

DISERTACION

I
PARAQITUR NGA

Zj. Adriana Hatellari

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: HEMATOLOGJI

**TEMA: FAKTORËT QË INFLUENCOJNË NË PËRGJIGJEN DHE REZULTATET
E MJEKIMIT NË LIMFOMAT MALINJE JO HODGKINIANE**

MBROHET MË DATË 30 / 03 / 2021 PARA JURISË

- | | |
|---------------------|-------------------|
| 1. POLIKRON PULLUQI | KRYETAR |
| 2. TATJANA CAJA | ANËTAR (Oponent) |
| 3. PAL XHUMARI | ANËTAR (Oponent) |
| 4. ANILA GODO | ANËTAR |
| 5. THANAS FURRERA | ANËTAR |

DISERTACION

I
PARAQITUR NGA

Zj. Adriana Hatellari

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: HEMATOLOGJI

**TEMA: FAKTORËT QË INFLUENCOJNË NË PËRGGJIGJEN DHE REZULTATET
E MJEKIMIT NË LIMFOMAT MALINJE JO HODGKINIANE**

MBROHET MË DATË 30/03 / 2021 PARA JURISË

1. POLIKRON PULLUQ	KRYETAR
2. TATJANA CAJA	ANËTAR (Oponent)
3. PAL XHUMARI	ANËTAR (Oponent)
4. ANILA GODO	ANËTAR
5. THANAS FURRERA	ANËTAR

Parathënie

Limfomat Jo-Hodgkiniane (LJH) përbëjnë rreth 4% të rasteve të reja me kancer të diagnostikuara në Shtetet e Bashkuara të Amerikës duke përbërë kancerin e shtatë të diagnostikuar më shpesh në meshkujt dhe femrat në SHBA, me rreth 70 mijë raste të reja në vitin 2014. LJH-të përbëjnë një grup heterogjen sëmundjesh malinje që e marrin origjinën nga dy lloje të ndryshme limfocitesh, limfocitet B dhe T, në faza të ndryshme të diferencimit. Incidenca e LJH-ve pothuajse është dyfishuar midis viteve 1970 dhe 1990, por më pas është vënë re një stabilizim i saj në popullatën e përgjithshme.

Diagnoza e limfomave Jo-Hodgkiniane të qelizave B ka ndryshuar në mënyrë të konsiderueshme gjatë dekadave të kaluara duke qënë se janë zbuluar marker të rinj imunofenotipikë, skema të reja klasifikimi të nëntipeve molekulare dhe biomarker të rinj. Ndërkohë, vëmendja është përqëndruar në modelet individuale të trajtimit në përputhje me heterogjenitetin biologjik të zbuluar në shumë forma të limfomave individuale të qelizave B.

Diagnoza e limfomave të qelizave B zakonisht përfshin gjetjet morfologjike, imunofenotipike dhe gjenetike për klasifikimin e kategorisë specifike të sëmundjes. Pavarësisht kësaj, sjellja klinike e çdo nëntipi të sëmundjes varion dhe reflekton heterogjenitetin biologjik, gjë që po merret parasysh për karakterizimin molekular të saktë të sëmundjes. Zbulimet e biomarkerave të rinj kanë përmirësuar diagnozën dhe prognozën e këtyre sëmundjeve. Përveç ndricimit të patogjenezës, biomarkerat e rinj mund të ndihmojnë në terapinë e këtyre sëmundjeve duke synuar opsionet më pak toksike me përfitimet maksimale për pacientët si dhe të informojnë për kursin e ardhshëm të sëmundjes në mënyrë që të përshtatet trajtimi individual. Në fakt, larmishmëria e madhe histologjike dhe fenotipike e këtyre sëmundjeve si dhe një sërë karakteristikash të pafavorshme të pacientëve bën që këto sëmundje të jenë mjaft të rrezikshme për jetën dhe vështirëson trajtimin e tyre.

Ky studim synon të hedhë dritë mbi këto çështje pak të studiuara në vendin tonë, duke përshkruar profilin demografik bazë të pacientëve me limfoma malinje jo-Hodgkiniane, karakteristikat e lidhura me sëmundjen e tyre, prekjen e organeve të ndryshme, mjekimin e këtyre sëmundjeve dhe efektivitetin e mjekimit, vlerësimin e mbijetesës së përgjithshme dhe sipas karakteristikave të sëmundjes dhe evidentimin e faktorëve që rrisin rrezikun e vdekjes nga LJH-të. Në këtë mënyrë ne synojmë që të mbushim boshllëkun ekzistues lidhur me këtë sëmundje, si dhe të informojmë profesionistët e kujdesit shëndetësor të fushës lidhur me efektivitetin e mjekimit dhe faktorët që ndikojnë në prognozën e LJH-ve tek pacientët Shqiptarë si dhe të nxisim zbulimin e hershëm të sëmundjes nëpërmjet rritjes së ndërgjegjësimit të popullatës në moshën mbi 55 vjec lidhur me shenjat dhe simptomat e sëmundjes dhe forcimit të kapaciteteve të stafit mjekësor për zbulimin e hershëm të këtyre patologjive tek pacientët në rrezik të lartë.

Falenderime

Dëshiroj të falenderoj në mënyrë të vecantë udhëheqësin tim shkencor, Prof Arben Ivanaj për mbështetjen që më ofroi në çdo hap të këtij studimi shkencor dhe sidomos për mendimet dhe sugjerimet e vyera gjatë hartimit të këtij disertacioni.

Falenderime të përzemërta shkojnë për kolegët e mi, për bashkëpunimin e shkëlqyer që më ofruan dhe inkurajimin në momente të vështira të studimit.

Së fundi, dëshiroj të falenderoj Familjen time, bashkëshortin tim dhe fëmijët e mi, pa mbështetjen dhe dashurinë e të cilëve do ta kisha të pamundur të përfundoja me sukses këtë studim shkencor.

Abstrakt

Limfomat Jo-Hodgkiniane përbëjnë një grup heterogjen sëmundjesh malinje që e marrin origjinën nga dy lloje të ndryshme limfocitësh, limfocitet B dhe T, në faza të ndryshme të diferencimit dhe përbëjnë rreth 4% të të gjithë sëmundjeve tumorale në botë. Larmishmëria e madhe histologjike, fentotipike si dhe një sërë karakteristikash të pafavorshme të pacientëve bën që këto sëmundje të jenë mjaft të rrezikshme për jetën dhe vështirëson trajtimin e tyre. Kimioterapia, e kombinuar me agjentët e rinj imunoterapeutikë ka shënuar suksese në drejtim të përmirësimit të jetës së këtyre pacientëve dhe kanë përmirësuar prognozën e tyre. Në vendin tonë ka shumë pak informacione lidhur me LJH-të dhe faktorët që ndikojnë në prognozën e sëmundjes. Në këtë kontekst, në ndërmorëm një studim midis 107 pacientëve të diagnostikuar rishtas me LJH pranë Shërbimit të Hematologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur në dinamikë përgjatë viteve 2012-2016. Për çdo pacient u mblodhën informacioni demografik bazë si dhe një sërë karakteristikash të lidhura me sëmundjen e tyre. Moshë mesatare e pacientëve në studim ishte 57.7 vjeç (61.7% meshkuj). Lloji histologjik më i shpeshtë i LJH-ve ishte DLBCL (29.9% e rasteve), pasuar nga limfoma të tjera të qelizave B (14%), limfoma folikulare (13%) dhe limfomat e qelizave T (13%). Pacientët shqiptarë me LJH e neglizhojnë shumë sëmundjen pasi pjesa dërrmuese e tyre kanë gradë të lartë të limfomës (70%), stad 3-4 të sëmundjes (75%), nivel ≥ 2 të status-performancës (90%), nivel mesatar të lartë të LDH-së, rrezik të lartë dhe mesatar-të lartë bazuar në indeksin IPI (69.2%), prani të simptomave B (63% të rasteve), prani të sëmundjeve shoqëruese (45% e rasteve) në momentin e diagnozës. Në 62% të rasteve mjekimi i përdorur ishte rituximab plus kimioterapia CHOP. Pas 6 muajsh mjekimi pati një reduktim domethënës të përmasave mesatare të tumorit më të madh dhe të lienit, nivelit të LDH-së, u rrit përqindja e pacientëve me nivel 0-1 të status-performancës dhe u ul përqindja e atyre me nivel 3-4, u reduktua prekja ekstranodale, prania e simptomave B dhe prekja e palcës së kockave. Mbijetesa 51-mujore ishte 56%, dhe në mënyrë domethënëse më e ulët tek pacientët me gradë të lartë të sëmundjes, stad 3-4, status-performance 3-4, prani të simptomave B dhe sëmundjeve shoqëruese, nivel të lartë të LDH-së, prekje të palcës së kockave. Po këta faktorë rrisnin në mënyrë domethënëse rrezikun për të vdekur nga LJH-ja. Ne rekomandojmë që mjekimi i pacientëve me LJH të vazhdohet për të paktën 6 muaj (6 cikle) duke ndjekur udhëzimet ndërkombëtare. Gjithashtu, duhet të bëhen përpjekje për të rritur ndërgjegjësimin e popullatës së moshës mbi 55 vjeç lidhur me sëmundjen dhe rritjen e kapaciteteve të stafit të kujdesit shëndetësor për zbulimin e hershëm të sëmundjes sidomos tek grupet në rrezik të lartë, ndoshta duke përfshirë elementë të këij trajnimit në praktikën e checkup-it të popullatës 35-70 vjeç në vendin tonë.

Abstract

Non-Hodgkin lymphomas (NHL) comprise a heterogeneous group of malignant diseases that originate from B and T lymphocytes, in various differentiation stages, and accounting for about 4% of all neoplasms in the world. Their great histological and phenotypic diversity, as well as a number of adverse patient characteristics means that these diseases are life-threatening and their treatment a real challenge. Chemotherapy combined with new immunotherapeutic agents have been successful in improving the quality of life of NHL patients their prognosis. In our country there is very little information about NHLs and the factors affecting the prognosis of the disease. In this context, we carried out a study among 107 patients newly diagnosed with NHL at the Hematology Service of the University Hospital Center "Mother Teresa" and dynamically followed them during 2011-2016. For each patient basic demographic information and data about various characteristics of the disease was collected. The average age of patients was 57.7 years (61.7% males). The most common histological type of NHL among our patients was DLBCL (29.9% of cases), followed by other B-cell lymphomas (14%), follicular lymphoma (13%) and T-cell lymphomas (13%). Albanian patients seem to greatly neglect the disease as most of them had a high-grade lymphoma (70%), stage 3-4 disease (75%), ≥ 2 level of performance-status (90%), high average LDH level, high and intermediate-high risk based on IPI index, presence of B symptoms (63% of cases), and concomitant diseases (45% of cases) at the moment of diagnosis. In 62% of cases the medication used was rituximab plus CHOP chemotherapy. After 6 months of treatment there was a significant reduction of largest tumor and spleen average size, LDH level, an increase of the proportion of patients with performance status of 0-1 and a decrease of the percentage of those with performance status of 3-4, a reduction of extranodal and bone marrow involvement, and a reduction of the presence of B symptoms. The 51-month survival was 56%, and significantly lower in patients with high-grade disease, stage 3-4, performance status of 3-4, presence of B symptoms and concomitant diseases, high level of LDH, and those with bone marrow involvement. The same factors significantly increased the risk of dying from LNH during this period. We recommend that the treatment of LNH patients should continue for at least 6 months (6 cycles) and following international guidelines. Also, efforts should be made to increase the awareness of the population aged over 55 years regarding this disease and increase the capacity of health care staff for the early detection of disease, especially among high risk groups, perhaps including elements of such training in the practice of the checkup of population aged 35-70 years in our country.

Tabela e përmbajtjes

Parathënie.....	iii
Falenderime.....	iv
Abstrakt.....	v
Abstract.....	vi
Lista e tabelave.....	xiv
Lista e figurave.....	xvi
I. HYRJE.....	xviii
1.1 Panoramë e përgjithshme.....	xviii
1.2 Epidemiologjia e Limfomave Jo-Hodgkiniane.....	xix
1.2.1 Klasifikimi histologjik dhe vendet e sëmundjes.....	xix
1.2.2 Incidenca.....	xxii
1.2.3 Tendencat kohore të sëmundjes.....	xxiii
1.3 Etiologjia e Limfomave Jo-Hodgkiniane.....	xxiv
1.3.1 Modulimi imun.....	xxiv
1.3.2 Viruset.....	xxvi
1.3.3 Infeksionet bakteriale.....	xxvii
1.3.4 Faktorët e lidhur me stilin e jetesës.....	xxvii
1.3.4.1 Duhani.....	xxvii
1.3.4.2 Alkooli.....	xxviii
1.3.4.3 Dieta.....	xxviii
1.3.4.4 Parametrat antropometrikë.....	xxix
1.3.4.5 Karakteristikat personale – mosha dhe gjinia.....	xxix
1.3.4.6 Bojërat e flokëve.....	xxx
1.3.4.7 Rrezatimi ultraviolet (UV).....	xxx
1.3.4.8 Ekspozime okupacionale.....	xxxi
1.3.4.9 Faktorë të tjerë të bujtësit.....	xxxi
1.3.5 Përmbledhje.....	xxxii

1.4 Patologjia e Limfomave të Qelizave B – Diagnoza dhe Biomarkerat	xxxiii
1.4.1 Limfoma folikulare	xxxiv
1.4.2 Limfoma limfoplazmacitike	xxxvi
1.4.3 Limfoma qelizore Mantle	xxxvii
1.4.4 Limfoma difuze e qelizave B të mëdha	xxxviii
1.4.5 Limfoma primare mediastinale e qelizave B të mëdha	xxxviii
1.4.6 Limfoma Burkitt	xxxix
1.4.7 Limfoma e qelizave B, e paklasifikuar, me tipare të ndërmjetme midis limfomës me qeliza B të mëdha dhe limfomës Burkitt	xxxix
1.4.8 Sekuencimi i gjeneratës së ardhshme për monitorimin e sëmundjes reziduale minimale dhe zbulimin e mutacioneve	xl
1.5 Patologjia e Limfomave të Qelizave T – Diagnoza dhe Biomarkerat	xl
1.5.1 Leucemia prolimfocitike e qelizave T	xl
1.5.2 Leucemia limfocitike granulare e madhe e qelizave T	xli
1.5.3 Leucemia/limfoma e qelizave T e adultëve	xlii
1.5.4 Sindroma Sézary	xlii
1.5.5 Limfoma anaplastike e qelizave të mëdha, ALK-pozitive.....	xliii
1.5.6 Limfoma anaplastike e qelizave të mëdha, ALK-negative.....	xliv
1.5.7 Limfoma angioimunoblastike e qelizave T	xliv
1.5.8 Limfoma e qelizave T hepatosplenike	xlv
1.5.9 Limfoma e qelizave T e lidhur me enteropatinë	xlv
1.5.10 Fungoidet mykotike	xlvi
1.5.11 Limfoma e qelizave T e ngjashme me panikulitin subkutan	xlvi
1.5.12 Limfoma e qelizave të mëdha anaplastike primare kutane	xlvi
1.5.13 Përmbledhje lidhur me limfomat e qelizave T	xlvii
1.6 Imazheria e Limfomave Jo-Hodgkiniane – Diagnoza dhe Strategjitë e Përgjigjes	xlvii
1.6.1 PET/CT për stadifikimin e Limfomave Jo-Hodgkiniane	xlviii

