekstranodal hastalığın en yaygın bölgesi gastrointestinal sistemdir. Ancak hastalık, testis, kemik, tiroid, tükürük bezleri, bademcik, cilt, karaciğer, meme, adrenal, böbrek, burun boşluğu, oküler adneks, paranazal sinüsler, uterin serviks, SSS gibi hemen hemen her dokuda ortaya çıkabilir.

DBBHL, belirgin nükleol ve bazofilik sitoplazmaya sahip büyük, transforme edilmiş B hücrelerinden, dağınık bir büyüme paterninden ve yüksek (>% 40) proliferasyon fraksiyonundan oluşan heterojen bir tümör grubudur. Lenf düğümleri genellikle normal mimarinin atipik lenfoid hücrelerinin tabakaları tarafından tam olarak etkilendiğini gösterir. Tümör hücreleri genellikle normal sentroblastlara ve immünoblastlara benzerler. Sentroblastlar, yuvarlak veya oval çekirdekli, veziküler büyük, bölünmemiş hücrelerdir. İmmünoblastlar, çok belirgin nükleoli ve bol miktarda sitoplazmaya

sahip, genellikle plazmasitoid özelliklere sahip daha büyük hücrelerdir. Bazı tümörler, sentroblastik ve immünoblastik formların karışımlarını içerir.

Plazmablastik DBBHL, diğer DBBHL'lerden ayrılmasına izin veren immünofenotipik özellikler gösteren morfolojik bir varyanttır. Plazmablastik lenfoma tümör hücrelerinin tipik olarak, genellikle belirgin tek nükleol ile birlikte büyük, eksantrik olarak yerleştirilmiş çekirdekleri ve birlikte "plazmablast benzeri" bir görünüm oluşturan bol miktarda bazofilik sitoplazmaya sahiptir. Spesifik olarak, bu tümörler tipik DBBHL 'de (örneğin, CD20 ve CD79a'da bulunan pan-B hücre işaretleyicileri yerine) plazma hücre işaretleyicilerini (örneğin CD138) ifade eden geç B hücrelerinden oluşur. Bu gruba ait bazı tümörler, kendine özgü genetik veya klinikopatolojik özelliklere sahiptir. Örneğin, orofarengeal plazmablastik lenfomalar, HIV-pozitif bireylerde en sık görülür ve EBV sıklıkla pozitifdir. Plazmablastik lenfomanın bir başka nadir genetik alt tipi, ALK tirozin kinaz geninin mutasyonuna sahiptir. Bu tümörlerin plazmaselüler diferensasyon nedeniyle, kemik iliğini tuttuklarında anaplastik miyelom ile kolayca karıştırılabilirler.

DBBHL'nin immünofenotipi histokimya veya akım sitometrisi ile doğrulanabilir. DBBHL'deki tümör hücreleri genel olarak pan B hücre antijenlerini (CD19, CD20, CD22, CD79a) ve ayrıca CD45'i eksprese eder. Tümörlerin %75'i, IgM izotipinin en sık yüzeyini veya sitoplazmik monoklonal immünoglobülini (Ig) eksprese eder (74). CD30 ekspresyonu, vakaların yaklaşık %25'inde (özellikle anaplastik varyant) bulunur (75). FL vakalarının % 90'ında görülen t(14;18), DBBHL'li hastaların yaklaşık % 30'unda da mevcuttur. Bu gibi durumlar, önceki bir FL'nin histolojik dönüşümlerini temsil edebilir veya bir germinal merkez B hücre gen ekspresyon profili gösteren DBBHL alt kümesi ile ilişkili olabilir (76,77). Histolojik transformasyon vakalarında, p53 ve p16 tümör baskılayıcıları içeren 9p21'deki homozigot delesyonların yanı sıra, yüksek frekansta TP53 mutasyonları görülür. T (14;18) nodal ve yayılmış hastalıklarla ilişkilidir ancak daha kötü bir prognoz ile ilişkili değildir. Ayrıca, BCL6 ile olduğu gibi, BCL2 translokasyonu olmayan birçok tümörde BCL2 ekspresyonu gözlenir.

Tüm DBBHL vakalarının, menşе hücresini belirlemek için test edilmesi önerilmektedir. Gen ekspresyon profili (GEP), menşе hücresini belirlemek için altın bir standarttır. Tamamlayıcı DNA mikrodizileri yoluyla GEP, NHL ve diğer malignitelerin sınıflandırılması, teşhisi için gelişen bir yaklaşımdır. Bir dizi çalışma GEP'e dayanarak DBBHL'yi sınıflandırmıştır. Birkaç farklı sınıflandırma üretilmiş; en yaygın kullanılan DBBHL'yi iki ana gruba ayırır

1) Germinal merkez B hücre tipi (GMB)

2)Etkinleştirilmiş B hücresi tipi (EBH)

Germinal merkez B hücre tipi (GMB)

Bu durumlarda normal bir germinal merkez B hücreye benzeyen bir GEP bulunur. GMB tümörleri, vakaların yaklaşık % 30-40'ında t (14; 18) translokasyonları gösterir ve standart R-CHOP tedavisi ile beş yıllık sağkalım oranına sahiptir (78).

Etkinleştirilmiş B hücresi tipi (EBH)

Bu durumlarda, etkinleştirilmiş bir B hücreğine benzeyen bir GEP bulunur. Bu tümörler muhtemelen plazmitiktik farklılaşmanın erken aşamalarına başlamış olan bir germinal merkez B hücresinden türetilmiştir. EBH tümörleri sıklıkla, INK4A/ARF'yi şifreleyen trisomi 3, CDKN2A'nın silinmesi ve anti-apoptotik nükleer faktör kappa B (NF-kB) yolunun yapısal aktivasyonunu gösterir ve sadece nadiren t (14; 18) translokasyonlarına sahiptir (79).

MYC, BCL2, BCL6 anormallikleri

DBBHL'deki en sık görülen sitogenetik anormallikler, onkogen BCL2, BCL6 ve MYC'yi içerir. BCL2 onkogen 18q21.33'te bulunur. BCL2 translokasyonları, DBBHL'nin yaklaşık 1/3 de, çoğunlukla GMB moleküler alt tipinde bulunur. BCL2'yi içeren translokasyonlar, tek genetik anormallik (örneğin, eşzamanlı MYC translokasyonu ile ilişkili değil) olarak mevcut olduğunda sağkalımı etkilemediği görünmektedir (80). BCL2 proteininin DBBHL'de ekspresyonu, t(14;18) ile ilişkili değildir. DBBHL'nin EBH alt tipi yalnızca nadiren t(14;18)'e sahipken, 18q21'in amplifikasyonları vakaların 1/3 de görülür ve bu tümörlerdeki BCL2 aşırı ekspresyonu için olası bir mekanizma sağlar. BCL2 protein ekspresyonunun klinik sonuçlar üzerindeki etkisi tartışmalıdır. DBBHL'nin farklı alt tiplerinde BCL2 ekspresyonunun prognostik etkisini netleştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

BCL6 geni, 3q27.3'te bulunur. BCL6 translokasyonları, DBBHL'nin 1/3'ünde bulunur. ABC alt tipiyle birleşme eğilimi vardır, ancak bu genetik sapmanın varlığı bağımsız prognostik değere sahip görünmemektedir (81).

MYC onkogen 8q24.21'de bulunur. MYC içeren translokasyonlar, DBBHL vakalarının % 5-15'de görülür ve Doksorubisin bazlı kombinasyon kemoterapisi (örn., R-CHOP) ile tedaviyi takiben kötü prognoz sağlar (82). Bir seri düşük sonuçların öncelikle MYC yeniden düzenlenmesinin diğer

partner genlerden ziyade immünoglobulin genleri içerdiği vakalarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Myc amplifikasyonu, DBBHL'nin % 2'de meydana gelir ve ayrıca daha kötü sonuçlar ile ilişkilidir.

Double hit lenfoma

Double hit lenfoma terimi bazen DBBHL'ye morfolojik olarak benzeyen, ancak BCL2 ve MYC geninin birlikte ekspresyonunu içeren lenfoma vakalarına atıfta bulunmak için kullanılır. Bu tip artık DBBHL türleri olarak kabul edilmemektedir. 2016 WHO sınıflamasında double hit DBBHL olarak sınıflandırılmıştır (83). R-CHOP kemoterapisi ile tedavi edildiğinde double hit MYC / BCL2 lenfomaları DBBHL'den daha kötü prognoza sahiptir. MYC, BCL2 ve BCL6 üçünün aynı anda ekspresyonunun eklendiği nadir görülen triple hit lenfoma da açıklanmıştır ve çoğu veri bu genotiplerin de kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu öne sürmektedir.

Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması (PSSSL)

PSSSL sistemik hastalığın kanıtı olmadan beyni, leptomeninksleri, gözleri veya omuriliği tutan, ektranodal NHL çeşididir. Epidemiyoloji ve klinik prezentasyon hastada bağışıklık yetmezliğine bağlı olarak değişir. PSSSL yeni tanımlı primer SSS tümörlerinin yaklaşık % 4'ünü temsil eder ve insidans oranı yılda milyon kişi başına dört vakadır (84). Genel popülasyondaki insidans, 1960'lardan 1990'lara yükseldi, 1990'ların ortalarında zirveye ulaştı ve ardından düşüş gösterdi. Bu tür değişiklikler büyük oranda 20 ila 64 yaş arasındaki erkeklerdeydi. Bu nedenle, eğilim büyük oranda HIV/AIDS insidansındaki ve yönetimindeki aynı zaman dilimindeki değişikliklerle ilişkilendirildi. Buna karşılık, 65 yaşından büyük yetişkinlerde görülme oranı, son on yılda bile düzenli bir şekilde artmıştır. AIDS'le ilişkili olmayan PSSSL vakalarının çoğu, 45-65 yaşları arasındaki hastalarda teşhis edilir, medyan beşinci on yılda tanı konulur (85). Ortanca yaşları 14 olan çocuklarda nadir vakalar tanımlanmıştır. Erkekler ve kadınlar eşit derecede etkilenir. PSSSL gelişimi için en dikkat çekici risk faktörü immün yetmezliktir. Buna HIV enfeksiyonu, iyatrojenik immün baskılama ve Ataksi-telanjiyektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, şiddetli kombine immün yetmezlikler ve X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık dahil konjenital immün yetmezlik dahildir. Ek olarak, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, miyastenia gravis, sarkoidoz ve vaskülit gibi otoimmün hastalıkları olan hastalarda, hastalığa veya tedaviye bağlı PSSSL gelişme eğilimi olabilir. Organ nakli sonrası, PSSSL, terapötik immünosüpresyonun ölçüsü ile orantılı olarak gerçekleşir. Nadiren, hastalar PSSSL'yi önceden hedefleyen sporadik veya Lyme hastalığı ile ilişkili bir

demiyelinizan hastalık geçirmişlerdir(86). PSSSL'de görülen SSS neoplastik lenfositik infiltrasyonuna yol açan hücrel ve moleküler olaylar netleşmemiştir. SSS normalde lenfoid agregatlarından yoksundur ve malign transformasyonun normal olarak SSS lenfositleri kaçakçılığı içinde lokal olarak gelişmesi veya sistemik olarak SSS için spesifik tropizmi olan lenfositlerin alt popülasyonunda sistemik olarak gelişip gelişmeyeceği spekülatif kalmaktadır. Bu tropizm, CD44 ve CD18 gibi spesifik hücre yüzeyi yapışma moleküllerinin ve çeşitli kemokin reseptörlerinin (örn, CXCL) ekspresyonu yoluyla kolaylaştırılabilir. SSS içinde malign lenfoid hücrelerin yayılmasının, adezyon molekülü CD44 ve transmembran protein reseptörü Fas (CD95) gibi selektin ve kadherin moleküllerinin kompleks bir etkileşimini içerdiğine inanılmaktadır(87). PSSSL'de yüksek frekansta meydana gelen değişiklikler arasında bialelik sikline bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A) kaybı ve miyeloid farklılaşma primer yanıt geni 88 (MYD88), CD79B ve TBL1XR1'deki somatik mutasyonlar bulunmaktadır. B hücresi reseptörü/NF-kappa B yolakları, tümörlerin çoğunda değişmiştir(88). PSSSL'nin sistemik yayılımına dair gözlem nadirdir, PSSSL'deki orijin hücrelerinin, neoplastik lenfositlerden türetilebileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, Epstein-Barr virüsü (EBV), PSSSL gelişimine nedensel bir bağlantıya sahip olabilir ve virüs tespit edildiğinde onkogenik olabilir. EBV'den gelen genomik materyal, hem immün sistemi baskılanmış hem de immün sistemi baskılanmamış bireylerde PSSSL hücrelerinde tespit edilmiştir. Bununla birlikte, immün baskılanmamış hastaların çoğunda, tümörlerinde EBV genomik DNA'sı bulunmuyor gibi görünmektedir. Ayrıca, spinal sıvıda EBV DNA'sı olan hastaların hepsinde PSSSL yoktur. PSSSL, EBV aracılı klonal çoğalmanın ve B-lenfositlerin malign transformasyonunun bir sonucu olabilir. Bu, immün mekanizmalarla düzenlenebilecek bir işlemdir (89). İmmünohistokimyasal değerlendirme PSSSL'nin postgerminal merkez B hücrelerinden türetildiğini göstermektedir. Semptom ve bulguların ortaya çıkması, tutulum yerine bağlı olarak değişir.

Epidemiyoloji

NHL dünyada en sık görülen hematolojik malignitedir. 2014 yılında ABD'de yaklaşık 70.800 yeni vaka görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde daha yaygındır. ABD'deki tüm kanserlerin % 4.3'ünü oluşturan NHL, erkekler arasında en yaygın 7. ve kadınlar arasında 6. en yaygın kanserdir(90). NHL, farklı genetik, morfolojik ve klinik özelliklere sahip 40'tan fazla ana alt tipten oluşur. NHL alt tiplerinin görülme sıklığı yaş, cinsiyet, etnik köken ve coğrafi bölgelere göre de değişiklik

göstermektedir. Bununla birlikte, nispeten daha az sayıda hasta, her bir NHL alt tipinden etkilendiğinden, alt tip tarafından lenfoma gelişiminde bu tür değişikliklerden sorumlu risk faktörlerinin ortaya çıkarılması zor olmuştur, çünkü bu tür çalışmalar sıklıkla risk faktörlerindeki farklılıkları tespit etmek için gerekli istatistiksel güçten yoksundur. Bir bütün olarak NHL epidemiyolojisi popülasyona dayalı kanser kayıt verileri kullanılarak iyi bir şekilde tanımlanmış olsa da, NHL alt tiplerinin epidemiyolojisi daha az anlaşılmıştır ve daha nadir alt tiplerin etiyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir.

2008'de dünya çapında tahminen 356.000 yeni NHL vakası ve NHL'den 192.000 ölüm olmuştur (91). NHL insidansı en yüksek olan bölgeler, Kuzey Amerika, Avrupa, Okyanusya ve ayrıca birkaç Afrika ülkesini içerir. 1950'li ve 1990'lı yıllarda birçok yüksek gelirli ülkede görülme sıklığı artmıştır, ancak son on yılda daha fazla bir artış görülmemiştir (92). Örneğin, ABD'de 1970'lerde ve 1980'lerde, yaş ayarlı NHL insidansı ABD'de yıllık % 3-4 oranında artmış ve bu oranın neredeyse iki katına çıkmasına neden olmuştur. Bu paternin nedenleri büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak artışın en azından bir kısmı, özellikle ekstra nodal lenfomalar ve AIDS ile ilişkili neoplazmalar için tanısal gelişmelere atfedilmiştir. Kuzey Amerika ve Avrupada B hücreli NHL, Asya'da ise T hücreli NHL tiplerinin coğrafi dağılımında büyük farklılıklar vardır. ABD'de 1973'ten 1988'e kadar NHL oranlarında artış olduğunu bildiren bir çalışmanın sonuçlarıyla tutarlı olan T-hücreli NHL'ye kıyasla B-hücreli NHL insidansındaki daha büyük bir değişkenlik mevcuttur.

Etiyoloji ve Patofizyoloji

Onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir mekanizmaları kanser gelişiminde önemli rol oynar. Kromozomal translokasyonlar NHL olgularının % 90'ında bildirilmiştir. Moleküler düzeyde, eşlik eden kromozomal delesyonlar ve mutasyonlar olsun ya da olmasın, bu translokasyonlar onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu artırır.

Daha önce NHL tanısı almış akrabaları olan kişiler arasında NHL riskinin arttığı bildirilmiştir, ancak kalıtsal faktörler, NHL vakalarının küçük bir yüzdesini oluşturduğunu varsaymaktadır (93). Sekiz Avrupa ülkesi, Kanada ve ABD vaka kontrolünün birleştirilmiş bir analizinde tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-10 (IL-10) genlerinde tek nükleotid polimorfizmleri ve NHL, özellikle de DBBHL büyük risk ile ilişkili bulunmuştur (94). Folat metabolizmasında ve DNA sentezini ve metilasyonunu etkileyen nakil yolunda yer alan genlerdeki değişiklikler, birkaç vaka kontrol çalışmasında incelenmiştir (95). Sonuçlar tam olarak tutarlı

olmamasına rağmen, metiyonin sentaz ve timidilat sentazdaki genetik çeşitlilik ile NHL riski arasında bir ilişki olduğu önerisi vardır. Diğer genlerin sonuçları tutarlı değil.

Romatoid artrit, Çölyak hastalığı, Sistemik Lupus eritematozus ve Sjögren sendromu gibi çeşitli otoimmün hastalıklar artmış NHL riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, otoimmün hastalıklarla ilişkili NHL vakalarının oranı, genel popülasyonda otoimmün hastalıkların düşük prevalansından dolayı küçüktür. Popülasyona dayalı lenfoma siciline dahil olan bir dizi NHL hastasında, hastaların % 7.8'i RA, Graves hastalığı ve Sjögren sendromu dahil olmak üzere klinik otoimmün fenomen göstermiş (96). Otoimmün hastalıkların ve NHL riskinin meta analizi, SLE ve Sjögren sendromu ile güçlü özet özellikler ortaya çıkarmış. Bu hastalarda NHL'nin aşırı riski, hastalığın veya tedavisinin bir sonucu olabilir. Özellikle otoimmün hastalık için immünosüpresif tedavi, NHL riskine katkıda bulunabilir.

Kohort ve vaka kontrol çalışmalarında tip II DM tanılı kişiler arasında göreceli NHL riski artışı bildirilmiştir (97). Bazı çalışmalar malignite öyküsü ile NHL riski arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Özellikle, Hodgkin lenfoma, meme kanseri ve cilt kanseri öyküsü olan kişiler için artan bir risk bildirilmiştir. Olumlu açıklamalar arasında maligniteye karşı kalıtsal duyarlılık, her iki kanserle nedensel olarak ilişkili bir ajana maruz kalma ,kemoterapi veya radyasyondan kaynaklanan immünosüpresif veya doğrudan bir etki bulunur.

İlaç kullanımı ve NHL gelişimi arasındaki ilişki birkaç çalışmada incelenmiştir. İlaç kullanımı ile ilişkilendirme çalışmalarında karmaşık bir faktör, ilaç tedavisinin kendisinden ziyade tedaviyi hızlandıran altta yatan tıbbi durumların, NHL riski olan gözlenen ilişkileri açıklayabilmesidir. NHL ile bir ilişkinin bildirildiği ilaçlar arasında, yaygın olarak kullanılan bir antikonvülsan ilaç olan fenitoin, ülserler dahil gastroözofageal rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan bir histamin-2 reseptör antagonisti olan simetidin, çeşitli antibiyotikler, benzodiazepin, NSAID ilaçlar, kortikosteroidler, enflamatuar bağırsak hastalığı ve otoimmün hastalıklar gibi durumlar için immünosupresanlar dahildir (98).

Organ veya kemik iliği nakli sonrası azalan bağışıklık kapasitesine bağlı olarak artmış NHL riski bildirilmiştir. 45.141 böbrek ve 7.634 kalp nakli hastasının dahil olduğu çalışmada, NHL insidansı, her iki grupta da ameliyattan sonraki ilk yılda genel popülasyona kıyasla çarpıcı şekilde daha yüksekmiş (99). Böbrek nakli alıcıları arasında 101, kalp alıcıları arasında 93 NHL vakası gözlenmiş.

Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşılması ile NHL riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren çoğu çalışmada pozitif ilişki bildirilmiştir (90). HIV/AIDS ile NHL gelişme riski arasındaki ilişki, güçlü pozitif ilişkilerin gözlemlendiği birçok çalışmada incelenmiştir. HIV bulaşmış kişiler arasında NHL'nin göreceli riskinin 100 kat fazla, B hücre orijinli lenfomalar ve yüksek dereceli histolojinin en büyük riski olduğu bildirilmiştir. HIV bulaşmış bireylerde NHL riskinin artmasından kronik antijenik stimülasyon ve immün yetersizlik sorumlu olabilir. HIV, hücre düzenlenmesi ve kontrolünden sorumlu genleri etkileyen veya diğer virüsleri kontrol edemeyen, onkogenik virüslerin fırsatçı enfeksiyonu ve çoğalmasına neden olabilecek şekilde immün sistemi düzenleyerek indüklenebilir(100,101). NHL,AIDS'li kişilerin % 2-3'ünde AIDS tanımlayan bir hastalık olarak bildirilmiştir, ancak AIDS, tüm NHL vakalarının sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır. HIV enfeksiyonu için yüksek oranda aktif antiretroviral tedavi (ART) 1996 yılında uygulamaya kondu, bu da HIV enfeksiyonunun doğal tarihini değiştirdi ve HIV ile ilişkili lenfomaların epidemiyolojisini değiştirdi (102). ART'ın ortaya çıkışından bu yana NHL insidansı azalmıştır. Ancak, önemli risk hala devam etmektedir. HIV ve kanser konusunda uluslararası bir işbirliğinde, 1997-99 yıllarında HIV bulaşmış kişilerde NHL insidans oranlarını 1992-96 ile karşılaştırmak için 23 prospektif çalışmanın insidans verileri kullanılmış (103). NHL için insidans oranları 1000 kişi başına 6,2'den 3,6'ya düşmüştür.

İnsan herpes virüsü 8'in (HHV-8) nadir görülen B hücreli lenfoma olan primer efüzyon lenfomasının (PEL) gelişimi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (104). Bununla birlikte, bu lenfoma, HHV-8'in patojenik rolünün anlaşılmasını sınırlayan Epstein-Barr virüsü (EBV) ile de sıklıkla ilişkilidir. HHV8'in diğer B hücreli lenfoma tiplerinde rolü belirlenmemiştir.EBV, dünya çapında popülasyonun >% 90'ını etkileyen, genellikle çocukluk çağında invaze olan insan herpes virüsüdür ve yaşam boyunca devam eder. EBV, immün yetmezliği olan hastalarda primer efüzyon lenfoması ve yüksek dereceli B hücreli NHL de dahil olmak üzere birçok malignitenin gelişiminde kofaktör olarak rol oynamıştır(105). Diğer B hücreli ve T hücreli lenfomalar da, organ transplantasyonu,HIV enfeksiyonu veya konjenital immün yetmezlik sendromları nedeniyle gizli EBV enfeksiyonunun reaktivasyonu ile bağlanmıştır.EBV nedensel olarak Hodgkin lenfoma ile ilişkilidir, ancak NHL etyolojisinde EBV'nin doğrudan rolü söz konusudur. EBV'nin, kontrolsüz enfeksiyon ve NHL'ye neden olan B lenfositlerin çoğalmasında konakçı immün defekti olan bir kofaktör olduğuna inanılmaktadır.

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu dünya genelinde yaygındır, Asya ve Afrikada insidansı % 2-3, ABD ve İtalya'da % 2, diğer birçok yüksek gelirli ülkede % 1'dir(106). HCV, hepatoselüler karsinom gelişiminde rol oynamaktadır ve NHL patogeneziindeki rolü yakın zamanda tespit edilmiştir. 7 vaka kontrol çalışmasının havuzlanmış bir analizinde, HCV enfeksiyonuna atfedilebilen NHL olgularının yüzdesi, genel popülasyonda yüksek HCV enfeksiyonu prevalansı olan ülkelerde % 10 kadar yüksek olabilir (107).

Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma, olgun T hücrelerinin bir hastalığıdır ve Japonya, Karayip Havzası, Orta ve Batı Afrika ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde endemiktir. Bu vakalar bölgedeki NHL vakalarının % 50'sini oluşturmaktadır (108). Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma etyolojisinde retrovirüs insan T-hücreli lenfopropik virüsünün (HTLV-I) büyük rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. HTLV-I'in nadiren de olsa diğer NHL tipleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve HTLV-1 ile ilişkili genel NHL'nin etiyolojik fraksiyonunun küçük olması muhtemeldir.

Peptik ülser ve gastrik karsinomun bir nedeni olan Helicobacter Pylori ile oluşan gastrik enfeksiyon ayrıca, B hücreli lenfomalara, özellikle midede mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) tümörlerine neden olabilir (109). H.pylori, düşük dereceli mide MALT lenfomalı hastaların % 90'ında ve yüksek dereceli mide lenfomasının % 40-75'inde saptanmıştır (109). MALT lenfomalarının % 60'ından fazlası antibiyotik tedavisi sonrası H. pylori eradikasyonu ile geriler.

NHL'ye neden olduğu öne sürülen diğer enfeksiyöz ajanlar arasında Lyme hastalığına neden olan ve tutarsız bir şekilde deri lenfoması ile bağdaşan spiroket Borrelia Burgdorferi ve DNA sekanslarının nispeten büyük bir oranda (% 30-50) tespit edildiği Simian virüsü (40) bulunur .

Meslek ve NHL riski arasındaki 14 çalışmanın meta-analizinden elde edilen bulgulara göre öğretmen grubunda anlamlı bir şekilde yüksek NHL riski olduğu gösterilmiştir (110). İtfaiyeciler arasında önemli ölçüde yüksek birlikler olduğu bildirilmiştir, ancak bu meslek grubunda belirli riskler tanımlanmamıştır veya değerlendirilmemiştir.

Non-Hodgkin Lenfomada klinik

NHL'nin klinik sunumu, lenfoma tipine ve tutulum alanlarına bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Bazı NHL'ler yıllarca tekrarlayan lenfadenopati ile davranırlar. Bazı NHL tipleri ise oldukça agresiftir, tedavi edilmezse haftalar içinde ölümle sonuçlanır.