❖	PET/CT për stadifikimin e limfomës folikulare	xlix
❖	PET/CT për stadifikimin e limfomës qelizore Mantle	xlix
❖	PET/CT për stadifikimin e limfomës difuze të qelizave B të mëdha	xlix
❖	PET/CT për stadifikimin e limfomës Burkitt	xlix
❖	PET/CT për stadifikimin e limfomës së qelizave T periferike (PTCL)	l
	1.6.2 PET/CT për monitorimin e trajtimit të hershëm dhe terapisë së përshtatur ndaj përgjigjes	l
	1.6.3 PET/CT për vlerësimin e përgjigjes së limfomave pas terapisë	li
	1.6.4 Metoda të tjera imazherike përveç PET-FDG dhe CT	lii
	1.6.5 Përmbledhje lidhur me imazherinë e limfomave jo-hodgkiniane	liii
	1.7 Trajtimi i Limfomave Jo-Hodgkiniane	liii
	1.7.1 Trajtimi i limfomës folikulare.....	liii
	1.7.1.1 Barra e tumorit dhe prognoza klinike	liv
	1.7.1.2 Mënyrat e trajtimit	liv
	1.7.2 Trajtimi i limfomës difuze të qelizave B të mëdha (DLBCL)	lvi
	1.7.2.1 Stadifikimi dhe vlerësimi i rrezikut.....	lvii
	1.7.2.2 Trajtimi	lvii
	1.7.3 Trajtimi i leucemisë limfocitike kronike dhe limfomës limfocitike të vogël....	lix
	1.7.3.1 Trajtimi i vijës së parë	lix
	1.7.3.2 CLL refraktare/që bën relaps	lx
	1.7.4 Trajtimi i limfomave të qelizave T periferike	lxi
	1.7.4.1 Terapia e vijës së parë për PTCL-të agresive.....	lxi
	1.7.4.2 Roli i transplantit në terapinë e vijës së parë	lxii
	1.7.4.3 Trajtimi i sëmundjes refraktare/që bën relaps	lxiii
	1.7.4.3 Terapitë (jo-transplantuese) për sëmundjen refraktare/që bën relaps	lxiii
	1.8 Situata lidhur me faktorët që influencojnë në përgjigjen dhe rezultatet e mjekimit në Limfomat Malinje Jo Hodgkiniane	lxiv
	II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT.....	1
	2.1 Qëllimi i studimit.....	1

2.2 Objektivat e përgjithshëm i studimit	1
2.3 Objektivat specifike të studimit	1
2.4 Hipotezat e studimit	4
III. METODOLOGJIA	8
3.1 Tipi i studimit	8
3.2 Popullata në studim	8
3.3 Mbledhja e të dhënave	8
3.3.1 Instrumentet për mbledhjen e të dhënave	8
3.4 Përkufizimi i ndryshorëve	10
3.4.1 Faktorët e pavarur (dhe të varur)	10
3.5 Analiza statistikore e të dhënave	16
IV. REZULTATET	19
4.1 Të dhëna të përgjithshme lidhur me subjektet në studim	19
4.2 Të dhëna lidhur me llojin histologjik të limfomës	20
4.3 Të dhëna lidhur me gradën dhe stadin e limfomës	22
4.4 Të dhëna lidhur me status-performancën e subjekteve në studim - në momentin e diagnozës	23
4.5 Të dhëna lidhur me përmasat e tumorit më të madh dhe lienit, nivelin e LDH dhe albuminës të subjekteve në studim – në momentin e diagnozës	24
4.5 Të dhëna lidhur me praninë e simptomave B dhe prekjen ektranodale tek pacientët në studim – në momentin e diagnozës	25
4.6 Të dhëna lidhur me prekjen e organeve të caktuara nga sëmundja tek subjektet në studim – në momentin e diagnozës	26
4.7 Të dhëna lidhur me praninë e sëmundjeve shoqëruese tek subjektet në studim – në momentin e diagnozës	27
4.8 Të dhëna lidhur me klasifikimin i indeksit IPI në momentin e diagnozës	28
4.8 Të dhëna lidhur me mjekimin e limfomës tek subjektet në studim	29
4.9 Krahasimi i parametrave të ndryshëm 3 muaj pas trajtimit	30

4.9.1 Përmasat e tumorit më të madh, përmasat e lienit, niveli i LDH dhe albuminës	30
4.9.2 Status-performanca	30
4.9.3 Përshirja ekstranodale.....	32
4.9.4 Simptomat B	33
4.9.5 Prekja e heparit, pulmoneve, limfonodulave dhe palcës së kockave.....	34
4.10 Krahasimi i parametrave të ndryshëm 6 muaj pas trajtimit.....	35
4.10.1 Përmasat e tumorit më të madh, përmasat e lienit, niveli i LDH dhe albuminës	35
4.10.2 Status-performanca	36
4.10.3 Përshirja ekstranodale.....	37
4.10.4 Simptomat B	38
4.10.5 Prekja e heparit, pulmoneve, limfonodulave dhe palcës së kockave.....	39
4.11 Të dhëna lidhur me mbijetesën e subjekteve në studim.....	41
4.11.1 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim	42
4.11.2 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës	43
4.11.3 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas nivelit të status-performancës në momentin e diagnozës.....	44
4.11.4 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes ekstranodale në momentin e diagnozës	45
4.11.5 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të simptomave B në momentin e diagnozës	46
4.11.6 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të sëmundjeve shoqëruese në momentin e diagnozës.....	47
4.11.7 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas gjinisë së subjekteve në studim	49
4.11.8 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas moshës së subjekteve në studim	50

4.11.9 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së heparit në momentin e diagnozës	51
4.11.10 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së pulmonit në momentin e diagnozës	52
4.11.11 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së limfonodulave në momentin e diagnozës	53
4.11.12 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së palcës së kockës në momentin e diagnozës	54
4.11.13 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas nivelit të LDH-së në momentin e diagnozës	55
4.11.13 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas përmasave të tumorit më të madh në momentin e diagnozës	57
4.11.13 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas përmasave të lienit në momentin e diagnozës.....	58
4.11.14 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas stadit të limfomës në momentin e diagnozës	59
4.11.15 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas indeksit IPI në momentin e diagnozës.....	60
4.12 Vlerësimi i rrezikut për të vdekur sipas variableve të pavarur në studim.....	61
4.12.1 Rreziku për të vdekur sipas nivelit të status-performancës në momentin e diagnozës.....	61
4.12.2 Rreziku për të vdekur sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës ..	62
4.12.3 Rreziku për të vdekur sipas stadit të limfomës në momentin e diagnozës	64
4.12.4 Rreziku për të vdekur sipas statusit të prekjes ekstranodale dhe të simptomave B në momentin e diagnozës	65
4.12.5 Rreziku për të vdekur sipas nivelit të LDH, përmasave të tumorit më të madh dhe përmasave të lienit në momentin e diagnozës.....	66
4.12.6 Rreziku për të vdekur sipas sëmundjeve shoqëruese dhe prekjes së organeve specifike në momentin e diagnozës	68
4.12.7 Rreziku për të vdekur sipas rrezikut të sëmundjes bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës.....	69
V. DISKUTIMI	71

5.1 Përmbledhje e gjetjeve të studimit	71
5.2 Krahasimi i rezultateve të studimit tonë me rezultatet e studimeve të tjera.....	74
5.3 Krahasimi i rezultateve të studimit tonë me rezultatet e studimeve të tjera lidhur me trajtimin e LJH-ve	78
5.4 Krahasimi i rezultateve të studimit tonë me rezultatet e studimeve të tjera lidhur me mbijetesën pas diagnozës së LJH-së dhe faktorët e rrezikut për të vdekur nga LJH-të	81
VI. KONKLUSIONE	86
VII. REKOMANDIME	90
REFERENCAT	94

Lista e tabelave

Tabela 1. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas gjinisë	19
Tabela 2. Të dhëna lidhur me moshën e subjekteve në studim	20
Tabela 3. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas tipit histologjik të limfomës	21
Tabela 4. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas gradës së limfomës	22
Tabela 5. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas nivelit të status-performancës	24
Tabela 6. Të dhëna lidhur me përmasat e tumorit më të madh, nivelin e LDH dhe albuminës tek subjektet në studim.....	25
Tabela 7. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas prekjes ekstrapodulare dhe pranisë së simptomave B	25
Tabela 8. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas organeve specifike të prekura nga sëmundja	26
Tabela 9. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas pranisë së sëmundjeve shoqëruese	28
Tabela 10. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas indeksit IPI.....	29
Tabela 11. Të dhëna lidhur me skemën e mjekimit tek subjektet në studim	29
Tabela 12. Krahasimi i disa parametrave statistikore tre muaj pas mjekimit tek subjektet në studim.....	30
Tabela 13. Niveli i status-performancës në momentin e diagnozës dhe tre muaj pas mjekimit	31
Tabela 14. Shpërndarja e prekjes ekstrapodale në momentin e diagnozës dhe tre muaj pas mjekimit	32
Tabela 15. Prania e simptomave B në momentin e diagnozës dhe tre muaj pas mjekimit	33
Tabela 16. Prekja e organeve specifike në momentin e diagnozës dhe tre muaj pas mjekimit	34
Tabela 17. Krahasimi i disa parametrave statistikore 6 muaj pas mjekimit tek subjektet në studim.....	36
Tabela 18. Niveli i status-performancës në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit 36	
Tabela 19. Shpërndarja e prekjes ekstrapodale në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit	37
Tabela 20. Prania e simptomave B në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit	38
Tabela 21. Prekja e organeve specifike në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit ..	40
Tabela 22. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas statusit jetësor	41
Tabela 23. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas gradës së limfomës	44
Tabela 24. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas nivelit të status-performancës	45
Tabela 25. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjes ekstrapodale.....	46

Tabela 26. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të simptomave B	47
Tabela 27. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas pranisë së sëmundjeve shoqëruese.....	48
Tabela 28. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas gjinisë së pacientëve në studim.....	49
Tabela 29. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas moshës së pacientëve në studim.....	50
Tabela 30. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjës së heparit.....	52
Tabela 31. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjës së pulmonit	53
Tabela 32. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjës së limfonodulave	54
Tabela 33. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjës së palcës së kockës	55
Tabela 34. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas nivelit të LDH	56
Tabela 35. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas përmasave të tumorit më të madh	57
Tabela 36. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas përmasave të lienit	59
Tabela 37. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas stadit të limfomës	60
Tabela 38. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas rrezikut bazuar në indeksin IPI.....	61
Tabela 39. Lidhja midis rrezikut për të vdekur dhe status-performancës në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression.....	62
Tabela 40. Lidhja midis rrezikut për të vdekur dhe gradës së limfomës në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression.....	63
Tabela 41. Lidhja midis rrezikut për të vdekur dhe stadit të limfomës në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression.....	64
Tabela 42. Lidhja e rrezikut për të vdekur, me prekjën ekstonodulare dhe praninë e simptomave B në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression	65
Tabela 43. Tabela 41. Lidhja midis rrezikut për të vdekur me nivelin e LDH, përmasat e tumorit më të madh dhe përmasat e lienit në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression.....	67
Tabela 44. Lidhja e rrezikut për të vdekur, me sëmundjet shoqëruese dhe prekjën e organeve specifike në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression.....	69
Tabela 45. Lidhja e rrezikut për të vdekur me rrezikun e sëmundjes bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression.....	70

Lista e figurave

Figura 1. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas gjinisë.....	19
Figura 2. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas grup-moshës.....	20
Figura 3. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas gradës së limfomës	23
Figura 4. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas stadit të limfomës.....	23
Figura 5. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas nivelit të status-performancës	24
Figura 6. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas statusit të prekjes ekstrapodale dhe pranisë së simptomave B	26
Figura 7. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së organeve specifike	27
Figura 8. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas numrit të sëmundjeve shoqëruese	28
Figura 9. Status-performanca sipas kohës së studimit	31
Figura 10. Prekja ekstrapodale sipas kohës së studimit	32
Figura 11. Statusi i pranisë së simptomave B sipas kohës së studimit	33
Figura 12. Statusi i prekjes së organeve specifike sipas kohës së studimit	35
Figura 13. Niveli i status-performancës sipas kohës së studimit	37
Figura 14. Prekja ekstrapodale sipas kohës së studimit	38
Figura 15. Statusi i simptomave B sipas kohës së studimit	39
Figura 16. Prekja e organeve specifike sipas kohës së studimit	40
Figura 17. Statusi jetësor i pacientëve në kohë.....	42
Figura 18. Kurba e përgjithshme e mbijetesës së pacientëve me LJH të përfshirë në studim.	43
Figura 19. Mbijetesa e përgjithshme sipas gradës së limfomës.....	44
Figura 20. Mbijetesa e përgjithshme sipas nivelit të status-performancës	45
Figura 21. Mbijetesa e përgjithshme sipas statusit të prekjes ekstrapodulare	46
Figura 22. Mbijetesa e përgjithshme sipas statusit të simptomave B	47
Figura 23. Mbijetesa e përgjithshme sipas pranisë së sëmundjeve shoqëruese.....	48
Figura 24. Mbijetesa e përgjithshme sipas gjinisë së pacientëve në studim	49
Figura 25. Mbijetesa e përgjithshme sipas moshës së pacientëve në studim.....	50
Figura 26. Mbijetesa e përgjithshme sipas statusit të prekjes së heparit	51
Figura 27. Mbijetesa e përgjithshme sipas statusit të prekjes së pulmonit	52
Figura 28. Mbijetesa e përgjithshme sipas statusit të prekjes së limfonodulave	53
Figura 29. Mbijetesa e përgjithshme sipas statusit të prekjes së palcës së kockës	55
Figura 30. Mbijetesa e përgjithshme sipas nivelit të LDH-së.....	56
Figura 31. Mbijetesa e përgjithshme sipas përmasave të tumorit më të madh	57
Figura 32. Mbijetesa e përgjithshme sipas përmasave të lienit	58
Figura 33. Mbijetesa e përgjithshme sipas stadit të limfomës	59
Figura 34. Mbijetesa e përgjithshme sipas rrezikut bazuar në indeksin IPI	60
Figura 35. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas nivelit të status-performancës në momentin e diagnozës	62
Figura 36. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës	63

Figura 37. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës	65
Figura 38. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas prekjes ektranodale dhe pranisë së simptomave B në momentin e diagnozës	66
Figura 39. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas nivelit të LDH, përmasave të tmorit më të madh dhe përmasave të lienit në momentin e diagnozës.....	68
Figura 40. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas rrezikut të sëmundjes bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës.....	70

I. HYRJE

1.1 Panoramë e përgjithshme

Në këtë seksion do të shqyrtojmë epidemiologjinë dhe etiologjinë e limfomave – një grup heterogjen sëmundjesh malinje që përbëjnë rreth 3-4% të të gjithë sëmundjeve tumorale në botë.

Të dhëna epidemiologjike për limfomat në përgjithësi janë të kufizuara pasi ka pak informacion lidhur me shkaqet e këtyre sëmundjeve. Megjithatë, situata është duke u përmirësuar duke qënë se po rriten informacionet lidhur me llojshmërinë patologjike të nën-llojeve të ndryshme të limfomave. Sidoqoftë, ende çështja lidhur me klasifikimin e limfomave vazhdon të jetë e debatueshme duke qënë se për të gjeneruar dhe testuar hipoteza lidhur me patogjenezën, është e rëndësishme të përshkruhen dhe të kuptohen me saktësi modelet e sëmundjes. Në këtë drejtim, është e domodoshme të përdoren klasifikimet e përshtatshme të sëmundjes dhe kjo kërkesë ka vënë në vështirësi kërkimin epidemiologjike lidhur me tumoret limfoide.

Mund të pohojmë se klasifikimi i sëmundjeve malinje hematologjike ka ndryshuar në mënyrë rrënjësore gjatë dekadave të fundit, dhe ka të ngjarë që të vazhdojë kështu në kontekstin e rritjes së njohurive biologjike dhe zhvillimit të metodave të reja diagnostike. Përdorimi i klafisikimeve të vjetra historike – të përdorura përpara trajtimeve efektive apo njohjes së lidhjeve midis tumoreve limfoide, palcës normale të kockës dhe sistemit imun dhe bazave qelizore dhe gjenetike të ndryshimit malinj, mund të vështirësojnë më tej kërkimin epidemiologjik lidhur me këto tumore malinje. Megjithatë, aplikimi i klasifikimeve moderne të sëmundjes ka filluar që të mundësojë dallimin midis nën-tipeve të sëmundjes, duke nxjerrë në pah një sërë tiparesh që do të adresohen nga hipotezat etiologjike në të ardhmen. Në këtë kontekst, dekadat e ardhshme premtjnë të jenë një kohë e artë lidhur me kërkimin epidemiologjik të sëmundjeve limfoide dhe sëmundjeve të tjera hematologjike malinje.

Limfomat Jo-Hodgkiniane (LJH) përbëjnë rreth 4% të rasteve të reja me kancer të diagnostikuara në Shtetet e Bashkuara të Amerikës duke përbërë kancerin e shtatë të diagnostikuar më shpesh në meshkujt dhe femrat në SHBA, me rreth 70 mijë raste të reja (38 mijë tek meshkujt dhe rreth 32 mijë tek femrat të diagnostikuar në vitin 2014 (1). Limfomat Jo-Hodgkiniane përbëjnë një grup heterogjen sëmundjesh malinje që e marrin origjinën nga dy lloje të ndryshme limfocitësh, limfocitet B dhe T, në faza të ndryshme të diferencimit (2). LJH-të zakonisht (deri në 75% të rasteve) zhvillohen ose janë të pranishme në indet limfoide,

të tilla si nyjet limfatike, shpretka, dhe palca e kockave, por këto sëmundje mund të hasen në pothuajse çdo ind duke variuar nga limfomat folikulare (LF) me progres të ngadaltë deri tek limfomat më agresive difuze me qeliza B të mëdha dhe limfomat e Burkitt-it (3).

Incidenca e LJH-ve pothuajse është dyfishuar midis viteve 1970 dhe 1990, por më pas është vënë re një stabilizim i saj në popullatën e përgjithshme (4). Rritja e niveleve të incidencës ka qënë më e lartë tek popullatat kaukaziane (të bardhët), meshkujt, të moshuarit dhe tek personat e diagnostikuar me LJH në vendet ekstranodulare. Modelet e hasjes dhe kërkimet shkencore intensive gjatë dy dekadave të kaluara sugjerojnë se efektet mjedisore luajnë rol të rëndësishëm në këtë sëmundje dhe variacione etiologjike të konsiderueshme midis nën-tipeve të LJH-ve.

Në seksionin në vijim do të paraqesim disa të dhëna epidemiologjike lidhur me limfomat Jo-Hodgkiniane dhe përmbledhje të njohurive lidhur me etiologjinë e LJH-ve, duke u përqëndruar tek nën-tipet e LJH-ve për të cilat disponohen të dhëna.

1.2 Epidemiologjia e Limfomave Jo-Hodgkiniane

1.2.1 Klasifikimi histologjik dhe vendet e sëmundjes

Në vitin 2001, Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) hartoi, për herë të parë, një klasifikim konsensual i cili i përcaktonte sëmundjet malinje të sistemit hematopojetik dhe limfoid bazuar në imunofenotipin, anomalitë gjenetike dhe tiparet klinike (5). Përpara kësaj kohe, përdorshin klasifikime të ndryshme të cilat vështirësonin krahasimet e të dhënave lidhure me këto sëmundje. Për arsye të ndryshme, klasifikimi i OBSH-së i vitit 2001 dhe botimet e tjera që pasuan, u përdorën pothuajse në mënyrë uniforme në të gjithë botën por megjithatë, ky klasifikim nuk pati ndonjë efekt të menjëhershëm në kërkimin epidemiologjik të bazuar në popullatë. Kjo për shkak se, ndryshe nga shumë lloje të tjerë kanceresh, neoplazmat hematologjike diagnostikohen bazuar në disa parametra, ku përfshihen kombinimi i histologjisë, citologjisë, fenotipi imun, citogjenetika, imazheria, dhe të dhënat klinike. Ky spektër i gjerë të dhënash shpesh herë krijon vështirësi për t'u mbledhur në mënyrë të plotë dhe për t'u regjistruar në regjistrat e kancerit në mënyrë rutinë, duke shërbyer në këtë mënyrë si barrierë ndaj saktësisë së plotë dhe mbledhjes së të dhënave diagnostike që do të shërbenin për të zbatuar në mënyrë të plotë klasifikimet e fundit të këtyre sëmundjeve. Nga ana tjetër, edhe brenda disa prej kategorive më të mirë-përcaktuara nga klasifikimi i OBSH-së, ka ende nevojë për të detajuar diagnozën edhe më tej duke përdorur faktorët prognostikë klinikë dhe biologjikë përpara se të ndërmerren krahasime të sakta midis qendrave të ndryshme klinike.

Limfomat Jo-Hodgkiniane aktualisht klasifikohen në bazë të edicionit të katërt të klasifikimit të Organizatës Botërore të Shëndetësisë (OBSH) për tumoret e indeve hematopojetike dhe limfoide, klasifikim i cili bën dallime midis neoplazmave prekusore dhe mature që i korrspondojnë fazave të diferencimit (2). Duhet theksuar se pritet të dalë së shpejti klasifikimi i rishikuar (2016) i OBSH-së lidhur me neoplazmat limfoide, një domosdoshmëri kjo për shkak të informacioneve të reja të zbuluara gjatë këtyre 8 viteve; megjithatë, ndryshimet janë të vogla (6). Meqënëse rishikimi i klasifikimit të neoplazmave lifmoide ende nuk është botuar dhe nuk është vënë në përdorim (dhe meqënëse ndryshimet krahasuar me klasifikimin e vitit 2008 janë të vogla), ne po paraqesim në Tabelën 1 edicionin e katërt të klasifikimit të Organizatës Botërore të Shëndetësisë (OBSH) për tumoret e indeve hematopojetike dhe limfoide.

Tabela i. Klasifikimi i tumorve të indeve hematopojetike dhe limfoide sipas OBSH-së (7)

Neoplazmat mature me qeliza B
Leucemia limfocitike kronike/limfoma limfocitike e vogël
Leucemia prolimfocitike e qelizave B
Limfoma e zonës marxhinale splenike
Leucemia e qelizave me qime
Limfoma/leucemia splenike, e paklasifikuar*
Limfoma e qelizave të vogla B të përhapura në pulpën e kuqe splenike*
Variant i leucemisë së qelizave me qime*
Limfoma limfoplazmacitike
Makroglobulinemia Ëaldenström
Sëmundjet e zinxhirëve të rëndë
Sëmundja e zinxhirëve të rëndë α
Sëmundja e zinxhirëve të rëndë γ
Sëmundja e zinxhirëve të rëndë μ
Mieloma e qelizave të plazmës
Plazmacitoma solitare e kockës
Plazmacitoma ekstra kockore
Limfoma e zonës marxhinale ekstranodale e indit limfoid të asociuar me mukozën (limfoma MALT)
Limfoma e zonës marxhinale nodale
Limfoma pediatrike e zonës marxhinale nodale*
Limfoma folikulare
Limfoma folikulare pediatrike*
Limfoma e qendrës primare folikulare kutane
Limfoma qelizore Mantle
Limfoma difuze me qeliza B të mëdha (DLBCL), NOS
Limfoma e qelizave B të mëdha e pasur me qeliza T/histiocite

DLBCL primare e SNQ-së
DLBCL primare kutane, tipi i këmbës
DLBCL EBV-pozitive e të moshuarve*
DLBCL e lidhur me inflamacionin kronik
Granulomatoza limfomatoide
Limfoma primare mediastinale e qelizave B të mëdha (timike)
Limfoma e qelizave B të mëdha intravaskulare
Limfoma e qelizave B të mëdha ALK-pozitive
Limfoma plazmablastike
Limfoma e qelizave B të mëdha që rrjedhin nga sëmundja Castleman multicentrike e lidhur me HHV8
Limfoma primare me efuzion
Limfoma Burkitt
Limfoma e qelizave B, e paklasifikuar, me tipare të ndërmjetme midis limfomës me qeliza B të mëdha dhe limfomës Burkitt
Limfoma e qelizave B, e paklasifikuar, me tipare të ndërmjetme midis limfomës me qeliza B të mëdha dhe limfomës klasike Hodgkiniane

Neoplazmat mature me qeliza T dhe qelizat NK

Leucemia prolimfocitike e qelizave T
Leucemia limfocitike granulare e madhe e qelizave T
Crregullimi limfoproliferativ kronik i qelizave NK*
Leucemia agresive me qeliza NK
Sëmundja limfoproliferative sistemike e fëmijërisë e qelizave T EBV-pozitive
Limfoma e ngjashme me hidroa vaksiniforme
Leucemia/limfoma e qelizave T e adultëve
Limfoma ekstranodale e qelizave NK/T, tipi naal
Limfoma e qelizave T e lidhur me enteropatinë
Limfoma e qelizave T hepatosplenike
Limfoma e qelizave T e ngjashme me panikulitin subkutan
Fungoidet mykotike
Sindroma Sézary
Crregullimet limfoproliferative primare kutane e qelizave T CD30+
Papuloza limfomatoide
Limfoma e qelizave të mëdha anaplastike primare kutane
Limfoma primare kutane e qelizave T $\gamma\delta$
Limfoma primare kutane e qelizave T CD8+ citotoksike epidermotropike agresive *
Limfoma primare kutane e qelizave T CD4+të vogla/të mesme*
Limfoma e qelizave T periferike, NOS
Limfoma angioimunoblastike e qelizave T
Limfoma anaplastike e qelizave të mëdha, ALK-pozitive
Limfoma anaplastike e qelizave të mëdha, ALK-negative*

Limfomat Hodgkin

Limfoma Hodgkin nodulare me mbizotërim të limfociteve
Limfoma Hodgkin klasike
Limfoma Hodgkin klasike e sklerozës nodulare
Limfoma Hodgkin klasike e qelizave të përziera
Limfoma Hodgkin klasike e limfociteve të varfëruara

Neoplazmat qelizore histiocitike dhe dendritike

Sarkoma histiocitike
Histiocitoza e qelizave të Langerhansit
Sarkoma e qelizave të Langerhansit
Sarkoma e qelizave dendritike intedigitante
Sarkoma e qelizave dendritike folikulare
Tumori i qelizave retikulare fibroblastike
Tumori i qelizave dendritike intermediare
Ksantogranuloma juvenile e diseminuar

Crregullimet limfoproliferative post transplantit (PTLDs)

Lezione të hershme
 Hiperplazia plazamcitike
 PTLD e ngjashme me mononukleozën infektive
PTLD polimorfike
PTLD monomorfike (tipet e qelizave B dhe T/NK)†
PTLD e ngjashme me limfomën Hodgkin klasike†

NOS nënkupton “e paspecifikuar”; ALK: kinaza e limfomës anaplastike; HHV8: herpesvirus human 8; NK: qelizat vrasëse natyrale.

* Këto tipe histologjike janë kategori të përkohshme për të cilat Grupi i Punës i OBSH-së gjykoj se nuk ka të dhëna të mjaftueshme të t’i njohur si sëmundje të vecanta në këtë kohë.

† Këto lezione klasifikohen në bazë të leucemisë apo limfomës së cilës i korrespondojnë.

Rreth 85-90% e të gjithë llojeve të limfomave rrjedhin nga limfocitet B kurse pjesa tjetër e merr origjinën nga limfocitet T ose limfocitet vrasëse natyrale (NK). Dy llojet më të shpeshta të LjH-ve janë limfoma difuze e qelizave B të mëdha (DLBCL) dhe limfomat folikulare (LF), që përbëjnë rreth 35% dhe 20% të të gjithë limfomave, përkatësisht (2,8). Sëmundja e tipit nodal është përgjegjëse për rreth 65-70% të rasteve me limfoma në SHBA (1). Incidenca e sëmundjes ekstranodale ka shënuar rritje të shpejtë gjatë viteve 1980-1990 dhe aktualisht përbën rreth 20-30% të të gjitha rasteve; vendet më të shpeshta të origjinë janë lëkura, trakti gastrointestinal dhe sistemi nervor qendror (1,8-10).

1.2.2 Incidenca

Incidenca vjetore e Limfomave Jo-Hodgkiniane, e vlerësuar midis viteve 2007-2011 nga Programi i Survejancës, Epidemiologjisë dhe Rezultateve Fundore (SEER) i Institutit Kombëtar të Kancerit në SHBA, ishte 19.7 raste për 100 000 banorë, duke treguar një rritje

eksponenciale me moshën (9.3 raste për 100 000 individë nën 65 vjec dhe pothuajse 10-herë më e lartë, 91.5 raste për 100 000 individë ≥ 65 vjec (1).

Incidenca e përgjithshme e LJH-ve është rreth 50% më e lartë tek meshkujt (rreth 24 raste për 100 000 meshkuj) sesa tek femrat (rreth 16 raste për 100 000 femra) në SHBA (1). Rreziku më i madh për të zhvilluar LJH tek meshkujt është një model i evidentuar edhe në shtete të tjera të botës (1,8). Rreziku më i lartë i meshkujve është evidentuar për pjesën më të madhe të nëntipeve histologjike të limfomës Burkitt dhe limfoma qelizore Mantle përfaqëson sëmundjen më rrezikun maksimal midis meshkujve krahasuar me femrat (raporti i rrezikut meshkuj vs. femra prej 4 dhe 3, përkatësisht) (8,11). Në përgjithësi, nivelet e incidencës së LJH-ve mbetën të pandryshuara gjatë viteve 2001-2010 tek femrat por u rritën me një ritëm prej rreth 0.5% në vit tek meshkujt.

Në SHBA, incidenca e LHJ-ve varion në mënyrë të konsiderueshme sipas etnisë, ku kaukazët jo-hispanikë kanë rrezik më të lartë për të zhvilluar sëmundjen krahasuar me njerëzit me ngjyrë, dhe hispanikët (21 raste për 100 000 banorë, 14.3 raste për 100 000 banorë dhe 17.8 raste për 100 000 banorë, përkatësisht) gjatë viteve 2007-2011 (1). Pjesa më e madhe e llojeve histologjike, sidomos limfomat e gradës së ulët dhe limfomat folikulare, janë më të shpeshta midis kaukazianëve sesa midis njerëzve me ngjyrë kurse trendi i kundërt është evidentuar përse i përket incidencës së limfomës periferike me qeliza T, fungoideve mykotike dhe sindromës Sezary (11).

Lidhur me incidencën dhe nëntipet histologjike vihet re një variacion i madh në të gjithë botën. LJH-të janë më të shpeshta në vendet e zhvilluara, ku SHBA dhe Australia paraqesin nivelet më të larta në botë, pasuar nga Europa (12). Në të kundërt me këtë panoramë, nivelet e incidencës së LJH-ve në përgjithësi janë më të ulëta në Aziën lindore dhe jugore (2-3 raste për 100 000 banorë). Po kështu ka mjaft variacione lidhur me shpërndarjen e nëntipeve të limfomave sipas rajoneve gjeografike. Kështu, krahasuar me Amerikën e Veriut dhe Europën Perëndimore, vendet e Azisë kanë një incidencë më të lartë të limfomave mature të qelizave vrasëse natyrale (NK) dhe limfomave të zonës marxhinale ekstranodale të qelizave B të indit limfoid të asociuar me mukozën (limfoma MALT) dhe nivele më të ulëta incidence të limfomës folikulare dhe limfomës Hodgkin (13-15). Kjo shpërndarje dhe variacion etnik dhe/ose gjeografik sugjeron që faktorët infektivë, mjedisore dhe ato të lidhur me stilin e jetesës janë të rëndësishëm përkrah faktorëve që kanë të bëjnë me bujtësin përse i përket etiologjisë së nëntipeve të caktuara të LJH-ve (16).