Agresif lenfomalar genellikle hızla büyüyen kitle,sistemik B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı),yüksek seviyelerde LDH ve ürik asit ile akut veya subakut olarak ortaya çıkar.Bu agresif lenfoma örnekleri, DBBHL, Burkitt lenfoma, pre B ve T lenfoblastik lösemi/ lenfoma,yetişkin T hücreli lösemi/lenfomayı ve diğer bazı periferik T hücreli lenfomaları içerir (111).

İndolent lenfomalar genellikle lenfadenopati,hepatomegali,splenomegali veya sitopeni ile sinsi bir şekilde ortaya çıkar. Tipik olarak hoşgörölü sunumlara sahip olan lenfomaların örnekleri arasında FL, kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma ve splenik marjinal zon lenfoması bulunur.

NHL nin doğal öyküsü,hastadan hastaya anlamlı değışkenlik göstermektedir. Daha az yaygın bulgular arasında deri döküntüleri, kaşıntı, böcek sokmaları veya ısırıklarına aşırı abartılı (aşırı duyarlılık) reaksiyonlar,yorgunluk,halsizlik,nedeni bilinmeyen ateş, assit ve efüzyonlar bulunur. Hastaların yaklaşık % 50'sinde hastalıkları sırasında ektranodal hastalık (ikincil ektranodal hastalık) gelişirken,% 10-35'inde tanı sırasında primer ektranodal lenfoma vardır.Primer gastrointestinal sistem (GIS) lenfomalı hastalar, anoreksi, kilo kaybı, bulantı ve kusma, kronik ağrı, karın dolgunluğu, erken doygunluk, viseral tıkanmaya bağı semptomlar, hatta akut perforasyon ve hatta GIS kanaması ile ortaya çıkabilir (111). Primer santral sinir sistemi lenfomalı hastalar baş ağrısı, uyuşukluk, fokal nörolojik semptomlar, nöbetler, felç,omurilik sıkışması (hastaların % 0.1-6.5'i) veya lenfomatöz menenjit olabilir. Açıklanamayan anemi, trombositopeni veya yaygın kemik iliğı infiltrasyonu, splenik tutulumdan kaynaklanan hipersplenizm veya immün yıkım nedeniyle lökopeni sık görölür.NHL'li hastaların % 15'i genel klinik seyri boyunca bir süre hiperkalsemi geliştirmesine rağmen, HTLV-1 ile ilişkili yetişkin T hücreli lösemi/lenfoması, transforme FL ve DBBHL dışında teşhiste hiperkalsemi nadir görölür. Belirtileri dehidrasyon, uyuşukluk, halsizlik, bulantı, kusma ve kabızlığı içerir. Gut veya nefrolitiazis semptomlarına neden olan hiperürisemi sunumda olağan değildir, ancak daha hızlı çoğalan NHL'lerin ilk tedavisi sırasında ortaya çıkar. Spontan tümör lizis Burkitt lenfoma ve nadiren bazı agresif NHL'lerde görölür. Hiperürisemi ve tümör lizis sendromu, altta yatan böbrek yetmezliği olan hastalarda, üreterde rastlantısal lenfomatöz tıkanıklığı olanlarda daha sık görölür.

Non-Hodgkin Lenfomada tanı

Günümüzde lenfoma gelişimi açısından yüksek risk altındaki bireyleri saptamak için önerilen bir yöntem yoktur. Genellikle, hastalara, lenfadenopati veya hastalıkla ilişkili belirtiler geliştikten sonra tanı konulur. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeye rağmen, başarılı bir tedavi için kesin patolojik tanı lazımdır. Lenfadenopatiden ve mevcut belirtilerle ilişkili dokudan yapılan eksizyonel biyopsi, kesin patolojik tanı için önerilir. Doğru patolojik tanı için mikroskopik inceleme, sitogenetik, Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH), moleküler teknikler kullanılmalı ve elde edilen sonuçlar klinik veriler ile birlikte bakılmalıdır.

Non-Hodgkin Lenfomanın evrelemesi

Görüntüleme yöntemleri, NHL'li hastaların evreleme değerlendirmesinin önemli bir bileşenidir ve tanı için bir biyopsi bölgesinin seçiminde yardımcı olabilir. NHL'li bir hastanın evrenmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemi, histolojik alt tipin florodeoksiglukoz (FDG) aviditesine bağlıdır. Bilgisayarlı tomografi ile entegre pozitron emisyon tomografisi (PET/CT) FDG-avid nodal lenfomaların evrelemesi için tercih edilirken, FDG-avid olmayan ve değişken FDG-avid histolojileri için tek başına BT tercih edilir (112,113,114). Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, LPL/ WM, mycosis fungoides ve marjinal zon lenfoması hariç, diğer NHL'ler FDG-avid olarak kabul edilir. Evreleme için rutin olarak kullanılmamasına rağmen, PET / CT bu son histolojilerde agresif dönüşümden şüpheleniliyorsa tercih edilen bir biyopsi bölgesini belirlemek için faydalı olabilir.

Yüksek derecede agresif NHL (BL, yetişkin T hücreli lösemi-lenfoma, prekürsör T veya B lenfoblastik lösemi/lenfoma), agresif lenfoma (DBBHL, periferik T hücreli lenfoma, grade 3b FL, MHL) olan hastalar epidural, kemik iliği, testis, paranazal sinüs ve SSS tutulumu riski altındadır. Bu tür hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) lomber ponksiyonla incelenmelidir. Gerçekleştirilirse, hem sitoloji hem de flow sitometri için BOS gönderilmelidir.

Lugano sınıflandırması, NHL'li hastalar için kullanılan mevcut evreleme sistemidir (112). Lugano sınıflandırması, ilk olarak 1974'te Hodgkin lenfoma için geliştirilen ve 1988'de değiştirilen Ann Arbor evreleme sistemine dayanmaktadır. Bu evreleme sistemi, tümör bölgelerinin sayısına (nodal ve ektranodal) ve konumlarına odaklanır. Evre I tek lenf düğümü bölgesi (I) ya da tek ekstralenfatik alan (IE), evre II diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) ya da diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE), evre III diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal

ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfatik tutulumla dalak tutulumu eşlik ediyorsa IIIE, evre IV eşlik eden lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumunu ifade eder. Hodgkin lenfomadan farklı olarak, sistemik "B" semptomları artık NHL için evreleme sistemine dahil edilmemiştir..

NHL'ler en sık hematogen olarak yayıldıklarından, bu evreleme sistemi, esas olarak bitişik lenfatik uzanım ile yayılan HL'den çok daha az faydalı olduğunu kanıtlamıştır. Örnek olarak, FL hastalarının sadece % 10'u tanıda lokalize hastalığa (evre I) sahiptir ve agresif lenfoma hastalarının çoğunluğu sunumda ileri evre hastalığa (yani evre III/IV) sahiptir. NHL'de evre III ve IV hastalığının ayırt edilmesinde çok az terapötik fayda olduğu kabul edilir, çünkü tedavi seçenekleri neredeyse aynıdır. Bu nedenle, NHL'lerde, lokal terapi veya kombine modalite tedavisi ile tedavi edilebilen "erken evre hastalığı" olan az sayıda hastanın tanımlanması, prognozun belirlenmesi ve tedavinin etkisinin değerlendirilmesi için histolojik alt tipler içinde katmanlaştırılması amacıyla evreleme yapılmaktadır.

Non-Hodgkin Lenfomanın tedavisi

DBBHL tedavi olmadan sağkalımın aylar içinde ölçüldüğü agresif bir NHL'dir. DBBHL'nin ilk tedavisi hastalığın derecesine bağlıdır. NHL için kullanılan evreleme sistemi, tümör bölgelerinin sayısına (nodal ve ektranodal) ve konumlarına odaklanmaktadır. Tedavi amaçları için, DBBHL'li hastalar genellikle, tümörün bir ışınlama alanında bulunup bulunmadığına bağlı olarak sınırlı evre veya ileri evre hastalığa sahip olarak sınıflandırılır. Sınırlı evre hastalıklı (evre I veya II) DBBHL bir ışınlama alanı içinde bulunabilir(115,116). Bu popülasyon DBBHL'li hastaların % 30-40'ını oluşturur. Sınırlı evre DBBHL, temel olarak kısaltılmış (3 kür) sistemik kemoimmünoterapi (örn., R-CHOP) ve ilgili alan radyasyon terapisinden (IFRT) oluşan kombine modalite tedavisi ile tedavi edilir (117,118). Alternatif olarak, radyasyon terapisiz 6-8 kür R-CHOP kullanılabilir. İleri evre hastalıklı (evre III veya IV) DBBHL bir ışınlama alanında bulunamaz. Bu popülasyon DBBHL'li hastaların % 60-70'ini oluşturur. İleri evre DBBHL, sistemik kemoimmunoterapi ile tedavi edilir. Bulky (> 10 cm) evre II ve evre IIB hastalığı olan hastalar, sistemik B semptomları olmayan, bulky olmayan evre II hastalığı olanlara göre daha olumsuz prognoza sahiptir.

FL tedavisi hastalığın evresine bağlıdır. Erken evre (evre I) hastalığı olan hastalar uzun süreli progresyonsuz sağkalım sağlayan radyasyon tedavisi için adaylardır (119). İlerlemiş (evre III/IV)

hastalığı olan hastalar, geleneksel tedavilerle tedavi edilmez. Bu son grubun tedavisi, semptom kontrolüne odaklanan kronik bir hastalığın uzun vadeli yönetimine daha fazla benzer. İlerlemiş hastalığı olan çoğu hasta, genellikle aktif tedavi olmadan birkaç yıl arayla ayrılan çeşitli kombinasyonlarda bir dizi farklı tedavi yöntemi (örneğin, immünoterapi, kemoimmünoterapi, radyasyon tedavisi) alır. Evre II FL'li hastaların yönetimi daha değişkendir. Hastaların çoğunda, genellikle ileri evre hastalık için kullanılabilecek bir tedavi verilir, bazı klinisyenler ise evre I hastalık için kullanılabilecek bir tedavi verir (119-121). Tedavi ayrıca, yüksek güç alanı başına düşen sentroblast sayısı ile belirlenen tümörün histolojik derecesine de bağlıdır. Burada sunulan öneriler histolojik sınıf 1, 2 veya 3a FL'li hastalar için geçerlidir. Grade 3b FL'li hastalar diğer klinik olarak agresif lenfomalar için kullanılan rejimlerle tedavi edilir. Tam yanıt ve daha uzun hastalıksız sağkalım elde etmek için R, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) ve R-bendamustin ile tedavi edilmelidir. R-siklofosfamid, vinkristin, prednizolon (R-CVP) da verilebilir. Fludarabin bazlı rejimler (fludarabin/siklofosfamid veya fludarabin/mitoksantron) ise yüksek hematolojik toksisite nedeniyle birinci basamak tedavide önerilmemektedir. Eğer daha agresif lenfoma bulguları (grade 3B veya klinik transformasyon belirtileri) varsa antrasiklin içeren rejimler (R-CHOP) kullanılmalıdır(122). Yoğun immünokemoterapi için kontraendikasyonu bulunan hastalarda tedavi yaklaşımı olarak tek başına R, radyoimmünoterapi, tek ajan alkileyici ajan (siklofosfamid, klorambusil) ya da bunların R ile kombinasyonları uygulanabilir.

Mantle hücreli Lenfomada konvansiyonel kemoimmünoterapi (örneğin, BR, R-CHOP) tek başına veya ardından idame Rituximab OKİT için aday olmayan hastalar için uygundur (123). Tedavi edici olmamasına rağmen, hastaların çoğu tam remisyona (CR) ulaşır. İdame Rituximab, R-CHOP ile tedavi edilen hastalarda progresyonsuz sağkalımı (PS) ve genel sağkalımı (GS) uzatıyor gibi görünmektedir (124). Ancak BR ile tedavi edilen hastalarda idame R tedavisi bir fayda göstermemektedir. Konvansiyonel kemoimmünoterapi ardından OKİT ve idame Rituximab tedavisi uygun olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir. OKİT'in eklenmesi PS'yi iyileştirir. Randomize olmayan çalışmalar bu yaklaşımın daha yoğun kemoimmünoterapiden (R-Hyper-CVAD) daha etkili ve daha az toksik olduğunu göstermektedir (125). Yalnızca yoğun kemoimmünoterapi (örneğin, R-Hyper-CVAD/sitarabin/MTX) genç erişkinlerde (<60 yaş) daha iyi bir sağkalım olduğunu göstermektedir (126).

Semptomatik Lenfoplazmositik Lenfoma (LPL) veya WM'li hastaların ilk yönetimi yaşa, semptomların ciddiyetine, OKİT için uygunluğa, komorbiditelerin varlığına ve hasta tercihlerine

bağlıdır. Bir terapi seçerken hastaların semptomatik veya asemptomatik olması ayırt edilmelidir ve semptomatik hastalar tedavi edilmelidir (127). Hiperviskozite semptomları olan hastalara malign klonda uygulanan tedaviye ek olarak acil plazmaferez gerekir. KT rejiminin yoğunluğu semptomların ciddiyeti tarafından belirlenir. Yüksek semptomatik hastalığı olanlarda daha kısa sürede yanıt verebilecek, daha az yan etkileri olan rejimler (örneğin, R-Bendamustin ve ya Rituximab tek ajan olarak) iyi tolere edilir. Bortezomib, belirli bir süre zarfında intravenöz veya subkutan olarak verilebilir, İbrutinib de günlük olarak uygulanan bir oral ilaçtır.