1.2.3 Tendencat kohore të sëmundjes

Incidenca e LJH-ve ka ndryshuar në mënyrë dramatike gjatë katër dekadave të kaluara në të gjithë botën (1,8,17). Kështu, në SHBA incidenca pothuajse u dyfishuar midis 1970 dhe 1990

(nga 10 raste në 19 raste për 100 000 banorë, përkatësisht), ku rritja më e madhe u shënua tek njerëzit e bardhë, meshkujt, të moshuarit dhe personat e diagnostikuar me LJM në vendet ekstranodale (4,10). Megjithatë, një pjesë e kësaj rritjeje i detyrohet përmirësimit të teknikave diagnostikuese, efekteve të virusit të imunodeficiencës humane (HIV), dhe terapive immunosupresive. Ndërsa nivelet e incidencës në përgjithësi u stabilizuan midis viteve 1995-2010 (në rreth 19 raste për 100 000 banorë), incidenca e LJM-ve midis personave jo të infektuar me HIV u rrit me 1.4% në vit midis 1992-2003, dhe më pas u stabilizua (18). Kjo rritje e ngadaltë e incidencës së LJM-ve midis personave jo të infektuar me HIV mbetet e pashpjeguar.

Studime të ndryshme kanë raportuar trende të ndryshme kohore të nëntipeve të caktuara të LJM-ve. Kështu, midis 1992-2001, incidenca e DLBCL dhe limfomave folikulare u rrit me 1.4% dhe 1.8% në vit, përkatësisht, ndërsa nivelet e leucemisë limfocitike kronike u ul me 2.1% në vit. Nga ana tjetër, incidenca e DLBCL dhe limfomës folikulare është stabilizuar në mesin e viteve 2000, pavarësisht nga epidemia e HIV-it (18). Ndërkohë, gjatë periudhës 2002-2011 incidenca e limfomës së zonës marxhinale dhe limfomës qelizore Mantle u rrit në mënyrë domethënëse me 1.7% në vit, secila, dhe rritja më e madhe u evidentua tek personat e bardhë të moshuar (19). Në përgjithësi, tendencat kohore të këtyre LJM-ve janë të vështira për t'u vlerësuar për shkak se vetëm kohët e fundit ato janë pranuar si dy nëntipe të vecanta.

Sëmundja primare ekstranodale ka shënuar një rritje më të shpejtë sesa sëmundja nodale që nga vitet 1970 (3%-7% rritje vjetore dhe 1.7-2.5% rritje vjetore, përkatësisht), ku rritja më e shpejtë u vu re në sëmundjet që prekin trurin dhe zona të tjera të sistemit nervor qendror (rritje prej mbi 200%) [20]. Rritja e incidencës së limfomave ekstranodale i detyrohet, pjesërisht, përmirësimit të metodave diagnostikuese dhe aplikimit të metodave moderne imunofenotipike dhe molekulare (21).

Gjatë dy dekadave të kaluara është kryer një punë intensive kërkimore shkencore për të kuptuar faktorët që ndikojnë në modelet dhe tendencat e incidencës së LJM-ve. Pjesë e këtyre përpjekjeve është dhe Konsorciumi Ndërkombëtar i Epidemiologjisë së Limfomave (InterLymph) dhe studimi EPILYMPH në gjashtë vende Europiane, të cilat kanë lejuar një ekzaminim të detajuar të lidhjeve të nëntipeve të LJM-ve, potencialit për heterogjenitetet dhe ekspozimeve më pak prevalente (22,23).

1.3 Etiologjia e Limfomave Jo-Hodgkiniane

1.3.1 Modulimi imun

Gjendjet e lindura dhe të fituara të immunosupresionit janë faktori më i fortë i njohur për rritjen e rrezikut të zhvillimit të LJM-ve (24). Këto gjendje përfshijnë ataksinë-telangiëktazinë,

sindromën Wiskott-Aldrich, hipogamaglobulineminë e zakonshme, sindromin limfoproliferativ, imunodeficiencën e rëndë të kombinuar, etj (25). Virusi Epstein-Barr mund të jetë një bashkë-faktor i rëndësishëm, kurse defektet në aftësinë e bujtësit për të rregulluar infeksionin e pakontrolluar dhe proliferimin e limfociteve B mund të kontribuojnë gjithashtu në zhvillimin e LJM-ve.

Gjendjet e imunodeficiencës së fituar, të tilla si infeksioni HIV, janë të lidhura me një rritje të rrezikut për zhvillimin e LJM-ve me mbi 70 herë krahasuar me rrezikun në popullatën e përgjithshme (26), edhe pse studime të tjera të realizuara në epokën pas terapisë antiretrovirale shumë aktive (HARRT) sugjerojnë që ky rrezik tek njerëzit me HIV është ulur (27). Këto LJM zakonisht paraqiten në gradë të avancuar dhe shpesh prekin zona ekstranodale. Rritja e rrezikut varion sipas nëntipeve të LJM-ve, duke variuar nga 30 herë, 50 herë dhe deri në mbi 1000 herë për DLBCL, limfomat Burkitt dhe limfomat e sistemit nervor qendror, përkatësisht (28). Rritja e hasjes së LJM-ve tek personat me HIV i detyrohet dobësive të survejancës imune të viruseve onkogjenikë herpetike, të tillë si virusi Epstein-Bar dhe herpes virusi human 8, si dhe rregullimit imun defektoz dhe stimulimit antigjenik kronik nga infeksion të tjera (29).

Gjithashtu, pacientët që trajtohen me medikamente imunosupresive pas transplantit të organeve ose transplantit të qelizave mëmë hematopojetike kanë një rrezik deri në 50 herë më të lartë për të zhvilluar LJM, vecanërisht gjatë vitit të parë pas transplantit (30). Rreziku i rritur varion për nëntipe të ndryshme të sëmundjes por shfaqet vecanërisht i lartë për DLBCL, limfomat e zonës marxhinale, dhe limfomat me qeliza NK/T. Mekanizmat e mundshëm përfshijnë stimulimin antigjenik kronik nga grafiti dhe imunosupresionin e konsiderueshëm të lidhur me infeksionin nga virusi Epstein-Barr. Proliferime monoklonale të qelizave B vihen re shpesh pas transplantit por këto regredojnë pasi ndërpritet terapia imunosupresive; por proliferimi mund të vazhdojë dhe të përparojë në LJM agresive. Në këtë proces duket se luan një rol të rëndësishëm humbja e kontrollit të infeksionit persistent nga virusi Epstein-Barr shkaktuar nga terapia imunosupresive.

Pacientët nën kimioterapi dhe/ose rrezatim kanë rrezik më të lartë për të zhvilluar LJM sekondare (31).

Lidhja e zhvillimit të LJM-ve me transfuzionin e gjakut nuk është e qartë. Një meta-analizë sugjeroi që transfuzioni i gjakut lidhej me një rritje prej 20% të rrezikut për zhvillimin e LJM-ve (32) por gjetja kufizohej vetëm tek studimet kohort; studimet rast-kontroll nuk gjetën ndonjë lidhje (33) kurse një tjetër meta analizë zbuloi një lidhje inverse midis transfuzionit të gjakut dhe rrezikut të zhvillimit të DLBCL-së, limfomës folikulare dhe leucemisë limfocitike kronike (34).

Është evidentuar një rritje e incidenës së limfomave gastrointestinale tek pacientët me intolerancë ndaj glutenit dhe sëmundje inflamatore të zorrës, vecanërisht me sëmundjen Crohn (4). Sindroma Sjorgen është lidhur me LJH-të në përgjithësi, dhe vecanërisht me limfomën folikulare, DLBCL, limfomën e zonës marxhinale, etj (35,36). Edhe lupusi eritematoz sistemik dhe artriti reumatoid janë të lidhura me limfomat e qelizave B (37). Megjithatë, mbetet e paqartë nëse rreziku shtesë i detyrohet medikamenteve imunosupresive që përdoren për trajtimin e këtyre gjendjeve autoimmune apo vetë këtyre gjendjeve.

1.3.2 Viruset

Disa viruse mendohet se luajnë rol në patogjenezën e LJH-ve, përfshirë virusin Epstein-Barr (EBV), virusin human limfotrofik të qelizave T (HTLV-1), herpes virusi i lidhur me sarkomën Kaposi (KSHV, që njihet dhe si herpes virusi human 8), dhe virusi C i Hepatitit (HCV).

❖ **Virusi Epstein-Barr (EBV)**

Infeksioni nga EBV është mjaft prevalent në popullatën adulte, ku rreth 90% e individëve në vendet e zhvilluara kanë shenja të një infeksioni të mëparshëm deri në moshën 40 vjec (24). Tek individët e shëndetshëm, ka një ekuilibër midis infeksionit latent nga EBV dhe sistemin imunitar të bujtësit. Por në pacientët e imunokompromentuar mekanizmat e kontrollit janë dëmtur duke cuar në proliferimin e qelizave B të nxitura nga EBV dhe së fundmi në zhvillimin e limfomave me qeliza B (38). EBV është i lidhur me limfomën Burkitt (vecanërisht në Afrikë ku viursi është endemik), limfomat Hodgkin, limfomat tek pacientët e imunokompromentuar, limfomat sinonazale në Azi dhe Amerikën e Jugut, dhe në mënyrë sporadike me limfomat e qelizave NK/T (kryesisht në Azi) [24].

❖ **Virusi Human Limfotrofik i Qelizave T (HTLV-1)**

HTLV-1 është një retrovirus që instalon një infeksion latent nëpërmjet transkriptimit revers në qelizat T ndihmëse të aktivizuara. Infeksioni me HTLV-1, vecanërisht kur ndodh në fëmijërinë e hershme, është i lidhur ngushtë me leuceminë/limfomën e qelizave T në moshën adulte në Japoni dhe Karaibe, ku infeksioni është endemik (39). Rreziku kumulative gjatë jetës tek individët e infektuar është rreth 5%, duke sugjeruar për një proces me disa faza të transformimit të qelizave T dhe përfshirjen e faktorëve të tjerë patogjenetikë (40).

❖ **Herpes Virusi i Lidhur me Sarkomën Kaposi (KSHV)**

Sekuencat e ADN-së të ngjashme me ato të KSHV-së janë evidentuar shpesh në limfomat primare me efuzion, tek pacientët me sarkomë Kaposi, etj (8). Këto nëntipe të LJH-ve të lidhura me herpes viruset 8 shoqërohen pothuajse ekskluzivisht me infksionin HIV në kontekstin e imunosupresionit të thellë, vecanërisht limfomat primare me efuzion. Gjithashtu

ky virus është evidentuar edhe në mungesë të imunodeficiencës në zona ku seroprevalenca e HHV-8 është e lartë, si në Mesdhe (17).

❖ **Virusi C i Hepatitit (HCV)**

Studime të ndryshme kanë evidentuar lidhje midis HCV dhe LJH-ve, por rezultatet janë disi kontradiktore. Kështu, ka studime që kanë gjetur lidhje pozitive midis HCV dhe LJH-ve të qelizave B (41) por edhe studime që nuk kanë evidentuar lidhje midis tyre (42). Studime në Italinë e Jugut dëshmuar një incidencë më të lartë të infeksionit HCV në pacientët me LJH të gradës së lartë sesa tek ata me LJH në gradë të ulët; një meta-analizë eidentoi lidhje pozitive midis HCV dhe LJH-ve të qelizave B dhe T, dhe studime të tjera rast-kontroll raportuan rritje të rrezikut për DLBCL, limfoma të zonës marxhinale, limfoma limfocitikekronike, etj. por jo limfomat folikulare tek pacientët me HCV (43,44). Disa nga mospërputhjet midis studimeve mund të vijnë për shkak të ndryshimeve në seroprevalencën gjeografike të HCV-së, ku lidhjet pozitive zakonisht raportohen në zona me seroprevalencë të lartë të HCV-së si në Itali dhe Japoni kurse mungesa e lidhjes raportohet kryesisht në studimet nga Europa Veriore, SHBA veriore ose Kanadaja ku seroprevalenca e HCV-së është e ulët (17).

1.3.3 Infeksionet bakteriale

Infeksioni gastrik kronik me *H.pylori* është i lidhur me zhvillimin e limfomës MALT (45). Një meta-analizë midis rreth 1000 rasteve me limfoma të zonës marxhinale dhe rreth 14 mijë kontrolleve eidentoi një lidhje pozitive midis ulcerës peptike të vetë-raportuar dhe rrezikut të limfomës të zonës marxhinale ekstranodale, por jo limfomës së zonës marxhinale nodale ose splenike (35). Crrënjësja e *Helicobacter pylori* mund të cojë në regresionin e limfomës MALT (46). Infeksioni me *Borrelia Burgdorferi*, një agjent shkaktar i sëmundjes Lymë, është zbuluar në rreth 35% të pacientëve me limfomë të qelizave B kutane dhe u vu re një remision pothuajse total i limfomës së qelizave B të zonës marxhinale primare pas crrënjësjes së *B. Burgdorferi* me antibiotikë (47). Është raportuar gjithashtu lidhje midis LJH-ve me *C. psittaci* dhe herpes zoster. Gjetjet lidhur me agjentët infeksiozë mbështesin mekanizmin e stimulimit ose inflamacionit antigjenik kronik në patogjenezën e LJH-ve.

1.3.4 Faktorët e lidhur me stilin e jetesës

1.3.4.1 Duhani

Duhanpirja nuk duket të jetë e lidhur me LJH-të ose lidhja është e dobët. Një meta-analizë raportoi që personat që kanë konsumuar duhan gjatë jetës kanë një rrezik më të lartë për të zhvilluar LJH, kryesisht për shkak të lidhjes me LJH e qelizave T (48). Gjithashtu, ka të dhëna për lidhje midis duhanpirjes dhe limfomave folikulare dhe limfomat difuze të qelizave

B të mëdha (49). Të dhëna të tjera sugjerojnë për lidhje pozitive midis duhanpirjes dhe rrezikut DLBCL-ve të sistemit nervor qendror, testikulare dhe kutane, limfomave folikulare, fungoideve mykotike dhe sindromës Sezary, por lidhje inverse me rrezikun e zhvillimit të leucemive limfocitike kronike. Duke qënë se ekspozimi i rritur ndaj duhanit rezultoi i lidhur me një frekuencë të rritur të t(14;18), një translokim që ndodh zakonisht në limfomën folikulare, u studiuan pikërisht lidhjet midis duhanpirjes dhe rrezikut të këtij translokimi me LJM por nuk u evidentua ndonjë lidhje (50). Të dhënat e fundit sugjerojnë që ndërsa ekspozimi ndaj tymit të duhanit mund të mos jetë i lidhur me LJM-të, sërisht ka të dhëna për lidhjen e tij me një rrezik të lartë të limfomës folikulare tek fëmijët dhe adultët, dhe ulje të rrezikut të DLBCL tek adultët (51).

1.3.4.2 Alkooli

Është vlerësuar lidhja midis përdorimit të alkoolit dhe rrezikut të LJM-ve, por gjetjet janë kontradiktore. Kështu, konsumi i alkoolit rezulton të jetë i lidhur me një rrezik më të lartë, më të ulët ose jo i lidhur me rrezikun për zhvillimin e LJM-ve (52-54). Edhe studimet që kanë vlerësuar lidhjen midis llojit të pijeve alkoolike dhe nëntipeve të LJM-ve kanë gjeneruar të dhëna po ashtu kontradiktore. Megjithatë, një studim evidentoi një lidhje inverse midis konsumit të alkoolit gjatë jetës dhe rrezikut për shumë nëntipe të LJM-ve, duke përfshirë DLBCL, limfomat folikulare, limfomat e zonës marxhinale, limfomat periferike të qelizave T, limfoma Burkitt sporadike, etj (55,56) por në pjesën më të madhe të rasteve mungojnë të dhënat e qarta për lidhjen dozë-përgjigje. Studimi EPILYMPH nuk zbuloi ndonjë lidhje midis LJM-ve ose sipas nëntipeve në përgjithësi, por zbuloi një lidhje inverse tek meshkujt (57).