Non-Hodgkin Lenfomanın tedavi yanıtı

NHL için konvansiyonel yanıt kriterleri; fizik muayeneye, laboratuvar çalışmalarına, kemik iliği değerlendirmesine, BT veya PET / BT'ye dayanan yanıt kategorilerini (örn., Tam veya kısmi yanıt; stabil veya ilerleyici hastalık) tanımlar. Bazı araştırma çalışmaları, Uluslararası Çalışma Grubu RECIL 2017 kriterlerini kullanmaktadır, ancak bu yaklaşım şu anda klinikte uygulanmamaktadır. PET/BT taraması, FDG-avid olmayanlar hariç, tüm nodal lenfoma histolojilerinde yanıt değerlendirmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Tedaviye verilen hastalık cevabı Lugano kriterleri ile tanımlanmaktadır (112). Yanıt kategorileri tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR), yanıt yok veya stabil hastalık, progresif hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tedaviye yanıt öykü, fizik muayene, laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme çalışmaları ile değerlendirilir. Değerlendirmenin zamanlaması, kapsamı ve tercih edilen görüntüleme tekniği, altta yatan histoloji tarafından belirlenir. Genel olarak, FDG tutmayan histolojiler dışında yanıt değerlendirmesi için entegre PET/BT tercih edilir. Uluslararası Çalışma Grubu RECIL (Lenfomada Yanıt Değerlendirme Kriterleri) metodolojisi, lenfoma tedavisine yanıtı değerlendirmek için klinik ve görüntüleme sonuçlarını kullanır. RECIL kriterleri temel olarak bazı yetişkin ve pediatrik klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir, ancak şu anda klinik uygulama için kullanılmamaktadır. RECIL 2017, lenf nodu yanıt ölçüm metodolojisine dayanan Lugano kriterlerinden farklıdır, bir marjinal yanıt kategorisi ekler ve belirli lenfoma tedavilerine atipik cevaplar verebilir.

Atipik yanıt ("tümör parlaması")

Bağışıklık etki mekanizmaları olan biyolojik ajanlarla tedavi (örn., lenalidomid, rituksimab, brentuksimab vedotin, ibrutinib, idelalisib, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri), ilerleyici hastalıktan ayırt edilmesi gereken atipik yanıtlara yol açabilir. Az sayıda hastada, tedavinin ilk

haftalarında gerçekten tedaviye yanıtı temsil eden paradoksal bir "tümör parlaması" görülebilir. Bu kendi kendine sınırlı tepki, artan lenf nodu büyüklüğü, lenfositoz, kemik ağrısı veya serum paraproteinlerindeki artış (örneğin, artan serum IgM ve Waldenstrom makroglobulinemisinde serum viskozitesi) olarak ortaya çıkabilir. Zamanla, bu cevapların çoğu kısmi ya da tam cevaplara dönüşecektir. Lenfomalar bu ajanlara konvansiyonel kemoterapiden daha yavaş yanıt verebildiğinden, bir tedaviyi etkisiz ve durdurulan tedavi olarak değerlendirmeden önce dikkatli olunmalıdır.

Non-Hodgkin Lenfomada Prognoz

DBBHL'de prognoz

DBBHL mevcut tedaviye sahip vakaların yaklaşık yarısında, özellikle birinci basamak tedaviyle tam bir remisyonla tedavi edilebilir. Sonuca katkıda bulunan faktörler arasında yaş, sosyoekonomik koşullar, eşlik eden koşullar, performans durumu ve çeşitli klinik özellikler yer almaktadır. DBBHL 'de prognoz, doksorubisin içeren kemoterapötik rejimlerle tedavi gören agresif NHL hastalarına prognoz atamak için 1993'te önerilen Uluslararası Prognostik Endeks (IPI) skoru ile yüksek oranda ilişkilidir(128,129). Bu bulgular DBBHL'li birçok hasta grubunda doğrulanmıştır. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) ve varyantları, DBBHL 'li hastalarda kullanılan ana prognostik araçtır. Bu endeksler, uzun süreli sağkalımı öngörmede standart evreleme kriterlerinden önemli ölçüde daha doğrudur.

R-IPI (Rituksimab alan hastalarda IPI)

Standart kemoterapiye rituksimabın eklenmesi, CD20 pozitif NHL'de GS(genel sağkalım) oranlarında iyileşmelere neden olmuştur. Spesifik olarak, R-CHOP veya CHOP benzeri rejimlerin kombinasyonu, DBBHL için en yaygın kullanılan tedavidir. Orijinal IPI skorum sistemi bu hasta grubunda doğrulanmıştır (130).

NCCN-IPI (Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) –IPI)

Orijinal IPI'de (yaş, LDH, ECOG performans durumu, evre ve ektranodal hastalık) kullanılan klinik değişkenler hakkında daha ayrıntılı bilgiler içerir (131). Spesifik olarak, yaş ve LDH, iki değişkenli değişkenlerden ziyade ektranodal hastalıkların yeri, ektranodal alanların sayısı yerine kullanılır. Bu değişiklikler NCCN-IPI'yi, yatak başında uygulanacak orijinal IPI'den daha hantal hale

getirir. Şimdilik, orijinal IPI, DBBHL'li hastalar için tercih edilen prognostik indeks olmaya devam etmektedir.

Tablo 3.NHL”de Prognostik göstergeler

Prognostik değerlendirme	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Parametreler			
Yaş			
>40-≤60			1
>60-≤75	1	1	2
>75			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, GI 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, GI: gastro intestinal, IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, NCNN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, LDH: laktat dehidrogenaz

Tablo 4. Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks

Parametre	FLIPI-1	FLIPI-2
Yaş	>60	>60
Serum belirteç	Normalden yüksek LDH	Yüksek beta-2 mikroglobulin
Evre	Ann Arbor III-IV	Kemik iliği tutulumu

Hemoglobin	<12 gr/dl	<12 gr/dl
Lenf nodu	>4 lenf nodu bölgesi	>6 cm
Beş yıllık sağkalım (%)		
Düşük risk (0-1)	91	79
Orta risk (2)	78	51
Yüksek risk (3-5)	53	20

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümüne 01 Ocak 2010 ile 01 Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran ve takip edilen 220 NHL hastasının klinik ve tanı bilgilerine elektronik bölüm kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların detaylı klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin elektronik hasta kayıt veri tabanından ulaşıldı. Hastaların demografik bilgilerinin yanı sıra, tedavi süreçlerine dair belli değişkenler hakkında bilgi toplanmıştır. Çalışma grubu özelliklerinin diğer araştırmacılara ayrıntılı bilgi sağlanması açısından grubun demografik yapısının tanıtılması önem arz etmektedir. Buna ilişkin olarak çalışma grubunda yer alan hastaların yaş ve cinsiyet değişkenlerinin frekans ve yüzdeleri hesaplanmıştır. Yaş değişkeni için hastalar oldukça geniş bir aralıkta yer aldığından dolayı hastaların yaşları kategorize edilerek hesaplama yapılmıştır. Kategori aralıklarının

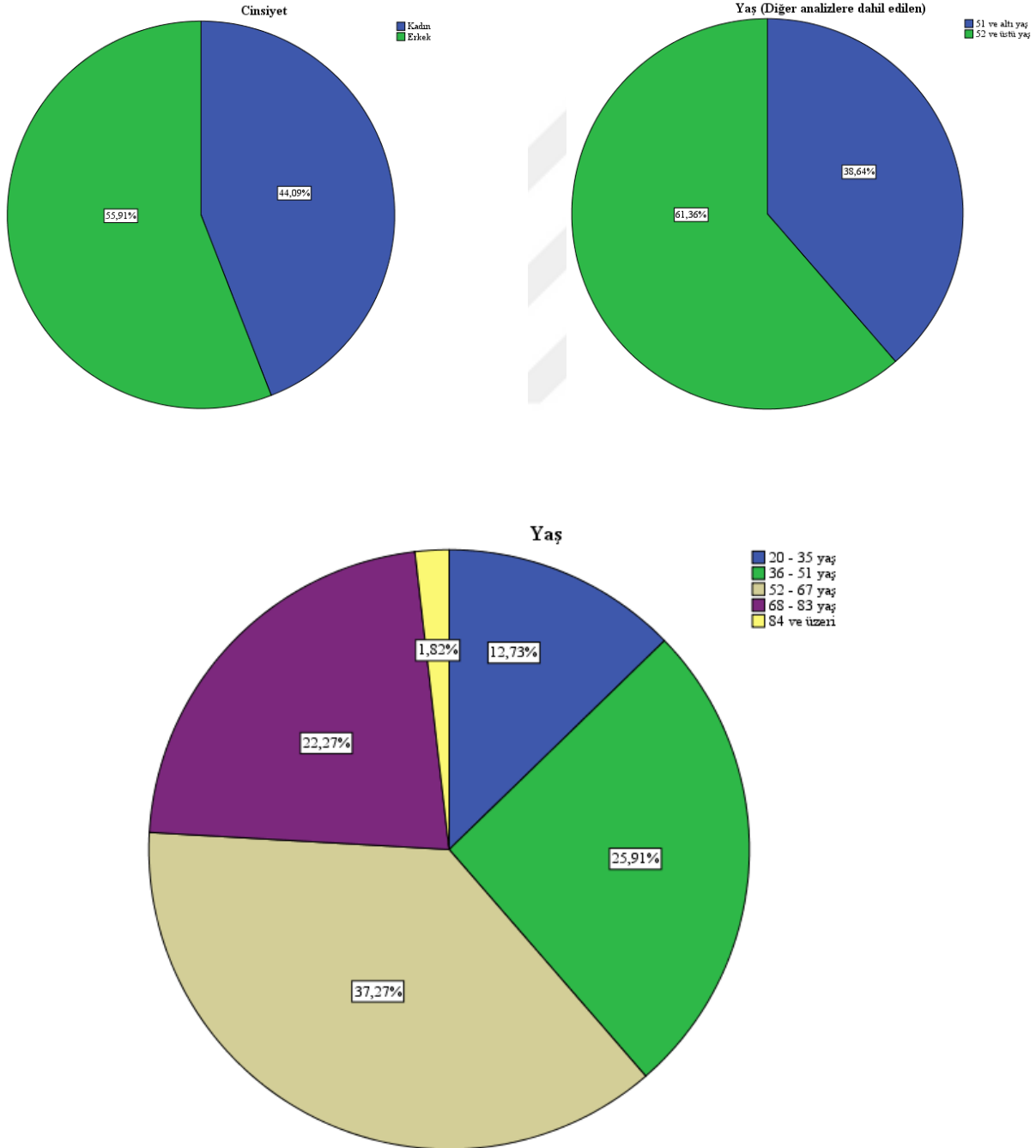
belirlenmesi, en düşük ve en yüksek yaş farkı, oluşturulmak istenen kategori sayısına bölünerek yapılmıştır. Bu değişkenlere ilişkin frekans ve yüzde değerleri Tablo 5’de sunulmuştur. Çalışmada yer alan bireylerin ve bireylerde venöz tromboz, arteriyel tromboz sıklığının ne düzeyde olduğunu görmek için frekans ve yüzde hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Bireylerde tesadüfi radyolojik görüntüleme ile saptanan tromboz olaylarının frekans ve yüzdeleri hesaplanmıştır. Frekans ve yüzde hesaplamalarının ardından tromboz olayı, cinsiyet, yaş, ek hastalık, tanı tipi, evre, kemoterapi çeşidi, ECOG değişkenleri kullanılarak tüm bireylerin verileri üzerinden bağımsızlık (ki-kare) testlerinden gerçekleştirilmiştir. Bu testlerdeki temel amaç tromboz olaylarının bağımsız değişkenlerden anlamlı şekilde etkilenip etkilenmediğini ortaya çıkarmaktır. Bütün analizler SPSS 20.0 paket programında yapılırken, anlamlılık kriteri olarak (p) 0,05 değeri kriter olarak kullanılmıştır. Sonuçların düzenlemesi için ise Microsoft Office Excel programından faydalanılmıştır.

Tablo 5. Çalışma grubu frekans ve yüzde değerleri

Değişken	Alt Grup	Frekans	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	97	44,100
	Erkek	123	55,900
	Toplam	220	100,000
Yaş	20 - 35 yaş	28	12,700
	36 - 51 yaş	57	25,900
	52 - 67 yaş	82	37,300
	68 - 83 yaş	49	22,300
	84 ve üzeri	4	1,800
	Total	220	100,000
Yaş (Diğer analizlere dahil edilen)	51 ve altı yaş	85	38,600
	52 ve üstü yaş	135	61,400
	Total	220	100,000

Tablo 5’de sunulan sonuçlara göre çalışma grubunda yer alan hastaların 97’si (%44,1) kadın, 123’ü (%55,9) ise erkek bireylerdir. Yaş değişkeni için hesaplanan frekans ve yüzde değerlerine göre

Çalışma grubunun büyük çoğunluğunun 52 – 67 yaş aralığında yer aldığı (N=82) yer aldığı sonucuna ulaşılmıştır. En az birey ise 84 ve üzeri yaş grubunda bulunmaktadır (N=4). 220 kişilik hasta grubunun, yaş ortalaması 55,381 olarak hesaplanmıştır. Çalışma grubundaki yer alan hastaların yaş olarak en küçüğü 20; en büyüğü ise 93 yaşındadır. Buna göre yaş değişkenin ranėı 73’dr. Değişkenlere ilişkin pasta grafikleri şekil 1’de bulunmaktadır.



Şekil 1. Çalışma grubu frekans değerleri pasta grafikleri

Yapılacak olan bağımsızlık analizlerinde ortaya çıkacak olan sonuçların anlamlı olması için ilk aşamada beş alt kategoriye bölünen yaş değişkeninin kategorileri birleştirilmiştir. Birleştirme sonucunda yaş değişkeni bakımından bireyle 51 yaş ve altı ,52 yaş ve üstü şeklinde iki alt kategoride sınıflandırılmıştır. Bireylerin % 61,4'ü 52 yaş ve üstü; % 38,6'sı ise 51 yaş ve altı kategorisinde yer almaktadır.

BULGULAR VE YORUM

Bu bölümde araştırma kapsamında frekans ve yüzde analizleri ve ki-kare analizlerinin sonuçlarına yer verilmiştir. Elde edilen bulgular ayrı başlıklara ayrılarak rapor edilmiştir.

Frekans yüzde analizlerine ilişkin bulgular ve yorum

220 Non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastada tromboz olaylarına ilişkin frekans ve yüzdeleri tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Non-Hodgkin lenfomada tromboz olayları frekans ve yüzdeleri

Non-Hodgkin Lenfomada Tromboz olayı	Frekans	Yüzde
Yok	189	85,909
Abdominal aort trombozu	1	0,455
Akut SVO	2	0,909
Böbrek, Pankreas arter trombozu	1	0,455
Brakiosefalik arter trombozu	1	0,455
Dalak enfarktı	3	1,364
DVT	6	2,727
DVT, PTE	2	0,909
PTE	4	1,818
Portal ven trombozu	4	1,818
Renal enfarkt	1	0,455
Santral ven portu ilişkili tromboz	1	0,455
Sefalik ven trombozu	1	0,455
Sol juguler ve brakiosefalik ven trombozu	1	0,455
Vena cava inferior trombozu	1	0,455
İntrakardiyak trombus	1	0,455
VSM tromboflebiti	1	0,455
Toplam	220	100,000

Tablo 6’da en sık tromboz olayı 8 bireyde görülen DVT olmuştur. En sık görülen 2. tromboz olayı ise 6 kişide saptanan PTE’dir. Tesadüfi radyolojik görüntüleme ile saptanan tromboz olaylarına ilişkin frekans ve yüzde değerleri ise tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Tesadüfi radyolojik görüntüleme ile saptanan Non-Hodgkin lenfomada tromboz olayları frekans ve yüzdeleri

Non-Hodgkin Lenfomada tromboz olayı*	Frekans	Yüzde
Abdominal aort trombozu	1	6,667
Böbrek, Pankreas arter trombozu	1	6,667
Brakiosefalik arter trombozu	1	6,667
Dalak enfarktı	3	20,000
İntrakardiyak trombus	1	6,667
Portal ven trombozu	3	20,000
PTE	1	6,667
Renal enfarkt	1	6,667
Santral ven portu ilişkili tromboz	1	6,667
Sol juguler ve brakiosefalik ven trombozu	1	6,667
Vena cava inferior trombozu	1	6,667
Toplam	15	100,000

*Tesadüfen radyolojik görüntüleme ile elde edilen

Tablo 7’de verilen sonuçlara göre tesadüfi olarak radyolojik görüntüleme ile toplam 15 (% 6.8) hastada tromboz saptanmıştır. Tesadüfi radyolojik görüntüleme ile en çok saptanan olay 3 kişide olduğu belirlenen portal ven trombozu ve dalak enfarktıdır. Bunun dışındaki tüm olaylar bir kişide saptanmıştır.

Arteriyel ve Venöz tromboz olaylarına ilişkin frekans ve yüzdeler

Araştırmaya katılan 220 bireyin arteriyel ve venöz tromboz olaylarına ilişkin frekans ve yüzdeleri tablo 8’de yer almaktadır.

Tablo 8. Arteriyel ve venöz tromboz olayları frekans ve yüzdeleri

Değişken alt grubu	Frekans	Yüzde
Yok	189	85,900
Arteriyel tromboz	15	6,800
Venöz tromboz	17	7,700
Toplam	220	100,000

Tablo 8’de yer alan sonuçların incelendiği çalışma grubundaki bireylerden 15’inde (% 6,8) arteriyel, 17’inde (% 7,7) ise venöz tromboz olduğu görülmektedir. Buna göre arteriyel ve venöz tromboz görülen birey sayılarının yakın olduğunu söylemek mümkündür.

Bağımsızlık testlerine ilişkin bulgular ve yorum

Cinsiyet*tromboz ki-kare analizine ilişkin bulgular ve yorum

Cinsiyet ile tromboz olayları değişkenlerinin birbirinden bağımsız olup olmadığını ortaya koymak için yapılan analizlere ait sonuçlar tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Cinsiyet ve tromboz ki-kare testi sonuçları

		Tromboz		Toplam	
		Yok	Var		
Cinsiyet	Kadın	Gözlenen Değer	86	11	97
		Beklenen Değer	83,332	13,668	97,000
		Cinsiyet içi yüzde	88,660	11,340	100,000
		Tromboz içi yüzde	45,503	35,484	44,091
		Toplam içi yüzde	39,091	5,000	44,091
	Erkek	Gözlenen Değer	103	20	123
		Beklenen Değer	105,668	17,332	123,000
		Cinsiyet içi yüzde	83,740	16,260	100,000
		Tromboz içi yüzde	54,497	64,516	55,909
		Toplam içi yüzde	46,818	9,091	55,909
Toplam	Gözlenen Değer	189	31	220	
	Beklenen Değer	189,000	31,000	220,000	
	Cinsiyet içi yüzde	85,909	14,091	100,000	
	Tromboz içi yüzde	100,000	100,000	100,000	
	Toplam içi yüzde	85,909	14,091	100,000	

Yates ki-kare (Continuity Correction) = 0.716, p=0.397, p>0.05

Yates ki-kare (Continuity Correction) = 0.716, p=0.397, p>0.05

Tablo 9’de sunulan sonuçlar cinsiyet değişkeni ile tromboz olayları değişkenlerinin birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir (p=0.397; p>0,05). Bu sonuca göre cinsiyet değişkeni bireylerde tromboz saptanma durumunu anlamlı şekilde etkilememektedir. Elde edilen yüzdeler incelendiğinde kadın bireylerin 11’inde, erkeklerin ise 20’sinde ise tromboz saptanmıştır.

Yaş*tromboz olayları ki-kare analizine ilişkin bulgular ve yorum

Bireylerde yaş değişkeni ile tromboz olayları değişkenlerinin birbirinden bağımsız olup olmadığını ortaya koymak için yapılan analizlere ait sonuçlar tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Yaş ve tromboz ki-kare testi sonuçları

		Tromboz		Toplam	
		Yok	Var		
Yaş	51 ve altı yaş	Gözlenen Değer	74	11	85
		Beklenen Değer	73,023	11,977	85,000
		Yaş içi yüzde	0,871	0,129	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,392	0,355	0,386
		Toplam içi yüzde	0,336	0,050	0,386
	52 ve üstü yaş	Gözlenen Değer	115	20	135
		Beklenen Değer	115,977	19,023	135,000
		Yaş içi yüzde	0,852	0,148	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,608	0,645	0,614
		Toplam içi yüzde	0,523	0,091	0,614
Toplam	Gözlenen Değer	189	31	220	
	Beklenen Değer	189,000	31,000	220,000	
	Yaş içi yüzde	0,859	0,141	1,000	
	Tromboz içi yüzde	1,000	1,000	1,000	
	Toplam içi yüzde	0,859	0,141	1,000	

Yates ki-kare (Continuity Correction) = 0.036, p=0.849, p>0.05

Yates ki-kare (Continuity Correction) = 0.036, p=0.849, p>0.05

Tablo 10’da verilen sonuçlar yaş ile trombozun birbirinden bağımsız olduğuna işaret etmektedir(p=0,849; p>0,05). Bu sonuç birey yaşlarının, tromboz olayları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Elde edilen yüzdelere göre tromboz saptanan 31 bireyin 20’si 52 yaş ve üzeri,20’si ise 51 yaş ve altında yer almaktadır.

Ek hastalık*tromboz ki-kare analizine ilişkin bulgular ve yorum

Bireylerde ek hastalık ile trombozun birbirinden bağımsız olup olmadığını ortaya koymak için yapılan analizlere ait sonuçlar tablo 11’de açıklanmıştır.

Tablo 11. Ek hastalık ve tromboz ki-kare testi sonuçları

		Tromboz		Toplam	
		Yok	Var		
Ek hastalık	Yok	Gözlenen Değer	84	14	98
		Beklenen Değer	84,191	13,809	98,000
		Ek hastalık içi yüzde	0,857	0,143	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,444	0,452	0,445
		Toplam içi yüzde	0,382	0,064	0,445
	1 hastalığı olanlar	Gözlenen Değer	63	7	70
		Beklenen Değer	60,136	9,864	70,000
		Ek hastalık içi yüzde	0,900	0,100	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,333	0,226	0,318
		Toplam içi yüzde	0,286	0,032	0,318
	2 veya daha fazla hastalığı olanlar	Gözlenen Değer	42	10	52
		Beklenen Değer	44,673	7,327	52,000
		Ek hastalık içi yüzde	0,808	0,192	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,222	0,323	0,236
		Toplam içi yüzde	0,191	0,045	0,236
Toplam	Gözlenen Değer	189	31	220	
	Beklenen Değer	189,000	31,000	220,000	
	Ek hastalık içi yüzde	0,859	0,141	1,000	
	Tromboz içi yüzde	1,000	1,000	1,000	
	Toplam içi yüzde	0,859	0,141	1,000	

Pearson ki-kare = 2,106, p=0.349, p>0.05

Tablo 11’de açıklanan sonuçlara göre ek hastalık ile tromboz birbirinden bağımsızdır ($p=0,349$; $p>0,05$). % 5 önem seviyesinde tromboz görülme durumunun, bireyde var olan ek hastalık sayısından etkilenmediğine karar verilmiştir. Elde edilen yüzdelere göre ek hastalık olmayıp tromboz saptanan birey sayısı 14, bir ek hastalığı olup tromboz saptanan birey sayısı 7, iki veya daha fazla ek hastalığı olup tromboz saptanan birey sayısı ise 10’dur.

Tanı tipi*tromboz ki-kare analizine ilişkin bulgular ve yorum

Tanı tipi ile tromboz olayları değişkenlerinin birbirinden bağımsız olup olmadığını ortaya koymak için yapılan analizlere ait sonuçlar tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Tanı tipi ve tromboz ki-kare testi sonuçları

		Tromboz		Toplam	
		Yok	Var		
Tanı tipi	DBBHL	Gözlenen Değer	66	11	77
		Beklenen Değer	66,150	10,850	77,000
		Tanı tipi içi yüzde	0,857	0,143	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,349	0,355	0,350
		Toplam içi yüzde	0,300	0,050	0,350
	Diğer	Gözlenen Değer	123	20	143
		Beklenen Değer	122,850	20,150	143,000
		Tanı tipi içi yüzde	0,860	0,140	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,651	0,645	0,650
		Toplam içi yüzde	0,559	0,091	0,650
Toplam	Gözlenen Değer	189	31	220	
	Beklenen Değer	189,000	31,000	220,000	
	Tanı tipi içi yüzde	0,859	0,141	1,000	
	Tromboz içi yüzde	1,000	1,000	1,000	
	Toplam içi yüzde	0,859	0,141	1,000	

Yates ki-kare (Continuity Correction) = 0.000, p=1.000, p>0.05

Yates ki-kare (Continuity Correction) = 0.000, p=1.000, p>0.05

Tablo 12’de sunulan sonuçlar tanı tipi ile trombozun bir birinden bağımsız olduğunu göstermektedir (p=1.000; p>0,05). Bu sonuca göre tanı tipi bireylerde tromboz olayı saptanma durumunu anlamlı şekilde etkilememektedir. Elde edilen yüzdelere göre DBBHL tipi tanıya sahip 77 bireyin 11’inde tromboz saptanmıştır. Diğer tanı tiplerine sahip 143 kişinin 20’sinde tromboz olayı görülmüştür.

Evre*tromboz ki-kare analizine ilişkin bulgular ve yorum

Evre değişkeni ile tromboz olayları değişkenlerinin birbirinden bağımsız olup olmadığını ortaya koymak için yapılan analizlere ait sonuçlar tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. NHL hastalık evresi ve tromboz ki-kare testi sonuçları

		Tromboz		Toplam	
		Yok	Var		
Evre	Erken evre	Gözlenen Değer	90	6	96
		Beklenen Değer	82,473	13,527	96,000
		Evre içi yüzde	0,938	0,063	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,476	0,194	0,436
		Toplam içi yüzde	0,409	0,027	0,436
	İleri evre	Gözlenen Değer	99	25	124
		Beklenen Değer	106,527	17,473	124,000
		Evre içi yüzde	0,798	0,202	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,524	0,806	0,564
		Toplam içi yüzde	0,450	0,114	0,564
Toplam	Gözlenen Değer	189	31	220	
	Beklenen Değer	189,000	31,000	220,000	
	Evre içi yüzde	0,859	0,141	1,000	
	Tromboz içi yüzde	1,000	1,000	1,000	
	Toplam içi yüzde	0,859	0,141	1,000	

Yates ki-kare (Continuity Correction) = 7.539, p=0.006, p<0.05

Yates ki-kare (Continuity Correction) = 7.539, p=0.006, p<0.05

Tablo 13’de verilen sonuçlar incelendiğinde hastalık evresinin tromboz görülme durumuna anlamlı bir şekilde etki yaptığı tespit edilmiştir (p=0,006; p<0,05). Evre bakımından erken ve ileri evre olarak bireyler iki alt kategoride bulunmaktadır. Erken evrede olan birey sayısı 96’dır. Bu bireylerin 6’sında tromboz saptandı. İleri evredeki birey sayısı ise 124’tür. İleri evrede olan bireylerin 25’inde tromboz saptanmıştır.