1.3.4.3 Dieta

Roli i dietës dhe rreziku për zhvillimin e LJM-ve është studiuar gjerësisht gjithashtu. Janë gjetur lidhje pozitive midis LJM-ve dhe konsumit të mishit, vecanërisht mishit të kuq (58), por disa studime nuk kanë gjetur ndonjë lidhje midis këtyre (59). Konsumi i peshkut e ul rrezikun për zhvillimin e LJM-ve (60) edhe pse janë raportuar edhe mungesë lidhjeje midis tyre.

Ka disa mekanizma nëpërmjet të cilave konsumi i mishit mund të ketë ndikim në zhvillimin LJM-ve, ku përfshihen modulimi i përgjigjes imune nëpërmjet mishit dhe përbërësve të tij (psh, yndyra dhe proteinat), karcinogjenët dhe mutagjenët. Gjithashtu, rreziku i LJM-ve rritet me rritjen e konsumit të yndyrnave, përfshirë yndyrën totale, yndyrnat shtazore, yndyrnat e ngopura dhe acide yndyrore trans, kurse faktet për lidhjen me proteinat totale dhe shtazore ishin më pak konsistente.

Nga ana tjetër, konsumi i frutave dhe zarzavateve ka tërhequr vëmendje të konsiderueshme lidhur me parandalimin e LJM-ve për arsye se antioksidantët dhe përbërësit e tjerë në këto ushqime mendohet se influencojnë funksionimin e sistemit imun dhe pengojnë proceset

oksidative që përfshihen në procesin e karcinogjenezës dhe proliferimin qelizor (61). Janë raportuar lidhje inverse midis rrezikut të zhvillimit të LJH-ve dhe marrjes së rritur të të gjithë zarzavateve të kombinuara, zarzavateve me gjethe të gjelbra, ose zarzavateve të familjes së lakrave, brokollit, etj. Është raportuar që niveli i lartë i karotenoideve përpara diagnozës redukton rrezikun e LJH-ve (62). Megjithatë, studime të tjera nuk gjetën dot lidhje të tilla ose evidentuan rritje të rrezikut nga konsumi i zarzavateve me gjethe jeshile (63).

Janë studiuar edhe modelet e dietës dhe rreziku i LJH-ve. Të dhënat sugjerojnë që modeli i konsumit të zarzavateve është i lidhur në mënyrë inverse me rrezikun e LJH-ve tek femrat kaukaziane, kurse modeli i konsumit të yndyrnave dhe mishit e rrit me disa herë rrezikun e limfomës folikulare tek meshkujt (64). Personat që konsumojnë sasi të mëdha mishi, yndyrna dhe ëmbëlsira kanë rrezik më të latë për të zhvilluar LJH në përgjithësi, limfomë folikulare, DLBCL, dhe limfomë të zonës marxhinale.

1.3.4.4 Parametrat antropometrikë

Obeziteti duket se është i lidhur me inflamacionin kronik, të shkallës së ulët, si dhe me modulime imune specifike përfshirë ndryshime në profilin e citokinave që rrisin predispozicionin për zhvillimin e LJH-ve (65). Janë raportuar lidhje pozitive midis obezitetit dhe rrezikut për LJH, por edhe mungesë lidhjeje midis indeksit të masës trupe dhe obezitetit qendror me rrezikun për zhvillimin e LJH-ve. Megjithatë, është raportuar që rreziku për DLBCL rritet tek personat obezë dhe ata me obezitet të rëndë, kurse studime të tjera kanë raportuar një lidhje pozitive midis indeksit të rritur të masës trupore tek adultët e rinj dhe rrezikut të limfomës së madhe difuze dhe limfomës folikulare (55), kurse pesha e zakonshme tek adultët u zbulua se lidhej me rrezikun për zhvillimin e leucemisë limfocitike kronike dhe limfomës Burkitt sporadike (66).

1.3.4.5 Karakteristikat personale – moshë dhe gjinia

Është vërtetuar qartësisht që sëmundjet malinje limfoide janë në përgjithësi më të shpeshta tek meshkujt sesa tek femrat në të gjithë rajonet e botës. Megjithatë, këto diferenca duket se janë më të theksuara në rajonet më pak të zhvilluara të globit. Për shembull, raportet gjinore të rrezikut (M:F) për limfomat Hodgkiniane, variojnë midis 1.8 dhe 1.6, përkatësisht, në Afrikë dhe Azi, e deri në 1.2 dhe 1.1, përkatësisht, në Amerikën Veriore dhe Europë. Nëse këto janë diferenca të qënësishme gjinore apo vijnë për shkak të biaseve në llogaritjen e numëruesit dhe emëruesit është e vështirë që të sqarohet (67).

Për LJH-të, nivelet moshë-specifike tek meshkujt dhe femrat duket se rriten me rritjen e moshës, dhe ky hendek në favor të meshkujve rritet me moshën, por megjithëkëtë, pas moshës 80 vjeç diagnostikohen më shumë femra sesa meshkuj me këto gjendje shëndetësore. Kjo natyrisht i detyrohet faktit që më shumë femra sesa meshkuj mbijetojnë pas moshës 80 vjeç në përgjithësi (67).

Pjesa më e madhe e LJH-ve të qelizave B kanë një moshë mediane në momentin e diagnozës prej 70 vjec, kurse një pjesë e vogël diagnostikohen në mosha më të reja – limfomat folikulare, Burkitt dhe limfomat mediastinale diagnostikohen në moshën mediane 65, 52 dhe 36 vjec, përkatësisht. Për më tepër, disa nëntipe të sëmundjes paraqesin spektër të gjerë moshë në diagnostikim kurse të tjerat një spektër të ngushtë moshe. Për shembull, limfomat qelizore Mantle nuk janë diagnostikuar në asnjë pacient para moshës 48 vjec dhe kanë një moshë mediane prej 74 vjec, duke përfaqësuar limfomat me variacionin më të vogël moshor. Në kontrast me këtë, DLBCL-të kanë një moshë mediane prej 71 vjec, por në disa raste ajo është diagnostikuar edhe në mosha pediatrike, duke përfaqësuar limfomën me variacionin më të gjerë moshor (67).

Në përgjithësi, LJH-të e qelizave T tentojnë të diagnostikohen në mosha më të reja sesa neoplazmat e qelizave B.

Diferencat gjinore në favor të meshkujve janë më të theksuara për disa nëntipe të LJH-ve dhe mund të mungojnë për disa të tjera. Për shembull, midis LJH-ve të qelizave B, limfoma folikulare diagnostikohet në një numër pothuajse të njëjtë meshkujsh dhe femrash kurse raporti gjinor i rrezikut për lloje të tjera limfomash të qelizave B është në favor të meshkujve, më dukshëm për limfomën Burkitt që ka të ngjarë të diagnostikohet tre herë më shumë tek meshkujt sesa tek femrat. Edhe limfomat e qelizave T janë më të shpeshta tek meshkujt dhe gjithashtu ka heterogjenitet të madh në varësi të nëntipeve të limfomave që studiohen. Për shembull, limfoma angioimunoblastike e qelizave T diagnostikohet më shpesh tek femrat (67).

1.3.4.6 Bojërat e flokëve

Produktet që përdoren për ngjyrosjen e flokëve përmbajnë përbërës që janë mutagjenikë dhe karcinogjenikë në eksperimentet e kryera tek kafshët. Studime të ndryshme kanë raportuar rritje të rrezikut për zhvillimin e LJH-ve të lidhur me përdorimin e bojërave të flokëve, vecanërisht përdorimin për një kohë të gjatë të bojërave të errëta të qëndrueshme (68). Meta-analiza e studimit InterLymph raportoi rritje të rrezikut për zhvillimin e limfomës folikulare dhe leucemisë limfocitike kronike, por jo të llojeve të tjera të LJH-ve, tek gratë që përdornin bojërat e flokëve para vitit 1980 (68), gjetje që u mbështetën nga analiza të mëpasme (55).

1.3.4.7 Rrezatimi ultraviolet (UV)

Ekspozimi ndaj dritës së diellit dhe burimeve të tjera të rrezatimit UV, me efekte të mundshme imunosupresive, është sugjeruar si një faktor rreziku për zhvillimin e LJH-ve (69). Përveç përdorimit të të dhënave të lartësisë gjeografike, studime të ndryshme kanë përdorur edhe vlerësimin e ekspozimit personal nëpërmjet pyetësorëve, vecanërisht lidhur me ekspozimin ndaj dritës së diellit. Të dhënat sugjerojnë për një lidhje inverse ku lidhja më e fortë rezultoi midis ekspozimit ndaj dritës së diellit dhe limfomës folikulare dhe DLBCL-së

(70). Kjo lidhje inverse mendohet se i detyrohet pjesërisht efekteve të funksionit imun nga ekspozimi ndaj dritës së diellit ose prodhimit të vitaminës D. Ndërkohë që përqëndrimi i ulët në serum i metabolitit të vitaminës D, 25-hidroksivitamin D, konsiderohet si një faktor i pavarur i dobët prognostik tek pacientët me LJH, vecanërisht tek ata me leucemi limfocitike kronike, DLBCL dhe limfomat e qelizave T, metaboliti qarkullues nuk rezultoi i lidhur me rrezikun e LJH-ve në studimin Hetimi Prospektiv European të Kancerit dhe Ushqyerjes (studimi EPIC) (71) dhe në studime të tjera kohort.

1.3.4.8 Ekspozime okupacionale

Disa profesione kanë rezultuar të lidhura statistikisht me rritjen e rrezikut për zhvillimin e LJH-ve, përfshirë fermerët, shpërndarësit e pesticideve, punonjësit e benzenit, të gomës, punonjësit e rafinerive të naftës, të pastrimit kimik, zjarrfikësit, dhe kimistët (72). Është raportuar rritje e rrezikut të DLBCL-së tek individët që punojnë tokën apo fermerët, operatorët e makinerive të dorëzimit të materialeve, rritje të rrezikut të limfomës folikulare tek punonjësit që lyejnë materiale të ndryshme me bojëra në formë spray, rritje të rrezikut të limfomës së zonës marxhinale tek punonjësit e metalit, rritje të rrezikut të leucemisë limfocitike kronike tek punonjësit e parukerive, rritje të rrezikut të limfomës limfoplazmatike tek mjekët, limfoma Burkitt sporadike tek pastruesit, leucemia limfocitike akute e adultëve tek rrobaqepësit, etj (72). Ekspozimet më të zakonshme në këto profesione përfshijnë benzenin, pesticidet, herbicidet, dhe solventë të tjerë organikë. Sidoqoftë, mekanizmat që lidhin ekspozimin me nëntipe të caktuara të LJH-ve mbeten të paqarta.

Studimet të ndryshme sugjerojnë rritje të rrezikut për zhvillimin e LJH-ve tek fermerët, rritje që lidhet me përdorimin e herbicideve acide fenoksiacetike, insekticideve organofosfatike dhe fertilizuesve (73). Solventët duket se rrisin rrezikun e LJH-ve, sidomos tek punëtorët e gomës, punonjësit e mirëmbajtjes së avionëve dhe ata që punojnë në pastrimin kimik (74).

1.3.4.9 Faktorë të tjerë të bujtësit

❖ Historia familjare

Një histori familjare për LJH ose kancere të tjerë hematolimfoidë tek familjarët e afërt është raportuar se rrit rrezikun e LJH-ve me 2-3 herë (75), një lidhje më e fortë krahasuar me shumë faktorë të tjerë rreziku. Rreziku i zhvillimit të LJH-ve rritet tek individët që kanë një të afërm të shkallës së parë me LJH, vecanërisht tek ata që kanë një vëlla me LJH (76). Historia familjare pozitive për LJH rrit rrezikun për zhvillimin e DLBCL-së, limfomës folikulare, dhe limfomës së zonës marxhinale. Mekanizmi i propozuar ka të bëjë me trashëgimin e një defekti të funksionit imun në disa raste por megjithatë një crregullim i tillë nuk është evidentuar në shumicën e familjeve të studiuara. Gjithashtu, limfomat mund të jenë më të predispozuar të zhvillohen në familje të caktuara jo për shkak të vulnerabilitetit të trashëguar por për shkak të faktorëve të caktuar mjedisorë (77).

❖ Gjenetika

Ka të dhëna të mjaftueshme që sugjerojnë rolin e varianteve gjenetike që promovojnë mbijetesën dhe rritjen e qelizave B me rritjen e rrezikut të LJH-ve (78). Rreziku për LJH-të është i lidhur me variacionin gjenetik në shtigje të ndryshme, përfshirë metabolizimin e karbonit dhe shtigjet e citokinave, imunitetit të lindur, stresit oksidativ, riparimit të ADN-së, rajonin e HLA-ve, etj. Gjetjet gjithashtu sugjerojnë një predispozitë gjenetike midis limfomës folikulare dhe DLBCL-së (79). Faktori i nekrozës tumorale dhe interleukina10, të cilat janë citokina kyce për përgjigjen inflamatore dhe balancën e qelizave T ndihmuese, janë të lidhura me rrezikun për zhvillimin e LJH-ve, vecanërisht limfomës difuze të qelizave B të mëdha por jo limfomës folikulare (80).

1.3.5 Përmbledhje

Gati dy dekada pas një rritjeje të shpejtë të incidencës së LJHve, duket që këto nivele janë stabilizuar në fillim të viteve '90 kryesisht për shkak të uljes së incidencës së AIDS-it. Megjithatë, nivelet e LJH-ve tek individët pa HIV, vazhduan të rriten midis 1990-2009. Tendencat kohore variojnë së tepërmi sipas nëntipeve histologjike. Incidenca e LJH-ve dhe shpërndarja e nëntipeve histologjike tregon jo vetëm diferenca të mëdha gjeografike dhe kohore por edhe variacion sipas moshës, gjinisë dhe etnisë. Këto modele incidence the trende kohore, edhe pse nuk kuptohen plotësisht, sugjerojnë pa dyshim që agjentët infeksiozë, faktorët mjedisorë dhe të stilit të jetesës si dhe faktorët që kanë të bëjnë me bujtësin, luajnë role të rëndësishme në etiologjinë e LJH-ve në përgjithësi dhe disa nëntipeve të LJH-ve në vecanti.

Kërkimet shkencore intensive gjatë dy dekadave të shkuara, kanë përmirësuar njohuritë tona lidhur me shkaqet e LJH-ve në kuptimin që ka disa mekanizma të përbashkëta në gjenezën e limfomave, duke evidentuar në të njëjtën kohë dhe ekzistencën e heterogjenitetit etiologjik të konsiderueshëm. Më shumë të ngjarë ka që kombinimi i funksionit imun, predispozitës gjenetike të bujtësit, faktorëve mjedisorë dhe të stilit të jetesës, mund të identifikojnë profilet më të përshtatshme për zhvillimin e LJH-ve. Në të ardhmen kërkimi thelbësor për ndricimin e ndërveprimit të këtyre faktoëve është absolutisht thelbësor.

Citogjenetika, hibridizimi in situ me fluorescencë, fenotipizimi imun dhe studimet e ri-organizimit të gjeneve po përdoren gjithnjë e më shumë për të diagnostikuar dhe karakterizuar LJH-të (81). Teknikat e reja të tilla si profilet e shprehjes së gjeneve kanë bërë të mundur identifikimin e anomalive gjenetike. Për shkak se shumë nëntipe të LJH-ve sipas OBSH-së mbeten ende heterogjen në nivelin molekular, studimet e ardhshme shkencore duhet të mbledhin jo vetëm gjakun periferik por edhe indet dhe t'i përfshijnë teknikat e reja për të hetuar faktorët etiologjikë specifike që janë të lidhur me nëntipet molekulare homogjene të LJH-ve të përcaktuara mirë.

1.4 Patologjia e Limfomave të Qelizave B – Diagnoza dhe Biomarkerat

Diagnoza e limfomave Jo-Hodgkiniane të qelizave B ka ndryshuar në mënyrë të konsiderueshme gjatë dekadave të kaluara duke qënë se janë zbuluar marker të rinj imunofenotipikë, skema të reja klasifikimi të nëntipeve molekulare dhe biomarker të rinj. Ndërkohë, vëmendja është përqëndruar në modelet individuale të trajtimit në përputhje me heterogjenitetin biologjik të zbuluar në shumë forma të limfomave individuale të qelizave B. Aplikimi i sekuencimit gjenomik të limfomave të qelizave B ka gjeneruar një sasi të madhe informacioni të vlefshëm. Të dhënat përfaqësojnë zbulime esenciale për të kuptuar patogjenezën, evolucionin klonal apo tumoral, dhe identifikimin e biomarkerave që janë të vlefshëm për qëllime prognostike dhe terapeutike.

Diagnoza e limfomave të qelizave B zakonisht përfshin gjetjet morfologjike, imunofenotipike dhe gjenetike për klasifikimin e kategorisë specifike të sëmundjes. Pavarësisht kësaj, sjellja klinike e cdo nëntipi të sëmundjes varion dhe reflekton heterogjenitetin biologjik, gjë që po merret parasysh për karakterizimin molekular të saktë të sëmundjes. Zbulimet e biomarkerave të rinj kanë përmirësuar diagnozën dhe prognozën e këtyre sëmundjeve. Përveç ndricimit të patogjenezës, biomarkerat e rinj mund të ndihmojnë në terapinë e këtyre sëmundjeve duke synuar opsionet më pak toksike me përfitimet maksimale për pacientët si dhe të informojnë për kursin e ardhshëm të sëmundjes në mënyrë që të përshtatet trajtimi individual.

Prognoza e limfomave malinje jo-Hodgkiniane është jashtëzakonisht e ndryshueshme në varësi të nëntipit histologjik të sëmundjes. Sidoqoftë, në vija të përgjithshme aplikohet i ashtuquajti Indeksi Prognostik Ndërkombëtar (IPI), indeks i cili na jep një ide të përafërt lidhur me ecurinë e LJH-ve. Parametrat mbi të cilat bazohet vlerësimi i indeksit IPI janë përmbledhur në Tabelën II vijim:

Tabela II. Parametrat për vlerësimin e indeksit IPI për LJH-të

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Moshë >60 vjeç2. Stadi III-IV i sëmundjes3. Nivel i rritur i laktat dehidrogenazës (LDH) në serum4. Status performanca 2, 3 ose 45. Prekje e me shumë se një vendi ekstranodal |
|--|

Për cdo parameter shënohet zero nëse atributi mungon dhe 1 nëse atributi është i pranishëm. Në këtë mënyrë, vlera e indeksit IPI varion nga zero (pa rrezik) deri në 5 (rreziku maksimal).

Ndërkohë, bazuar në pikëzimin e indeksit IPI është kategorizuar rreziku për pacientët përkatës, si vijon:

- Rrezik i ulët (IPI 0-1 pikë) – mbijetesa 5-vjecare arrin në rreth 73%;
- Rrezik i ulët-mesatar (IPI 2 pikë) – mbijetesa 5-vjecare arrin në rreth 51%;
- Rrezik i lartë-mesatar (IPI 3 pikë) – mbijetesa 5-vjecare arrin në rreth 43%;
- Rrezik i lartë (IPI 4-5 pikë) – mbijetesa 5-vjecare arrin në rreth 26%.

1.4.1 Limfoma folikulare

Limfoma folikulare (LF) është një limfomë e zakonshme e qelizave B që përbën rreth 20% të LJH-ve në SHBA dhe Europën Perëndimore. Mosha mediane e diagnozës është 60 vjec dhe dominojnë femrat. Pacientët zakonisht paraqiten me limfoadenopati të padhimbshme që zhvillohet ngadale dhe në grada të lartë (Ann Arbor III-IV); pak pacientë paraqesin simptomat e sëmundjes. Sëmundja varion në disa pacientë të cilët përjetojnë intensifikim dhe reduktim periodik të simptomave, ndërsa të tjerë pacientë mund të vuajnë transformimin e hershëm drejt limfomës së gradës së lartë.

Nga ana histologjike, ky nëntip limfome fshin arkitekturën nodale me të paktën një model folikular të pjesshëm. Përbërja citologjike është një kombinim i centrociteve dhe centroblasteve në proporcione të ndryshme, dhe gradimi bazohet në numrin e centroblasteve për fushë mikroskopike 400x (grada 1-3B). Fenotipi është ai i një qelize B me qendër germinale me shprehjen e BCL6, CD10, LMO2 dhe HGAL në shumicën e rasteve (82). Tiparet gjenetike janë përcaktuar gjithashtu (83). Pjesa më e madhe e LF-ve në Amerikën Veriore dhe Europën Perëndimore kanë citologji të gradës së ulët.

Limfomat folikulare janë të pashërueshme por relativisht inaktive. Rezultati i sëmundjes mund të parashikohet nëpërmjet Indeksit Prognostik Ndërkombëtar për Limfomat Folikulare (FLIPI), që përfshin të gjitha histologjitë e LF-ve, dhe bazohet në një sistem të pikëzuar të 5 faktorëve (mosha >60 vjec, stadi III/IV, LDH > kufirin e sipërm ose normal, grupet nodale > 4, dhe Hgb<12 (84). Ky klasifikim u rishikua në variantin FLIPI-2 që u hartua në epokën e medikamenti rituximab duke marrë parasysh diametrin e masës si dhe duke përdorur mbijetesën pa progres të sëmundjes si një pike referimi në vend të mbijetesës së përgjithshme.

❖ Klasifikimi dhe caktimi i stadeve të limfomës folikulare

Më poshtë paraqiten klasifikimet e OBSH/Rishikimi European-Amerikan i Limfomës (REAL), klasifikimi i Ann Arbor, klasifikimi Ann Arbor i modifikuar dhe klasifikimi FLIPI për limfomën folikulare (85).

Klasifikimi i OBSH/REAL:

Limfoma folikulare klasifikohet në 3 grada histologjike:

- Grada 1: 0-5 centroblaste/fushë me fuqi të lartë
- Grada 2: 6-15 centroblaste/ fushë me fuqi të lartë
- Grada 3: >15 centroblaste/ fushë me fuqi të lartë

Klasifikimi i OBSH-së i vitit 2008 i konsideron rastet me disa centroblaste si LF e gradës 1-2 (gradë e ulët). Grada 3 e LF-së ndahet në 3A dhe 3B (mungesë e centrociteve).

Klasifikimi Ann Arbor i limfomave folikulare dhe modifikimi Cotswolds i sistemit Ann Arbor të klasifikimit:

- Stadi I: Vetëm një rajon i nyjeve limfatike (I) ose një organ ose vend ekstralimfatik (IE).
- Stadi II: ≥ 2 rajone nyjesh limfatike në të njëjtën anë të diafragmës (II) ose me përfshirje të indit fqinjë extralimfatik (të lokalizuar) [IIE].
- Stadi III: Rajone të nyjeve limfatike në të dy anët e diafragmës (III), mund të përfshijë splenin (IIIS) ose indin lokal (IIIE).
- Stadi IV: ≥ 1 organe ekstralimfatike me ose pa përfshirjen e nyjeve limfatike (difuze ose të përhapura); organet e prekura duhet të tregohen nëpërmjet shkronjave përkatëse (P, mushkëria; H, mëlcia; M, palca e kockave).

Modifikimi Cotswolds i klasifikimit origjinal të Ann Arbor i ruan 4 statet origjinale por shton disa informacione lidhur me domethënien prognostike të sëmundjes së përhapur (e shënuar me X) dhe rajonet e përfshira të nyjeve limfatike (të shënuara me E) si dhe praninë apo mungesën e simptomave, si vijon:

- A: pa simptoma;
- B: temperaturë e pashpjegueshme ≥ 38.6 gradë Celsius, djersitje të shtuara natën, humbje $\geq 10\%$ e peshës trupore gjatë 6 mujave të mëparshem;
- X: sëmundje e përhapur: $>1/3$ e gjerësisë së mediastinit; dimensionimi maksimal i masës nodale >10 cm;
- E: përfshirja e vetëm një vendi ekstranodal, fqinjë ose proksimale ndaj një vendi të njohur nodal;
- CS: stadi klinik;
- PS: stadi patologjik.

Klasifikimi sipas pikëzimit FLIPI:

Indeksi FLIPI lehtësoi zhvillimin e algoritmeve të planit të trajtimiti, mundësoi komunikimin efektiv midis kërkuesve shkencorë dhe përmirësoi kuptimin e rezultateve të studimeve klinike.

Indeksi Prognostik Ndërkombëtar për Limfomën Folikulare merr në konsideratë disa parametra klinike që ndikojnë në rezultatet e sëmundjes tek pacientët me LF. Analizat identifikuan 5 faktorë që janë të lidhur fort dhe në mënyrë të pavarur me rezultatet e dobëta klinike të LF-së, si vijon:

Faktorët (1 pikë për çdo faktor të pranishëm):

- Mosha >60 vjec
- Stadi III-IV sipas Ann Arbor
- Niveli i hemoglobinës <12 g/dL
- Niveli i laktat dehidrogjenazës (LDH) > kufirin e sipërm ose në normë
- ≥4 vende nodale të prekura nga sëmundja

Kategoria e rrezikut (numri i faktorëve të pranishëm) përcaktohet si vijon:

- Rrezik i ulët (0-1 faktorë)
- Rrezik mesatar (2 faktorë)
- Rrezik i lartë (3-5 faktorë).

Heterogjeniteti klinik e LF-ve është studiuar duke përdorur profilizimin e shprehjes së gjeneve, duke nxjerrë në pah rëndësinë e mikro mjedisit për të parashikuar mbijetesën. LF-të kanë shumë alterime gjenetike me domethënie biologjike dhe klinike, dhe këto janë në studim e sipër duke përfshirë mutacione të gjeneve të lidhura me modifikime të kromatinë dhe metiltransferazave të histoneve (86).

Mund të pohojmë se FLIPI mbetet metoda prognostike më e përdorur për LF-të në momentin e diagnozës. Stadifikimi citologjik nuk është prognostik por stadi 3B ka një vdekshmëri më të lartë dhe dekurs klinik të ndryshëm krahasuar me stadi 1-2 dhe 3A.

1.4.2 Limfoma limfoplazmatike

Limfoma limfoplazmatike (LPL) është një neoplazëm e qelizave B të vogla tek adultët e rritur që zakonisht prek palcën e kockave, dhe më rrallë prek shprektën ose nyjet limfatike (87). Zakonisht shoqërohet nga një paraproteinë monoklonale IgM në serum. Klinikisht shoqërohet me hiperviskozitet dhe makroglobulinemi Ëaldenström (MË). Edhe pse tiparet patologjike mund të jenë të dallueshme, kjo formë ka tipare të përbashkëta me lloje të tjera të limfomave të qelizave B kurse anomalite gjenetike të tilla si delecioni i gjenit 6q që haset zakonisht në LPL-të nuk është as sensitiv as specifik për vlerësimin e diagnozës (88).

Kohët e fundit, sekuencimi i plotë i gjenomës ka zbuluar një mutacion somatik rekurent në gjenin përgjegjës për përgjigjen diferencuese mieloide 88 (MYD88 L265P) që është specifike për pothuajse të gjitha LPL-të, edhe pse mund të gjendet në një përqindje të vogël të

limfomave të zonës marxhinale dhe lecemisë limfocitike kronike. Prania e MYD L265P mund të rrisë rrezikun e progresit të sëmundjes. Studimet janë në vijim për të qartësuar rolin prognostik dhe mundësitë terapeutike të këtij markeri.

1.4.3 Limfoma qelizore Mantle

Limfoma qelizore Mantle (MCL – quhet kështu për shkak se fillimi i tumorit është në mantelin/mbulesën e nyjeve limfatike) përfaqëson deri në 8% të LJM-ve në SHBA. Kjo sëmundje shfaqet në dekadën e shtatë të jetës (mosha mediane 63 vjeç) dhe karakterizohet nga përhapja e shpejtë nodale (stadi III/IV sipas Ann Arbor) e shoqëruar me simptoma të tipit B, me përfshirje të shpeshtë të unazës tonsilare të Ëaldeyer-it dhe të splenit. Disa pacientë mund të kenë manifestime gastrointestinale në formën e polipozave limfomatike intestinale. Ekzaminimi i palcës së kockave është shpesh pozitiv dhe ndonjëherë qelizat limfomatike qarkulluese mund të identifikohen nëpërmjet morfologjisë dhe analizës citometrike (89). Mbijetesë mediane është rritur gjatë 30 viteve të fundit dhe tani vlerësohet në 4-5 vjet. Limfoma qelizore Mantle karakterizohet nga një përgjigje e lartë ndaj terapive kryesore me zhvillimin e kimiorezistencës në kohën e relapsit.

Modelet histopatologjike të ndryshme të rritjes së nyjes limfatike përfshijnë zonën e “mantelit”, nodulare dhe difuze, përveç lokalizimit jashtëzakonisht të rrallë “in situ”. Qelizat neoplastike janë limfocitë të vegjël monomorfë me parregullsi nukleare dhe citoplazëm jo funksionale dhe imunofenotip të dallueshëm të qelizave B (CD19+, CD20+, sIg+, CD5+, CD10–, CD23– ose nëntipi+, IgM ±IgD, cyclinD1+) [90]. Mund të hasen edhe variante blastoide ose pleomorfike me tipare të ngjashme me limfoblastet ose centroblastet.

Gjurma gjenetike e limfomës qelizore Mantle është translokacioni t(11;14)(q13;q32), i cili në fund çon në crregullimin e vazhdueshëm të ciklit qelizor dhe bashkë me alterimet sekondare të përgjigjes së dëmtuar të ADN-së dhe aktivizimin e sinjaleve qelizore të mbijetesës formojnë bazën e pagogjenezës së MCL-së (91). Proteina ciklinë D1 është e rëndësishme në këtë lloj limfome.

Ndërsa MCL-ja karakterizohet nga një mbijetesë e shkurtër dhe kurs relativisht agresiv, ekziston një formë inaktive e sëmundjes gjithashtu që identifikohet tek pacientët me sëmundje jo nodale por që kanë splenomegali dhe përfshirje leucemike. Këta pacientë kanë prognozë të mirë me një mbijetesë mediane prej 79 muajsh krahasuar me medianën prej 30 muajsh të pacientëve me limfomë të nyjeve. Të dhënat që sugjerojnë formë jo aktive të sëmundjes janë sëmundje jo ndoale leucemike, kariotip i thjeshtë dhe stabilitet i sëmundjes me mbijetesë më të gjatë. Faktori transkriptues SOX11 duket se luan rol të rëndësishëm në këto lloj limfomash dhe studimet lidhur me të janë në vijim e sipër (92).

Mund të pohojme së proteina ciklinë D1 dhe faktori transkriptues SOX11 mbetet biomarkera të mirë për diagnozën e MCL-së. MIPI (Indeksi Ndërkombëtar Prognostik i limfomës Mantle) është një instrument i mirë klinik për kategorizimin e sëmundjes kurse vlerësimi i TP53 ofron të dhëna shtesë prognostike.