ECOG*tromboz ki-kare analizine ilişkin bulgular ve yorum

Hastaların ECOG performansı ile trombozun birbirinden bağımsız olup olmadığını ortaya koymak için yapılan analizlere ait sonuçlar tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14. ECOG performansı ve tromboz ki-kare testi sonuçları

		Tromboz		Toplam
		Yok	Var	
ECOG	0	Gözlenen Değer	129	134
		Beklenen Değer	115,118	134,000
		ECOG içi yüzde	0,963	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,683	0,609
		Toplam içi yüzde	0,586	0,609
	Diğer (1,2,3,4)	Gözlenen Değer	60	86
		Beklenen Değer	73,882	86,000
		ECOG içi yüzde	0,698	1,000
		Tromboz içi yüzde	0,317	0,391
		Toplam içi yüzde	0,273	0,391
Toplam		Gözlenen Değer	189	220
		Beklenen Değer	189,000	220,000
		ECOG içi yüzde	0,859	1,000
		Tromboz içi yüzde	1,000	1,000
		Toplam içi yüzde	0,859	1,000

Yates ki-kare (Continuity Correction) = 28.240, p=0.000, p<0.05

Tablo 14’de sunulan sonuçlar ECOG performansı ile tromboz görülme durumu arasında anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir ($p=0,000$; $p<0,05$). Bireyler, ECOG değişkenine göre “0” ve “diğer” olmak üzere iki alt kategoriye ayrılmaktadır. ECOG 0 olan birey sayısı 134’tür. 134 bireyin 5’inde tromboz varlığı söz konusu iken diğer ECOG (1,2,3,4) olan 86 bireyin ise 26’sında ise tromboz saptanmıştır.

Tablo 15. Kemoterapi çeşidi ile Tromboz arasındaki ilişki

Kemoterapi çeşidi	Tromboz Frekans	Tromboz Yüzde
R-CHOP	14	45,161
CHOEP	3	9,677
CHOP	2	6,451
R	2	6,451
R-CVP	2	6,451
R-MPV	1	3,225
Hiper CVAD	1	3,225
R-DHAP	1	3,225
DHAP	1	3,225
Kemoterapi almayan	4	12,900
Toplam	31	100,000

Literatürde Dokсорubisin ve Siklofosfamid bazlı KT protokollerinin tromboza eğilim yapmasına dair çalışmalar mevcuttur. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmasa da ($p=0,649$; $p>0,05$) kemoterapi çeşitleri ile tromboz arasında frekans ve yüzde olarak önemli sonuçlar alındı. 220 hastanın 31'inde görülen tromboz olayı ayrılıkta R-CHOP $n=14$ (% 45), CHOEP $n=3$ (% 9,7), Rituximab $n=2$ (% 6,5), R-CVP $n=2$ (% 6,5), CHOP $n=2$ (% 6,5) ve R-MPV $n=1$, Hiper-CVAD $n=1$, R-DHAP $n=1$, DHAP $n=1$, hiç KT almamış $n=4$ (% 13) hastada görülmüştür. Bu çalışmada tromboz olayı geçirmiş 31 hastadan 22'si Siklofosfamid (R-CHOP $n=14$ (% 45), CHOEP $n=3$ (% 9,7), R-CVP $n=2$ (% 6,5), CHOP $n=2$ (% 6,5), HiperCVAD $n=1$ (% 3,25) bazlı, 20 hasta Dokсорubisin (R-CHOP $n=14$ (% 45), CHOEP $n=3$ (% 9,7), CHOP $n=2$ (% 6,5), Hiper-CVAD $n=1$ (% 3,25)) bazlı KT protokolu almıştır.

TARTIŞMA

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) lenf nodları ya da extranodal lenfatik dokudan köken alan B veya T hücrelerinin klonal proliferatif malign bir sürecidir. Akut lösemi, lenfoma, miyeloproliferatif neoplazmlar ve multipl miyelom hastalarında, özellikle tanı anında ve kemoterapi esnasında, tromboz riskinin arttığına ilişkin çalışmalar artmaktadır. Trombotik olayların sıklığı, hematolojik malignitenin tipi ve evresine, antitümör tedaviye ve santral venöz kateter kullanımına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hiperkoagülabilitenin patogenezi sıklıkla multifaktöriyeldir. Tümör hücrelerinden kaynaklanan prokoagülan, fibrinolitik veya proteolitik faktörler ve enflamatuvar sitokinler pıhtılaşma aktivasyonuna neden olur. Kemoterapi ve immünomodülatör ilaçlar da tromboz riskini artırır. Eşlik eden enfeksiyonlar ve ileri yaş, tromboembolik komplikasyon patogenezinin katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Hematolojik maligniteli hastalarda, artmış tromboz riskine rağmen, eşlik eden trombositopeniye bağlı olarak artan kanama riski nedeniyle antikoagülan tedavi kararı zordur. Ancak yapılan çalışmalar ileri ECOG'lu, yaşlı, santral venöz kateteri olan, agresif NHL tanılı, vasküler kompresyonu olan (bulky hastalığı olan), KT alan ve ciddi trombositopenisi olmayan hastalara antikoagülan verilmesini zorunlu kılmaktadır.

Giulio Giordano ve arkadaşlarının yaptığı İtalyada 2 hematoloji merkezinde 2001-2006 yılları arasında gözlemlenen 567 NHL bireyli retrospektif bir çalışmada hastaların yaşı, cinsiyet, histolojik lenfoma tipi (indolent, agresif), diyaframın üstünde veya altında lokalizasyon, ektranodal lokalizasyonlar, vasküler bası, hastalık evresi, IPI, LDH düzeyi, kemoterapi tipi ve zamanlaması, DVT başlangıcında metotreksat içeren kemoterapi rejiminin kullanılması değerlendirilmiş (132). 400 hasta indolent NHL ve 167 agresif NHL idi. Ortanca yaş 59 (R 13-94), M / F oranı 300/267 idi. DVT'ye ultrason veya BT taraması ile tanı konmuş. 87 hastada (% 15) DVT saptanmış. Bunlardan 37'si (% 43) bacaklarda ve 19'u (% 22) abdominal venleri (özellikle iliak venleri, toplamın % 10'u) içeriyormuş. DVT'nin başlangıç ortanca süresi NHL tanısından sonra 3 aydı. Cinsiyet, histolojik lenfoma tipi, diyaframın üstünde veya altında lokalizasyon, ektranodal lokalizasyon, hastalığın evresi, IPI, LDH düzeyi ve metotreksat içeren kemoterapi rejiminin kullanımı DVT gelişme riskinde artışla ilişkili olmamış. DVT gelişimi için vasküler kompresyon, OR 3.1 (CI95: 1.9-5), ki-kare 22.7 (p <0.0001) ile en önemli risk faktörü olmuş. Haftalık kemoterapi alan hastalar DVT gelişme riskinde artış göstermiş (OR 1.8; CI % 95: 1.1-2.8 ki-kare 5.1, p 0.024). ≥60 yaş hastalar, OR 1.7 (CI95: % 1-

2.7), ki-kare 4.28 ($p = 0.04$) ile DVT riskinde artış göstermiş. Bununla birlikte DVT'nin, DBBHL hastalarının alt grubunda da mortalite ve sağkalım üzerinde etkisi görülmemiş. Çalışmada büyümüş lenf bezleri ile vasküler bası, hasta yaşı ≥ 60 yaş ve haftalık kemoterapi uygulaması NHL hastalarında DVT geliştirmek için ana risk faktörleri olarak görünmektedir. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmada hastalık evresinin tromboz görülme durumuna anlamlı bir şekilde etki yaptığı tespit edilmiştir ($p=0,006$; $p<0,05$). Çalışmamızda kemoterapi çeşitleri ile tromboz arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmasa da ($p=0,649$; $p>0,05$), KT çeşitleri ile tromboz arasında frekans ve yüzde olarak önemli sonuçlar alındı. 31 tromboz olayı frekans ve yüzde olarak R-CHOP $n=14$ (% 45), CHOEP $n=3$ (% 9,7), Rituximab $n=2$ (% 6,5) , R-CVP $n=2$ (% 6,5) , CHOP $n=2$ (% 6,5), R-MPV $n=1$ (% 3,25), Hiper-CVAD $n=1$ (% 3,25), R-DHAP $n=1$ (% 3,25), DHAP $n=1$ (% 3,25) alan hastada görülmüştür. Yaptığımız çalışmada tromboz olayı geçirmiş 31 hastadan 22'si Siklofosamid (R-CHOP $n=14$ (% 45), CHOEP $n=3$ (% 9,7), R-CVP $n=2$ (% 6,5), CHOP $n=2$ (% 6,5), Hiper CVAD $n=1$ (% 3,25) bazlı, 20 hasta Doksorubisin (R-CHOP $n=14$ (% 45), CHOEP $n=3$ (% 9,7), CHOP $n=2$ (% 6,5), Hiper-CVAD $n=1$ (% 3,25)) bazlı KT protokolu almıştır. Çalışmamızın eksik tarafı hastaların KT alma zamanı ile tromboz arasındaki ilişkiye bakılmamasıdır.

İsveçte Anna María Birgisdóttir ve arkadaşlarının 1980-2013 yılları arasında NHL ($n= 40,354$) tanısı almış bireylerden ve eşleştirilmiş dört kontrolden ($n = 115,677$) oluşan çalışmada tromboz riski, NHL tanısı konulduktan sonra ve NHL tanısından 30 günden daha önce meydana gelen riskler ile değerlendirilmiş. DVT, PTE ve arteriyel tromboz riski değerlendirilmiş. NHL hastaları kontrollere kıyasla tromboz riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiş (HR: 1.58, % 95 CI: 1.53-1.62). Üç tip tromboz için risk anlamlı derecede artmış; DVT (HR: 3.11; % 95 CI: 2.93-3.31), PTE (HR: 3.16; % 95 CI: 2.95-3.39) ve arteriyel tromboz (HR: 1.20; % 95 CI: 1.16-1.23). NHL hastaları için çalışma döneminde tromboz riski değişmemiş. Daha önce tromboz öyküsünden bağımsız olarak, kontrollere kıyasla NHL hastalarında tromboz riski artmış (HR: 1.64; % 95 CI: daha önce öyküsü yoksa 1.59-1.69, HR: 1.43; % 95 CI: 1.37-1.50 önceki tromboz öyküsü) (133). NHL hastalarında tromboz görülme sıklığı NHL tanısından yaklaşık beş ay önce artmaya başlamış ve tanıdan bir ay önce zirve yapmış. Görülme sıklığı tanıdan sonraki ilk yıl için artmış. NHL'li 40.000'den fazla hastaya ve neredeyse 116.000 kontrole dayanan bu geniş, popülasyon temelli çalışmada, kontrollere kıyasla NHL'li hastalarda tromboz riskinin arttığı gösterilmiş. Bunun, tüm tromboz tipleri için geçerliliği tespit edilmiş. Bahsi geçen çalışmada bireylerin sayısı bizim çalışmadan çok fazla olsa da tromboza eğilim yapan risk faktörlerine bakılmamış. Yalnızca NHL'de tromboz olayları taranmış.