1.4.4 Limfoma difuze e qelizave B të mëdha

Limfoma difuze e qelizave B të mëdha (DLBCL) përfaqëson formën më të shpeshtë të LJH-ve me 30-40% të të gjithë rasteve të LJH-ve tek adultët. Kjo limfomë mund të krijohet nga fillimi ose mund të rrjedhe nga transformimi i limfomave të mëparshme në stadet e ulëta. Pacientët me DLBCL paraqiten me një masë që rritet shpejt dhe që rezulton pozitive për FDG në ekzaminimin tomografik. Zakonisht haset në zonat e nyjeve limfatike por mund të shfaqet virtualisht në cdo pjesë të trupi duke qënë e shpeshtë në zonat ekstranodale të tilla si trakti gastrointestinal dhe lëkura. Pacientët trajtohen zakonisht me regjime kimioterapeutike me disa agjentë që përmbajnë antraciklinë ku përfshihet rituximabi, kurse mbijetesa 5-vjecare është rreth 55% (93), por mbijetesa varion shumë bazuar në faktorët e tjerë prognostikë. Indeksi Ndërkombëtar Prognostik (IPI) është një instrument i vlefshëm për të dalluar prognozën dhe ky instrument është validuar në epokën e rituximabit gjithashtu (duke u emërtuar IPI-R) [94].

Nga pikëpamja morfologjike variantet e njohura të DLBCL-së përfshijnë ato centroblastike, imunblastike dhe anaplastike. Ka gjithashtu edhe variante më të rralla. Varianti imunoblastik (që ka të paktën 90% imunoblaste) ka mbijetesën më të ulët. Ekzistojnë edhe shumë llojë të tjera të limfomave të qelizave B të mëdha. Heterogjeniteti i këtyre limfomave është në studim e sipër, duke përfshirë profilin gjenetik, proteinat dhe biomarker të tjerë.

1.4.5 Limfoma primare mediastinale e qelizave B të mëdha

Limfoma primare mediastinale e qelizave B të mëdha (PMBL) e merr origjinën në mediastinium nga qelizat B ndoshta me origjinë nga timusi. Pacientët janë adultë të rinj me një moshë mediane 35 vjec dhe dominojnë femrat. Këta pacientë mund të paraqiten me një masë mediastinale anterosuperoie të madhe që mund të pushtojë organet fqinje në mënyrë sekondare si përshembull mushkëritë ose të shtrihet direkt në nyjet limfatike lokale, megjithatë ajo rrallë përhapet. Ka rëndësi të përjashtohet përfshirja primare e nyjeve limfatike në vende të tjera si dhe përfshirja e palcës së kockave, në mënyrë që të shmangët diagnoza e gabuar e DLBCL-së sistemike që mund të prekë në mënyrë sekondare mediastinum (95).

Karakteristikat mikroskopike të këtyre limfomave variojnë por mund të janë në formë të proliferimit difuz të qelizave mesatare ose të mëdha me sasi të moderuar të citoplazmës së

qartë dhe bërthama ovoide ose ndonjëherë më shumë pleomorfike. Në shumë raste një tipar kryesor është skleroza alveolare e ndarë në struktura si dhomëza.

Kocka alveolare e nofullave i nënshtrohet rezorbimit në mungesën e pjesshme apo të plotë të dhëmbëve. Janë studiuar gjithashtu fenotipet dhe kariotipet si dhe biomarkerat e këtyre limfomave. Ndërkohë që PMBL-të nuk kanë tipare morfologjike që t'i dallojnë nga DLBCL-të e zakonshme, identifikimi i shprehjes gjinike unike për këtë entitet bëri të mundur diagnozën e saktë molekulare të këtyre limfomave (96), duke ravijëzuar një sëmundje që prek kryesisht pacientë më të rinj dhe me një prognozë më të mirë sesa DLBCL-të.

1.4.6 Limfoma Burkitt

Limfoma Burkitt (LB) është një neoplazëm e qelizave B shumë agresive dhe përfaqëson rreth 40% të LHJ-ve tek personat nën 20 vjeç. Sëmundja paraqitet si një masë që zmadhohet shpejt, duke përfshirë zakonisht vendet ekstranodale; sëmundja ka tre variante të ndryshme klinike. Forma endemike prek kryesisht fëmijët në Afrikën ekuatoriale dhe zakonisht lidhet me infeksionin nga EBV, dhe tumoret shpesh lokalizohen në kockat e nofullave ose të fytyrës, veshka, dhe rajonin abdominal. Forma sporadike haset në një shtrirje të gjerë gjeografike duke përfshirë Amerikën Veriore dhe Europën, duke preku abdomenin ose ileumin terminal tek fëmijët imunokompetentë. Varianti i tretë është i lidhur me imunodeficiencën dhe njihet për shoqërimin me HIV-in. Rrallë, ekziston një fazë leucemike, në pacientë me sëmundje të përhapur ose më rrallë akoma si leucemi de novo e gjakut periferik/palcës së kockave (97).

Infiltrati neoplastik përbëhet nga qeliza B monotone, me përmasa të ndryshme me mitoza të shumta dhe makrofagë me fragmente të kondensuar kromatine duke krijuar pamjen e “qiellit me yje”. Përbërja gjenetike e LB-ve po ndricohet së fundmi nëpërmjet teknologjive të sekuencimit të thellë.

1.4.7 Limfoma e qelizave B, e paklasifikuar, me tipare të ndërmjetme midis limfomës me qeliza B të mëdha dhe limfomës Burkitt

Kjo limfomë karakterizohet nga tipare morfologjike, imunofenotipike dhe gjentike që janë të ndërmjetme midis limfomave DLBCL dhe LB, bazuar në klasifikimin e OBSH-së të vitit 2008 (Tabela i). Ekzistenca e kësaj limfome mbështetet nga shprehje e gjenit dhe profilizimi kariotipik/gjenomik, të cilat identifikojnë një strukturë molekulare të tipit Burkitt (98). Klasifikimi i këtyre rasteve është i vështirë pasi laboratorët klinikë zakonisht nuk kanë teknologjinë e duhur për këtë.

1.4.8 Sekuencimi i gjeneratës së ardhshme për monitorimin e sëmundjes reziduale minimale dhe zbulimin e mutacioneve

Për trajtimin e limfomave të qelizave B janë bërë shumë përparime, por ka nevojë për vlerësimin pas trajtimit dhe monitorimin e pacientëve të trajtuar si mjete për të identifikuar herët relapsin ose për të parashikuar potencialin për relaps. Sëmundja reziduale minimale mund të zbulohet nëpërmjet citogjenetikës, citometrisë floë, ose metodave të bazuara në PCR (99). Sekuencimi i gjeneratës së ardhshme është një mjet i përshtatshëm për të zbuluar MCL-në duke ofruar rezultate të ngjashme me PCR kuantitative. Është esenciale që të identifikohet ndonjë marker/target ideal për sëmundjen reziduale minimale në mënyrë që të përftohet një test i vlefshëm për këtë qëllim. Këto teknika do të jenë të mundshme për t'u përdorur gjatë viteve në vijim, duke siguruar informacione të vlefshme diagnostike dhe prognostike që do të ndihmojnë terapitë individuale duke identifikuar mekanizmat biologjike të cilat mund të targetohen nga këto terapi.

1.5 Patologjia e Limfomave të Qelizave T – Diagnoza dhe Biomarkerat

Limfomat e qelizave T janë një grup i rrallë neoplazmash hematologjike që tentojnë të kopjojnë/përsërisin stadi të ndryshme të zhvillimit të qelizave T, në mënyrë të ngjashme me limfomat e qelizave B. Por në kontrast me limfomat e qelizave B, njohuritë rreth biologjisë dhe klasifikimit të limfomave të qelizave T është disi rudimentar (Tabela 1), dhe shumë entitete ende konsiderohen si “kategori të përkohshme” nga klasifikimi i OBSH-së për sëmundjet malinje hematologjike (100). Një klasifikim i dobishëm i këtyre sëmundjeve nuk është bërë ende i mundur për shkak se ato janë relativisht të rralla, ka mungesë njohurish lidhur me patogjenezën molekulare të tyre dhe kompleksitetit morfologjik dhe imunofenotipik të tyre. Limfomat e qelizave T përfaqësojnë rreth 15% të të gjithë LJM-ve.

Vitete e fundit është bërë e mundur që këto crregullime të nën-klasifikohen falë zhvillimeve në fushën e imunologjisë dhe biologjisë molekulare. Në këtë mënyrë është bërë e mundur që terapia të jetë sipas nevojave duke sjellë më tepër përfitime për pacientët. Skemat e klasifikimit, të cilat janë problematike dhe me vlerë të kufizuar për limfomat sistemike të qelizave T, janë edhe më problematike për limfomat kutane të qelizave T, ku përvec fungoideve mykotike, sindromës Sezary, etj. nëntipet që mbeten klasifikohen ende si stadi “të përkohshme”.

1.5.1 Leucemia prolimfocitike e qelizave T

Leucemia prolimfocitike e qelizave T (T-PLL) është një sëmundje e rrallë, kryesisht agresive, dhe përbën rreth 2% të leucemive limfoide mature. Moshë mediane e diagnozës është 65 vjeç, dhe klinikisht pjesa më e madhe e pacientëve paraqiten me sëmundje të gjeneralizuar

me hepatosplenomegali, adenopati të gjeneralizuar dhe limfocitozë të theskuar ($>100 \times 10^9/l$) [101]. Diseminimi kutan është shumë i zakonshëm, në formën e rashit të fytyrës që është i pranishëm në 20% të pacientëve. Ndonjëherë rashi është e dhëna e parë drejt diagnozës. Prognoza e sëmundjes është ende çështje e debatueshme: pjesa më e madhe kanë dekurs agresiv, dhe mbijetesa është më pak se një vit, por në disa raste të tjera sëmundja paraqitet klinikisht inaktive (102).

Tiparet morfologjike të T-PLL-së janë thelbësore për vendosjen e diagnozës. Tabloja morfologjike është e gjerë: në gjysmën e rasteve mund të kemi nukleuse të rrumbullakëta në ovale, dhe në pjesën tjetër mund të jenë të crregullta ose me konturet si të trurit. Në shumë raste dominojnë qelizat prolimfocitike me kromatinë të kondensuar dhe nukeli prominentë. Citoplazma është bazofile dhe agranulare. Në 20% të rasteve, qelizat janë shumë më të vogla dhe me bërthama jo të dukshme. Diagnoza e indeve nuk është thelbësore për diagnozën e sëmundjes: në palcën e kockave ka infiltrate difuze dhe intersticiale të shoqëruara pothuajse gjithnjë me fibrozë retikulike. Në biopsinë e nyjeve limfatike vihet re ekspansion parakortikal anormal i qelizave T neoplastike. Lëkura duhet të vlerësohet në mënyrë të ndryshme: infiltratet e T-PLL-së kanë tendencën të jenë sipërfaqësor dhe të thella me një shpërndarje perivaskulare dhe intersticiale dhe nuk prekin epidermën, në kontrast me limfomat kutane të qelizave T (103).

Janë studiuar edhe tiparet imunofenotipike dhe aberracionet citogjenetike komplekse të kësaj limfome, por përshkrimi i detajuar i tyre del përtej qëllimit të këtij punimi shkencor.

1.5.2 Leucemia limfocitike granulare e madhe e qelizave T

Leucemia limfocitike granulare e madhe e qelizave T (T-LGL) përbën më pak se 5% të të gjithë crregullimeve limfoproliferative leucemike mature, me një moshë mediane 50-60 vjec në momentin e diagnozës (104). Prevalenca e kësaj limfome është disi më e lartë tek Aziatikët ku shoqërohet më shpesh me aneminë. T-LGL zakonisht shoqërohet me artritin reumatoid (në 20% të rasteve) dhe disa crregullime të tjera limfoproliferative. Procese të tjera reumatologjike mund të shoqërojnë këtë limfomë dhe gati gjysma e pacientëve me T-LGL rezulton pozitive për faktorin reumatoid ose hipergamaglobulineminë poliklonale (105). Në raste të rralla kjo limfomë është shfaqur pas transplantit.

Fillimisht një limfocitozë granulare e madhe ($>2 \times 10^9/L$) konsiderohej si kriter diagnostik por, duke qënë së një e treta e rasteve kanë limfocitozë $<1 \times 10^9/L$, ky kriter nuk përdoret më për diagnozë. Përfshirja e palcës së kockave vihet re në 75% të rasteve kurse splenomegalia e lehtë në 15-50% të rasteve. Rrallë, mund të paraqitet hipertension pulmonar, që duket se lidhet me dëmtimin e endotelit vaskular. Neutropenia është gjithashtu një karakteristikë e zakonshme dhe është e pranishme në 60-70% të rasteve kurse trombocitopenia është shumë e rrallë. Anemia mund të jetë po aq e shpeshtë sa dhe neutropenia dhe në disa raste mund të paraqitet me aplazi të rruazave të kuqe (106). T-LGL nuk prek nyjet limfatike, dhe nëse kjo prekje është e pranishme, atëherë duhet të ri-konsiderohet diagnoza e T-LGL-së.

Tiparet morfologjike klasike të kësaj limfome janë prania e qelizave limfoide me citoplazmë të bollshme, zmadhim nuklear minimal, parregullsi të konturit nuklear, dhe prania e granulave citoplazmike. Në disa raste, citoplazma mund të jetë e pakësuar dhe granulat jo aq prominente. Palca e kockave përfshihet sipas modelis sinusoidal (në 80% të rasteve), por agregime intersticiale të qelizave T reaktive vihen re në deri 50% të rasteve. Në shpërkë mund të përfshihet pulpa e kuqe dhe pulpa e bardhë perivaskulare njëkohësisht (107) kurse në mëlci zakonisht ka infiltrate sinusoidale të qelizave T anormale. Pranohet gjerësisht që transformimi qelizor në shkallë të gjerë nuk është tipar i T-LGL-ve.

1.5.3 Leucemia/limfoma e qelizave T e adultëve

Leucemia/limfoma e qelizave T e adultëve (ATLL) është një leucemi e qelizave T mature, patogjeneza e të cilës lidhet me infeksionin nga virusi tip-1 i leucemisë të qelizave T humane (HTLV-1) [108]. Më shpesh evidentohet në zonat ku infeksioni nga ky virus është endemik, si në Japoni, Karaibe, Amerikën e Jugut, Iran, etj. Pjesa më e madhe e pacientëve që zhvillojnë këtë sëmundje e bëjnë këtë pasi një periudhe shumë të gjatë latence. Në disa zona të Japonisë prevalenca varion nga 0.3% në 13% të popullatës (109) dhe në rreth 2.5% të individëve të infektuar nga HTLV-1. ATLL është e pranishme vetëm tek adultët, mosha mediane në diagnozë është 58 vjec dhe prevalenca është disi më e lartë tek meshkujt.

Pjesa më e madhe e pacientëve me ATLL paraqiten me sëmundje të përhapur ku janë prekur nyjet limfatike dhe gjaku periferik. Shkalla e përfshirës së palcës së kockave nuk korrelohet me nivelin e sëmundjes në gjak, duke sugjeruar se qelizat tumorale janë rekrutuar nga vende të tjera. Në fakt, lëkura preket shumë shpesh (në >50% të rasteve) [110]. Manifestimet kutane përfshijnë eritemën, papulat, nodulat, dhe rrallë eritrodermën. Vendet të tjera ekstrapodale të prekura janë mushkëritë, mëlcia, spleni, trakti gastrointestinal, dhe sistemin nervor qendror. Janë raportuar disa forma të ndryshme klinike: forma e ngadaltë, kronike, akute (leucemike) dhe limfomatoze. Forma leucemike është më e shpeshta (60% e rasteve), dhe shoqërohet me leukocitozë të shprehur, rash, limfadenopati të gjeneralizuar, hiperkalcemi dhe leziona kockore litike.

Karakteristikat klasike morfologjike të ATLL-së përfshijnë qelizat limfoide neoplastike, që janë të polilobuluara, hiperkromatike, me përdredhje nukleare që njihen me termin “qelizat lule”. Qelizat nuk kanë nukleus prominent dhe kanë citoplazme bazofilike klasike (tipare këto që e dallojnë nga qelizat Sezary). Ka disa variante morfologjike: pleomorfike, anaplastike, dhe një variant tjetër më të rrallë të ngjashëm me limfomën angioimunoblastike të qelizave T (111).