Vanessa Caruso ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde lenfoma hastalarında trombotik riskin doğru tahminleri elde etmeye çalışılmış (134). Makaleler elektronik veri tabanlarında ve referanslarda aranmış. 18 makale tanımlanmış (29 grup, 18 018 hasta ve 1149 olay). NHL'li hastalarda (15 kohort; 15 410 hastada 997 olay) gözlenen trombozun IR'si % 6.5 (% 95 CI, % 6.1 -6.9), HL hastalarından (7 kohort; 2505 hasta; 118 olay) anlamlı olarak (IR % 4.7;% 95 CI,% 3.9 -% 5.6) daha büyük çıkmış (P <.001). IR % 4.7;% 95 CI,% 3.9 -% 5.6). NHL'de yüksek dereceli hastalığı olan hastalar (IR% 8.3;% 95 CI,% 7.0 -% 9.9) düşük dereceli hastalıktan (IR % 6.3;% 95 CI,% 4.5-8.9) daha fazla olay riskine sahipmiş. Bu meta-analiz, lenfoma hastalarında tromboz IR'sinin, özellikle hastalığın ileri evresinde NHL'li hastalarda oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Alt gruplar, olaylar tipi, oluşum zamanı, lenfoma tipi, hastalığın evresi, kompresyon, trombofili, merkezi kateter kullanımı ve tedaviler dikkate alınarak analiz edilmiş. Bununla birlikte, sadece olay tipleri, olayın meydana geldiği zaman, lenfoma tipi ve hastalığın evresi için ayrı analiz edilmiş.3 çalışmada yazarlar sadece NHL ve 1 çalışmada HL hastaları değerlendirilmiş. Daha spesifik olarak, 3 çalışma sadece yüksek dereceli NHL (hgNHL) ve PSSSL olan hastaları içermektedir. 1149 olayın 959'u (% 83,5) venöz, 190'ı (% 16,5) arteriyel tromboz; %16.5'i PTE idi. Arteriyel trombozlar esas olarak miyokard enfarktüsleriydi. Tüm çalışmalar göz önüne alındığında (18 çalışma, 29 bağımsız grup, 18 018 hasta ve 1149 trombotik olay), semptomatik trombozun global IR'si % 6.4 (% 95 CI,% 6.0-6.8;) olmuş. Global venöz ve arteriyel IR'leri sırasıyla % 5.3 (% 95 CI,% 5.0-5.7) ve % 1.1 (% 95 CI,% 0.9 -1.2) idi. On dört çalışma (17660 hasta; 1134 trombotik olay), trombotik olayın tanı ve tedavilerle ilişkili olarak gerçekleştiği zamanı açıklamıştır. Olayların % 95'i tedavi sırasında meydana gelirken, % 3,8'i hastalığın sunumunda kemoterapiye başlamadan önce ve tedavinin tamamlanmasından sonra sadece % 1,2 oranında gerçekleşmiş. PSSSL'li hasta sayısı düşük olmasına rağmen, bu popülasyonda tromboz insidansı aşırı derecede yüksek saptanmış (2 kohort; 54 hasta; 26 olay; IR 48.1;% 95 CI,% 32.8 -% 70.7). Sadece 3 çalışmada (894 hasta) hastalığın evresine göre trombotik olayların oranı tanımlanmış. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, IR seviyesini hastalığın evresi ile orantılı olarak arttıran bir eğilim gözlenmiş. Bizim çalışmada da hastalığın evresi ile tromboz olayları arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu.220 hastanın 31'inde saptanan tromboz olayının 17'si Venöz (% 7.7) ve 15'i arteriyel tromboz (% 6,8) idi.

Stefan Hohaus ve arkadaşlarının 2004-2015 yılları arasında İtalyada lenfoma tanılı 857 erişkin hastanın monosentrik bir retrospektif analizinde ilk objektif olarak tanı konmuş DVT veya PTE kaydedilmiş (135). Yüzeysel venlerin (n = 2) ve arterlerin (n = 8) trombozu ilgilenilen bir olay olarak düşünülmemiş. VTE tanısı sadece objektif yöntemlerle onaylandığı takdirde kabul edilmiş. 95 VTE olayı gözlenmiş. Bu, % 11.1'lik bir genel orana karşılık gelmiş (95/857). Hastaların 18'inde PTE, 10'unda izole, 11'inde splanchnic venöz tromboz görülmüş. 54 hastada, tanı sırasında VTE varmış ya da ilk kür KT 'ye kadar ortaya çıkarken, 41 VTE olayı birinci basamak tedavi sırasında ortaya çıkmış. VTE, 57/95 hastada (% 60) semptomatikmiş. VTE oranı histolojiye göre farklılık göstermiş. PSSSL'de VTE pik insidansına sahipmiş (9/33, % 27.2); ayrıca, VTE oranı agresif lenfomalarda (DBBHL = % 12.6, 55/438; PTHL = % 13.1, 8/61; MCL= % 11.3, 6/53; toplam % 13.3, 78/585) HL'den (% 6.8, 13/192) anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (p = 0.01). Tek değişkenli analizde, yaş > 60 yıl, ECOG $\geq$ 2, agresif histoloji, PSSSL, Bulky hastalık > 10 cm, albümin seviyeleri $\leq$ 4.0 g/dL ve yüksek LDH seviyeleri VTE ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiş. Doksorubisin kullanımı ile VTE arasında bir ilişki gözlenmemiş. Bizim yaptığımız çalışmada ECOG > 0 ile tromboz arasında anlamlı ilişki bulduk (p=0,000; p<0,05). Tromboz açısından NHL alt tipleri arasında anlamlı fark bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da tromboz olayı olan 31 hastanın 20'si (%64.5) Doksorubisin içeren KT rejimi alan hastaydı.

K.M.Sanfilippo ve arkadaşlarının Prospektif bir kohort çalışmasında Veteran İdaresi Merkezi Kanser Kayıt Merkezi'nde 2730 hasta (2037 DBBHL; 693 FL) belirlenmiş (136). NHL tanısından sonraki ilk yıldaki VTE riski ile histoloji arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş. NHL'de VTE için ek risk faktörlerinin etkisi değerlendirilmiş. FL ve DBBHL'de VTE riskindeki farkı ölçmeyi amaçlamışlar. Tek değişkenli analizde, DBBHL tanıdan sonraki ilk yılda FL'ye kıyasla artmış VTE riski gözlemlenmiş. VTE için başlıca risk faktörleri, NHL tanısı öncesi VTE öyküsünü (aHR 4.73, p $\leq$ 0.0001) ve kemoterapi uygulaması sırasında geçen süreyi (aHR 7.60, p $\leq$ 0.0001) içermiş. Ek risk faktörleri: evre III/IV hastalığı (p = 0.02), BMI $\geq$ 30 (p = 0.02), B semptomları (p = 0.02) ve doksorubisin (p = 0.04) bulunmuş. VTE gelişimi için en güçlü öngörücüler arasında kemoterapi uygulaması (özellikle doksorubisin) sırasındaki süre ve VTE öyküsü yer almış. Bizim çalışmada NHL alt tipleri arasında tromboz olayı ile ilişkili anlamlı fark görülmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada 31 tromboz olayının 20'si (% 64.5) Doksorubisin içeren KT rejimi alan hastaydı.

A.S. Fedorova ve arkadaşları Belarusyada çocuklarda, ergenlerde ve lenfomalı genç erişkinlerde VTE epidemiyolojisini tanımlamak, trombotik risk faktörlerini ve VTE'nin prognostik

değerini tanımlamak için 2005–2017 yılları arasında 0,6-26 yaş arası (ortanca - 14 yaş) 513 lenfoma hastasının- HL (n=284) ve NHL (n= 229) tıbbi kayıtlarını gözden geçirmişler (137). Tek değişkenli ve çok değişkenli modellerde, ikili oran regülasyonu (OR) % 95 CI ile hesaplanarak, ikili trombotik riskler kullanılarak risk trombotik faktörleri değerlendirilmiş. 513 hastanın 28'inde (% .5,% 95 CI, % 4.5-6.5) toplam 32 trombotik olay ile VTE olduğu tespit edildi. NHL hastalarında VTE insidansı (23/229,% 10,5,% 95 CI,% 8,5–12,5), HL hastalarından (5/284,% 1,8,% 95 CI,% 1,0-2,6, p <0,0001) daha yüksek görülmüş. VTE, % 53.6 venöz kateterizasyon ve % 32.1 olguda lokal kompresyon etkisi ile ilişkili bulunmuş. VTE, % 57.1 hastada lenfoma tanısından sonraki ilk 6 hafta boyunca oluşmuş. Üç hastada (% 10.7) tromboza genetik yatkınlık (FV Leiden ve FII G20210A mutasyonları) tespit edilmiş. VTE nüks oranı % 14.3 idi. 13 yaşından büyük yaş (OR 2.5,% 95 CI, 1.1-6.0, p <0.05) ve lenfoblastik lenfoma (LL) alt tipi (OR 5.5,% 95 CI; 2.3–13.6, p <0.01) NHL hastalarında VTE riski için bağımsız bulunmuş. HL-VTE hastalarını predispozan tek risk faktörü anlamlı mediastinal lenfadenopati (bulky hastalık) idi (OR 7.0,% 95; 1.2–42.3, p <0.05). VTE varlığı, NHL hastalarının GS'lerini etkilememiş (p> 0.05), ancak HL hastalarında GS'yi (p <0.001) olumsuz yönde etkilemiş. 15 yaşından büyük HL hastalarında bulky hastalık (38/284, % 13,4), yüksek trombotik risk ve düşük OS % 78,8 ± 8,3, p <0,001 ile ilişkilendirilmiş. 13 yaşından büyük yaş ve LL, NHL hastaları için bağımsız trombotik risk faktörleri idi. HL hastalarında 15 yaşından büyük yaş ve bulky hastalık, VTE riskini arttırmıştır. VTE oluşumu genç HL hastalarında GS'yi azalttı. Bizim yaptığımız 220 bireyli çalışmada 31(% 14) hastada trombotik olay saptanırken, 513 bireyli bu çalışmada 28(%5.5) hastada trombotik olay görülmüştür.Çalışmamızın bu çalışmadan eksik tarafı NHL hastalarımızdaki tromboz olayı ile GS arasındaki ilişkiye ve tromboz olan hastalarda genetik yatkınlığa bakılmamasıydı.

Kato Y. ve arkadaşları Japonyada 2002 yılında bir vaka raporu yayınlamış (138). Hematolojik patolojisi olan iki hastada (NHL ve saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA)) tedavi (KT) sırasında superior mezenterik ven (SMV) trombozu gelişmiş. Hastaların hiçbirinde, pıhtılaşma önleyici bir durum ortaya çıkmış olabilecek antikoagülan sistemin altta yatan bozuklukları yoktu. İlk hastada NHL için kemoterapiden hemen sonra SMV trombozu gelişmiş.NHL hastası Siklofosfamid ve Antrasiklin grubundan Doksorubisin bazlı KT rejimi almıştı.Alkilleyici ajan olan Siklofosfamid ve antrasiklin ajan Doksorubisin tarafından endotel hücrelerine doğrudan hasar verilmesi ve kan akışının değiştirilmesi SMV trombozunun olası nedenleriydi.PRCA'lı ikinci hasta düzenli olarak prednizolon almış ve bu da hiperkoagülasyon durumuna neden olmuştur. SMV trombozunun klinik semptomları

genellikle spesifik değildir ve hastalarımızda belirsiz, kanlı diyare olmayan kramplı karın ağrısı tek şikayetti. SMV trombozunun klinik şüphesi altında yapılan abdominal BT taraması SMV'de trombozu ortaya çıkardı. Enfarke olmuş bağırsakta acil cerrahi rezeksiyon ve acil postoperatif antikoagülasyon olumlu sonuçlarla sonuçlanmış. Mezenterik ven trombozu, tanısı ertelenirse önemli derecede mortalite ile ilişkilendirilebilen nadir görülen bir intestinal iskemi türüdür. Yaptığımız çalışmada SMV görülmedi. Ancak tromboz olayı geçirmiş 31 hastadan 22'si Siklofosfamid (R-CHOP n=14 (% 45), CHOEP n=3 (% 9,7), R-CVP n=2 (% 6,5), CHOP n=2 (% 6,5), HiperCVAD n=1 (% 3,25) bazlı, 20'si Doksorubisin (R-CHOP n=14 (% 45), CHOEP n=3 (% 9,7), CHOP n=2 (% 6,5), Hiper-CVAD n=1 (% 3,25)) bazlı KT protokolu almıştır. 20 hasta Doksorubisin ve Siklofosfamid 2'sini içeren KT protokolu (R-CHOP n=14 (% 45), CHOEP n=3 (% 9,7), CHOP n=2 (% 6,5), Hiper-CVAD n=1 (% 3,25)) almıştır.

Yaptığımız çalışmada NHL hastalarında trombotik olay riskinin yüksek (% 14) olduğunu saptadık. Tesadüfen görüntüleme ile saptanan asemptomatik tromboz olayları da yüksek orandaydı (% 6.8). Yaş, cins, ek komorbidite, NHL alt tipi, KT çeşidi ile tromboz arasında anlamlı ilişki bulamamak da, NHL hastalık evresinin ($p=0,006$; $p<0,05$) ve hastanın ileri ECOG performansının ($p=0,000$; $p<0,05$) tromboz görülme durumuna anlamlı bir şekilde etki yaptığını tespit ettik. Çalışmanın kısıtlılığı retrospektif yapılmasıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1.NHL hastalarında tromboz gelişimi (venöz veya arteriyel) riski yüksektir
2. NHL hastalarında ileri ECOG performansı ve ileri hastalık evresi (evre 3-4) tromboz riskini ve sıklığını arttırmaktadır.
- 3.Antitrombotik profilaksi, trombotik riski yüksek olan hastalarda düşünülebilir.



KAYNAKLAR

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute, DCCPS, Cancer Statistics Branch 2011
2. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524–6534.
3. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. *Pathology of Malignant Lymphomas*. Williams Hematology. San Diego: McGraw Hill; 2010.
4. Kwaan HC, Vicuna B. Incidence and pathogenesis of thrombosis in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(4):303-312.
5. Chan JKC. The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001; 19: 129–150.
6. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy, Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz and Elaine S. Jaffe *Blood* 2016 127:2375-2390;
7. Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW, editors. *Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001.
8. Greer JP, Foerster J, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
9. Coupland SE. The challenge of the microenvironment in B-cell lymphomas. *Histopathology* 2011; 58:69.
10. Matsui W, Wang Q, Barber JP, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res* 2008; 68:190.
11. Brunning RD, Borowitz M, Matutes E, et al. Precursor B lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic lymphoma & Precursor T lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic lymphoma. In Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, ed. *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Lyon IARC press: 2001: 111-117
12. Knowles DM. Lymphoblastic lymphoma. In: Knowles DM, ed. *Neoplastic Hematopathology* Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins: 2001: 915-952.
13. Quintanilla-Martinez L, Zukerberg LR, Harris NL. Prethymic adult lymphoblastic lymphoma. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:1075.

14. Ben-Ezra J, Burke JS, Swartz WG, Brownell MD, Brynes RK, Hill LR, et al. Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases. *Blood* 1989; 73: 579–587.
15. Morrison WH, Hoppe RT, Weiss LM, Picozzi VJ, Horning SJ. Small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 598–606
16. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131:2745.
17. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219.
18. Lin P, Medeiros LJ. Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenstrom macroglobulinemia: an evolving concept. *Adv Anat Pathol* 2005; 12: 246–255.
19. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16:2780.
20. Stein H, Lennert K, Feller AC, Mason DY. Immunohistological analysis of human lymphoma: correlation of histological and immunological categories. *Adv Cancer Res* 1984; 42:67.
21. Novak U, Basso K, Pasqualucci L, et al. Genomic analysis of non-splenic marginal zone lymphomas (MZL) indicates similarities between nodal and extranodal MZL and supports their derivation from memory B-cells. *Br J Haematol* 2011; 155:362.
22. Ruland J, Duncan GS, Wakeham A, Mak TW. Differential requirement for Malt1 in T and B cell antigen receptor signaling. *Immunity* 2003; 19:749.
23. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000; 96:410.
24. Borie R, Wislez M, Thabut G, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. *Eur Respir J* 2009; 34:1408.
25. Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood* 2005; 105:2274.
26. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101:2489.
27. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998; 82:567.
28. Bertoni F, Rinaldi A, Zucca E, Cavalli F. Update on the molecular biology of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2006; 24:22.

29. Tsujimoto Y, Yunis J, Onorato-Showe L, et al. Molecular cloning of the chromosomal breakpoint of B-cell lymphomas and leukemias with the t(11;14) chromosome translocation. *Science* 1984; 224:1403.
30. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* 2005; 106:4315.
31. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265.
32. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116:3724.
33. Biagi JJ, Seymour JF. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 2002; 99:4265.
34. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, et al. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 2013; 163:465.
35. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909.
36. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia* 2015; 29:668.
37. Pinto A, Hutchison RE, Grant LH, et al. Follicular lymphomas in pediatric patients. *Mod Pathol* 1990; 3:308.
38. Winberg CD, Nathwani BN, Bearman RM, Rappaport H. Follicular (nodular) lymphoma during the first two decades of life: a clinicopathologic study of 12 patients. *Cancer* 1981; 48:2223.
39. Frizzera G, Murphy SB. Follicular (nodular) lymphoma in childhood: a rare clinical-pathological entity. Report of eight cases from four cancer centers. *Cancer* 1979; 44:2218.
40. Canioni D, Brice P, Lepage E, et al. Bone marrow histological patterns can predict survival of patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Br J Haematol* 2004; 126:364.
41. Sarkozy C, Baseggio L, Feugier P, et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol* 2014; 164:659.
42. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, et al. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood* 1984; 63:1424.

43. Karube K, Guo Y, Suzumiya J, et al. CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. *Blood* 2007; 109:3076.
44. Barry TS, Jaffe ES, Kingma DW, et al. CD5+ follicular lymphoma: a clinicopathologic study of three cases. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:589.
45. Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011; 118:2976.
46. Pillai RK, Surti U, Swerdlow SH. Follicular lymphoma-like B cells of uncertain significance (in situ follicular lymphoma) may infrequently progress, but precedes follicular lymphoma, is associated with other overt lymphomas and mimics follicular lymphoma in flow cytometric studies. *Haematologica* 2013; 98:1571.
47. Mamessier E, Song JY, Eberle FC, et al. Early lesions of follicular lymphoma: a genetic perspective. *Haematologica* 2014; 99:481.
48. Schmidt J, Salaverria I, Haake A, et al. Increasing genomic and epigenomic complexity in the clonal evolution from in situ to manifest t(14;18)-positive follicular lymphoma. *Leukemia* 2014; 28:1103.
49. Tellier J, Menard C, Roulland S, et al. Human t(14;18)positive germinal center B cells: a new step in follicular lymphoma pathogenesis? *Blood* 2014; 123:3462.
50. Küppers R. Prognosis in follicular lymphoma--it's in the microenvironment. *N Engl J Med* 2004; 351:2152.
51. Alvaro T, Lejeune M, Salvadó MT, et al. Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiologic behavior in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:5350.
52. Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 156:744.
53. Ogwang MD, Bhatia K, Biggar RJ, Mbulaiteye SM. Incidence and geographic distribution of endemic Burkitt lymphoma in northern Uganda revisited. *Int J Cancer* 2008; 123:2658.
54. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:205.
55. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 119:3724.
56. Guech-Ongey M, Simard EP, Anderson WF, et al. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? *Blood* 2010; 116:5600.

57. Qian J, Wang Q, Dose M, et al. B cell super-enhancers and regulatory clusters recruit AID tumorigenic activity. *Cell* 2014; 159:1524.
58. Meng FL, Du Z, Federation A, et al. Convergent transcription at intragenic super-enhancers targets AID-initiated genomic instability. *Cell* 2014; 159:1538.
59. Robbiani DF, Deroubaix S, Feldhahn N, et al. Plasmodium Infection Promotes Genomic Instability and AID-Dependent B Cell Lymphoma. *Cell* 2015; 162:727.
60. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104:3009.
61. Falini B, Fizzotti M, Pileri S, et al. Bcl-6 protein expression in normal and neoplastic lymphoid tissues. *Ann Oncol* 1997; 8 Suppl 2:101.
62. Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, et al. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79:7824.
63. Pelicci PG, Knowles DM 2nd, Magrath I, Dalla-Favera R. Chromosomal breakpoints and structural alterations of the c-myc locus differ in endemic and sporadic forms of Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83:2984.
64. Haralambieva E, Schuurin E, Rosati S, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization for detection of 8q24/MYC breakpoints on routine histologic sections: validation in Burkitt lymphomas from three geographic regions. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40:10.
65. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
66. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 2011; 117:2530.
67. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16:2780.
68. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909.
69. Hui D, Proctor B, Donaldson J, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2010; 51:1658.
70. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909.

71. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2011; 29:1452.
72. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002; 99:815.
73. Abramson JS. T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: biology, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006; 11:384.
74. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, De Wolf-Peeters C. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity. *J Clin Oncol* 2002; 20:1269.
75. Sanchez E, Chacon I, Plaza MM, et al. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell-cycle regulator proteins. *J Clin Oncol* 1998; 16:1931.
76. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, Gascoyne RD. Bcl-6 and Bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Hum Pathol* 1999; 30:803.
77. de Leval L, Ferry JA, Falini B, et al. Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma: evidence for derivation from germinal center B cells? *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1277.
78. Huang JZ, Sanger WG, Greiner TC, et al. The t(14;18) defines a unique subset of diffuse large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile. *Blood* 2002; 99:2285.
79. Tagawa H, Suguro M, Tsuzuki S, et al. Comparison of genome profiles for identification of distinct subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2005; 106:1770.
80. Vitolo U, Gaidano G, Botto B, et al. Rearrangements of bcl-6, bcl-2, c-myc and 6q deletion in B-diffuse large-cell lymphoma: clinical relevance in 71 patients. *Ann Oncol* 1998; 9:55.
81. Shen HM, Peters A, Baron B, et al. Mutation of BCL-6 gene in normal B cells by the process of somatic hypermutation of Ig genes. *Science* 1998; 280:1750.
82. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009; 114:3533.
83. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013; 121:4021.

84. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988; 68:835.
85. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999; 43:199.
86. de Castro AF, Júnior AS, de Lins e Horta H, et al. Primary intracerebral Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 138:562.
87. Aho R, Kalimo H, Salmi M, et al. Binding of malignant lymphoid cells to the white matter of the human central nervous system: role of different CD44 isoforms, beta 1, beta 2 and beta 7 integrins, and L-selectin. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:557.
88. Braggio E, Van Wier S, Ojha J, et al. Genome-Wide Analysis Uncovers Novel Recurrent Alterations in Primary Central Nervous System Lymphomas. *Clin Cancer Res* 2015; 21:3986.
89. Mittra RA, Pulido JS, Hanson GA, et al. Primary ocular Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in a patient with AIDS: a clinicopathologic report. *Retina* 1999; 19:45.
90. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Populations (1969-2009) National Cancer Institute, DCCPS, Cancer Statistics Branch 2011
91. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
92. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724–3734
93. Cocco P, Vermeulen R, Flore V, et al. Occupational exposure to trichloroethylene and risk of non-Hodgkin lymphoma and its major subtypes: a pooled InterLymph [correction of IinterLymph] analysis. *Occup Environ Med*. 2013;70(11):795–802..
94. Skibola CF, Bracci PM, Nieters A, et al. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium. *American journal of epidemiology*. 2010;171(3):267–276.
95. Nieters A, Conde L, Slager SL, et al. PRRC2A and BCL2L11 gene variants influence risk of non-Hodgkin lymphoma: results from the InterLymph consortium. *Blood*. 2012;120(23):4645–4648
96. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029–4038.
97. Wang SS, Slager SL, Brennan P, et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) *Blood*. 2007;109(8):3479–3488.

98. Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, Boyle P, Morton LM, et al. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 419–428
99. Gerbard O, Robin H. Incidence of Non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-1516.
100. Grulich AE, Wan X, Law MG, Milliken ST, Lewis CR, Garsia JR, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for nonHodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000; 14: 133-140.
101. Lim ST, Levine AM. Recent advances in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 229–241.
102. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Anton-Culver H. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: incidence, presentation, treatment, and survival. *Cancer* 2006; 106:128.
103. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22:301.
104. Yanik EL, Achenbach CJ, Gopal S, et al. Changes in Clinical Context for Kaposi's Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol* 2016; 34:3276.
105. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004; 350:1328.
106. Gisbert JP, Buey LG, Arranz R, Blas C, Pinilla I, Khorrami S, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eu Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004; 16: 135–138. 69
107. Mazzaro C, Tireli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Digestive and Liver Disease* 2005; 37: 219–226.
108. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, et al. Etiologic Heterogeneity Among Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2014;2014(48):135–144.
109. Passornet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *NEJM* 1994; 330(18): 1267-1271
110. Flowers CR, Nastoupil LJ. Socioeconomic disparities in lymphoma. *Blood*. 2014;123(23):3530–3531

111. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008; 111:504. Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:325.
112. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059.
113. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004; 232:823.
114. Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 135:293.
115. Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2982.
116. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26:2258.
117. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:4170.
118. Connors JM, Klimo P, Fairey RN, Voss N. Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited-stage, histologically aggressive lymphoma. *Ann Intern Med* 1987; 107:25.
119. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma* 2015; 56:2350.
120. MacManus M, Fisher R, Roos D, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol* 2018; 36:2918.
121. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2115.
122. Shustik J, Quinn M, Connors JM, et al. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A and 3B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2011; 22:1164.
123. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:706.

- 124.Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol* 2014; 32:273.
125. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23:7013.
126. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:3803.
- 127.Lebond V, Kastiris E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2016; 128:1321.
- 128.International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987.
- 129.Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109:1857.
130. Salles G, de Jong D, Xie W, et al. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood* 2011; 117:7070.
- 131.Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123:837.
- 132.Giulio Giordano, Silvia Piano, Roberto Marra, Valerio DeStefano, Stefan Hohaus, Licia Iacovello, Giuseppe Leone, Maria Benedetta Donati and Sergio Storti. Non Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Deep Vein Thrombosis (DVT): A Dangerous Liaison Still Unexplored.*Blood* 2007 110:3990;
- 133.Anna María Birgisdóttir, Ingigerður Sólveig Sverrisdóttir,Ola Landgren,Magnus Björkholm.Sigurður Yngvi Kristinsson.EHA Learning Center. Birgisdottir a risk of thrombosis in patients whith non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study Jun 24, 2017; 181729
- 134.Vanesa Caruso, Augusto Di Castelnuovo, Susana Meschengieser, Maria A. Lazzari, Giovanni de Gaetano, Sergio Storti, Licia Iacoviello and Maria Benedetta Donati Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events.*Blood* 2010 115:5322-5328
- 135.Stefan Hohaus, Maria Chiara Tisi,Francesca Bartolomei,Annarosa Cuccaro,Elena Maiolo, Eleonora Alma,Francesco D'Alò, Silvia Bellesi, Elena Rossi,andValerio De Stefano.Risk factors for

venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization Blood Cancer J. 2018 Jun; 8(6): 54.

136.KMSanfilippo,TF Wang, BF Gage,S Luo, P Riedell and KR Carson. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma.Thromb Res. 2016 Jul; 143: 86–90.

137.A. S. Fedorova,V. V. Dmitriev,N. V. Lipay.A. F. Markovets. Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with lymphomas incidence, characteristics, risk factors and prognostic value. Oncohematology. 2018;13(2):9-20.

138.Kato Y, Suzuki K, Akiba J, Tajima K, Hayashi T, Kato T, Yoshino M. Superior mesenteric venous thrombosis during treatment of malignant lymphoma and of pure red cell aplasia. Rinsho Ketsueki. 2002 Jan;43(1):17-22.