1.5.4 Sindroma Sézary

Sindroma Sézary (SS) përfaqëson një entitet të vecantë në klasifikimin e OBSH-së (Tabela 1) dhe është një sëmundje agresive (112). Kjo sëmundje karakterizohet nga qeliza T atipike qarkulluese (qelizat Sézary), eritroderma, dhe pruriti me ose pa limfadenopati. Në pjesën më

të madhe të rasteve sëmundja zhvillohet de novo, ose në një periudhë të shkurtër kohe, por në disa raste mund të shfaqet një periudhë prodromale pruriti dhe dermatiti jo specifik. Mund të pasojë fungoidet mykotike klasike. Fungoidet mykotike eritrodermike zakonisht pasojnë fungoidet mykotike dhe dallohen nga SS-ja për shkak të mungesës ose përfshirjes minimale të gjakut. Tiparet klinike të SS-së variojnë nga eritema e lehtë, në eritrodermën e gjeneralizuar me përfshirjen e pëllëmbëve të duarve dhe shputave të këmbëve. Më shpesh preken meshkujt. Tipare të tjera klinike të zakonshme përfshijnë alopecinë, ektropionin, dhe onkodistrofinë.

Karakteristikat histologjike të SS variojnë dhe shpesh fshihen/maskohen në lëkurë. Qelizat T epidermotropike, mikroabceset Pautrier, dhe limfocitet e rrethuara janë më pak të shpeshta. Në disa raste mund të paraqiten infiltrate limfoide perivaskulare (113). Zbulimi dhe vlerësimi sasior i qelizave Sézary për diagnozën e SS-së dhe fungoideve mykotike me përfshirje leucemike është bazuar tradicionalisht në identifikimin morfologjik ose kampionet e gjakut periferik. Qelizat Sézary kanë nuklei karakteristike të ngjashme me konturet e trurit. Kjo metodë është zëvendësuar me citometrinë floë për shkak të variabiliteti të theksuar midis studiuesve lidhur me numërimin e qelizave. Përveç kësaj, limfocitet atipike me nuklei në formën e trurit mund të gjenden në gjakun e individëve të shëndetshëm dhe tek ata me sëmundje inflamatore beninje të lëkurës.

1.5.5 Limfoma anaplastike e qelizave të mëdha, ALK-pozitive

Limfoma anaplastike e qelizave të mëdha, ALK (limfomë-kinaza anaplastike)-pozitive (ALK+ ALCL) është një limfomë e qelizave T mature që përbën nëntipin e dytë më të shpeshtë të limfomave të qelizave T periferike (PTCL) me rreth 25% të rasteve, duke përbërë rreth 5% të të gjithë LJM-ve. Është gjithashtu nëntipi më i shpeshtë i PTCL-së tek fëmijët duke përfaqësuar 10-30% të të gjithë limfomave pediatrike (114). Pjesa më e madhe e rasteve paraqiten me limfadenopati, dhe vendi më i zakonshëm ektranodal është lëkura. Mund të preken edhe kockat, mushkëritë, mëlcia dhe indet e buta. Prezantimi leucemik është i rrallë dhe shfaqet më shpesh në variantin me qeliza të vola. Palca e kockave preket vetëm në një përqindje të vogël të rasteve (10-30%) [115].

Tabloja klasike histologjike e ALCL-së përfshin të ashtuquajturën qelizë shenjë: kjo është një qelizë e madhe me nukeli pleomorfike, në formën e patkoit, me një zonë qendrore prominentet të aparatit të Golxhit, dhe citoplazmë të bollshme. Qelizat tumorale zakonisht lokalizohen përreth enëve të gjakut. Modeli tipik i përfshirjes së nyjeve limfatike në ALK+ ALCL është ai sinusoidal, ku qelizat tumorale rrethojnë folikulat limfoide reziduale. Njihen disa variante histologjike: varianti limfocitocitik (10% e rasteve), varianti me qeliza të vogla (5-10% e rasteve), varianti i ngjashëm me Hodgkin (3% e rasteve) dhe një variant sklerozues nodular (116), kurse në 15% të rasteve ka kombinim të modeleve të mësipërme. Ka dhe variante të tjera më të rralla ku përfshihen varianti me qeliza gjigante me shumë bërthama, varianti sakromatoid, dhe format mikse (114). Është propozuar dhe një formë vetëm kutane e kësaj limfome (117).

1.5.6 Limfoma anaplastike e qelizave të mëdha, ALK-negative

Limfoma anaplastike e qelizave të mëdha, ALK-negative (ALK- ALCL) përbën një kategori të përkohshme në klasifikimin e OBSH-së (Tabela 1). Kjo limfomë është një limfomë e qelizave T mature me shprehjen e CD30, morfologjikisht identike me ALK+ ALCL por ku mungon shprehja e ALK. Kjo limfomë përfaqëson 40-50% të të gjithë ALCL-ve, por haset në popullatat më të moshuara, duke mbizotëruar në dekadën e gjashtë të jetës (118). Pacientët paraqiten me limfadenopati, kurse prekja ekstranodale është shumë e rrallë. Pjesa më e madhe e pacientëve kanë sëmundje në fazë të avancuar (stadi III ose IV) dhe simptoma të tipit B. Duke qënë se format kutane dhe sistemike të ALCL janë identike morfologjikisht dhe imunofenotipikisht, atëherë të dhënat klinike janë të një rëndësie vendimtare për t'i dalluar të dy format e sëmundjes (119).

Citologjia e qelizave tumorale është identike me atë të ALK+ ALCL-së por, në përgjithësi, qelizat tumorale tentojnë të jenë më të mëdha dhe më pleomorfike sesa në rastin e ALK+. Variantet histologjike nuk janë përcaktuar mirë por në disa raste ato ngjajnë me variantet limfocitike dhe format të tjera Hodgkiniane. Duhet këmbëngulur në tiparet dalluese të ALK- ALCL-së nga PTCL-ja, duke qënë se pjesa më e madhe e rasteve me ALCL mund të përfitojnë nga transplantimi i palcës së kockës dhe kanë prognozë më të mirë (120). Një formë e ALCL, që ndodh pas implantimit të gjoksit, ka një sjellje shumë më inaktive dhe potencialisht nuk kërkon ndonjë trajtim tjetër përveç heqjes së implanteve (121).

1.5.7 Limfoma angioimunoblastike e qelizave T

Limfoma angioimunoblastike e qelizave T (AITL) fillimisht u përshkrua si një reaksion imun anormal ose formë e hiperplazisë atipike. Tashmë ajo konsiderohet si një limfomë e qelizave T mature. Ky nëntip limfome haset tek adultët por jo tek fëmijët. Klinikisht, pjesa më e madhe e pacientëve paraqiten me adenopati të gjeneralizuar, hepatosplenomegali, rash të lëkurës dhe simptoma konstitucionale të shprehura (122). Shpesh preken edhe zona të tjera ekstranodale të tilla si mushkëritë dhe palca e kockave. Pacientët mund të paraqesin hipergamaglobulinemi poliklonale (në >50% të rasteve) dhe anemi hemolitike autoimune Coombs-pozitive. Nivelet e LDH-së zakonisht janë të larta. Përveç kësaj, mund të hasen dhe infeksione oportuniste.

Arkitektura e nyjeve paraqitet e fshirë me sinuse të hapura dhe disa herë të zgjeruara. Ka një proliferim të theksuar të venulave postkapilare ose të endotelit të lartë me degëzim të theksuar. Gjithashtu tipike është dhe proliferimi i qelizave denditrike përreth endotelit të lartë. Qelizat limfoide neoplastike kanë citoplazmë të qartë dhe janë të lidhura me limfocitet, imunoblastes, qelizat e plazmës dhe histiocitet. Në kohët e sotme njihen tre modele: në modelin 1 (15% e rasteve), vihet re ruajtje e pjesës me arkitekturës me folikula të qelizave B hiperplastike dhe ekspansion parakortikal të qelizave T dhe vaskularizim të theksuar. Në modelin 2 (25% e rasteve) ka humbje të arkitekturës me folikula atrofikë kurse në modelin 3 (60% e rasteve) ka humbje totale të arkitekturës pa folikula reziduale (123). Karakteristikat

histologjike në vendet ekstranodale janë jo-specifike: në lëkurë, infiltrati është sipërfaqësor dhe i thellë, dhe zakonisht nuk e prek epidermën. Janë raportuar dhe raste që ngjajnë me limfomat e qelizave B të zonës marxhinale (124).

1.5.8 Limfoma e qelizave T heptosplenike

Limfoma e qelizave T heptosplenike (HTCL) përfaqëson rreth 3% të të gjithë limfomave të qelizave T në SHBA. Ajo prek mëlcinë dhe shprekën dhe karakterizohet nga një fenotip $\gamma\delta$ (125). Normalisht kjo popullatë limfocitësh përbën 1-3% të limfociteve të gjakut periferik. Qelizat $\gamma\delta$ janë pjesë e një repertori të lidhur me sistemin imun të lindur ose jo-specifik. Qelizat T neoplastike në HTCL janë të ngjashme me qelizat T $\gamma\delta$ citotoksike imature funksionale që zbulohen në kuadër të transplantit të organeve solide (126). Roli i imunosupresionit në patofiziologjinë e sëmundjes mbështetet nga rritja e incidencës së HTCL-së tek pacientët me sëmundjen inflamatore të zorrëve dhe artrit reumatodi që janë trajtuar me bllokues të faktorit të nekrozës tumorale dhe tiopurinë (127). HTCL zakonisht haset në individë të rinj (mosha mesatare 34 vjec) me temperaturë, humbje peshe, splenomegali dhe, në disa raste, iker. Hepatomegalia vihet re në 50% të rasteve. Gjetjet laboratorike përfshijnë rritje të enzimave të mëlcisë, LDH-së, anemi dhe trombocitopeni (127).

Tabloja histologjike dominohet nga infiltrate të qelizave neoplastike në pulpën e kuqe të splenit, dhe reduktim ose atrofi të plotë të pulpës së bardhë (128). Në mëlci, mund të observohen infiltime sinusoidale nga qelizat neoplastike në pothuajse të gjitha rastet. Triada portale zakonisht mbetet relativisht e paprekur. Limfadenopatia pothuajse nuk është kurrë e pranishme, të paktën në kohën e paraqitjes së parë të pacientëve, dhe vetëm në disa raste është zbuluar infiltrimi i nyjeve limfatike nga qeliza me madhësi mesatare të limfomës kurse infiltrimi i palcës së kockave është i pranishëm pothuajse gjithnjë. Gjatë kursit të sëmundjes vihet re ndryshimi i modeleve të infiltrimit të palcës së kockave, ku me progresin e sëmundjes këto modele ndryshojnë nga sinusoidale në intersticiale dhe qelizat neoplastike bëhen të ngjashme me blastet (129).

1.5.9 Limfoma e qelizave T e lidhur me enteropatinë

Limfoma e qelizave T e lidhur me enteropatinë (EATL) është një limfomë e qelizave T intestinale që haset më shpesh në jejunum dhe ileum dhe është vecanërisht e shpeshtë në Europën Veriore, ku prevalenca e sëmundje celiake është e lartë (130). Raste të rralla prekin duodenin, stomakun ose kolonin. EATL haset në 2-3% të pacientëve me sëmundje celiake. Klinikisht mosha mesatare e diagnozës është 57 vjec dhe në rreth 30% të rasteve EATL-ja diagnostikohet gjatë ndërhyrjeve kirurgjikale urgjente për obstrukcion të zorrëve të holla ose peritonit si pasojë e ndonjë tumori të perforuar. Pjesa tjetër diagnostikohet për shkak të dhimbjes, humbjes së peshës ose temperaturës (130). Në rreth 30% të rasteve sëmundja celiake dhe EATL-ja diagnostikohen njëkohësisht. Intervali midis zhvillimit të sëmundjes

celiake dhe EATL-së është rreth 4 vjet. Limfoma mund të jetë e lokalizuar (57% të rasteve) ose difuze. Kuadri tipik përfshin ulcerat, ose infiltrimin apo forcim i murit intestinal me ose pa praninë e nodulave. Është përshkruar edhe prekja e vendeve ekstra-intestinale të tilla si nyjet limfatike, lëkura, dhe SNQ (131).

1.5.10 Fungoidet mykotike

Fungoidet mykotike përfaqësojnë tipin më të zakonshëm të limfomave të qelizave T kutane, duke përfaqësuar rreth 50% të të gjithë limfomave kutane primare (132). Incidenca vjetore është 6-7 raste për 1 milionë banorë dhe ndodh më shpesh tek adultët, edhe pse cdo moshë mund të preket. Raporti meshkuj:femra është 2:1. Fungoidet mykotike klasike kanë progres të ngadaltë gjatë viteve dhe ndonjëherë dekadave, dhe paraqiten me patçe eritematoze pruritike të shpërndara në zonat jo të ekspozuara ndaj diellit, përfshirë gjoksin, vithet, pjesën e poshtme të trungut, etj. Këto patçe mund të zhvillohen duke formuar pllaka infiltrative dhe tumore, madje të tre tipet e lezioneve mund të jenë të pranishme njëkohësisht. Tek fëmijët, adoleshentët dhe njerëzit me lëkurë të errët më shpesh vihen re lezione të hipopigmentuara. Në rreth 30% të pacientëve paraqiten tumore të lëkurës ose eritrodermë në kohën e instalimit të sëmundjes. Shpërndarja ekstrakutane ndodh në fazat e avancuara të sëmundjes dhe mund të përfshijë nyjet limfatike, mëlcinë, splenin, mushkëritë dhe gjakun por përfshirja e palcës së kockave ndodh rrallë (133).

1.5.11 Limfoma e qelizave T e ngjashme me panikulitin subkutan

Limfoma e qelizave T e ngjashme me panikulitin subkutan (SPTCL) është një limfomë e qelizave T primare kutane me prekjën preferenciale të indit subkutan duke përbërë një kategori të vecantë në klasifikimin e OBSH-së (Tabela 1). Kjo sëmundje është më e shpeshtë tek individët e rinj, dhe 20% e rasteve ndodh në moshat <20 vjet (134). Manifestimet klinike përfshijnë nodulat e lëkurës në ekstremitete dhe trung, por disa raste mund të paraqiten në kokë dhe rajonin e qafës. Ulcerimi zakonisht ndodh rrallë. Përfshiraj ekstrakutane është gjithashtu e pazakontë. Rastet me hemafagocitozë (17% e rasteve) kanë prognozë më të keqe (135).

1.5.12 Limfoma e qelizave të mëdha anaplastike primare kutane

Limfoma e qelizave të mëdha anaplastike primare kutane (C-ALCL) zakonisht ka një dekurs klinik inaktiv dhe shpesh mbivendoset me tiparet kliniko-patologjike të papulozës limfomatoide. Pjesa më e madhe pacientëve janë adultë, zakonisht në moshën 50-60 vjet (136). Sëmundja është e rrallë tek fëmijët por ka patur edhe raste të tilla. Klinikisht paraqitet si një tumor ose nodul solide, shpesh e ulceruar dhe e lokalizuar në fytyrë, ekstremitete dhe më rrallë në trung. Multifokaliteti vërehet në 20% të rasteve kurse regresioni spontan ndodh në 25% të rasteve (137).

1.5.13 Përmbledhje lidhur me limfomat e qelizave T

Njohuritë tona lidhur me limfomat e qelizave T periferike (PTCL) janë zgjeruar së tepërmi gjatë dy dekadave të kaluara duke u reflektuar në evolucionin e skemave të klasifikimit të tyre. Disa kategori në klasifikimin e OBSH-së mbeten ende të përkohshme kurse disa të tjera përfshijnë crregullime tepër komplekse dhe heterogjene, për të cilat duhet të zhvillohen nënklasifikime. Saktësia e diagnozës së këtyre limfomave midis ekspertëve të ndryshëm është studiuar duke arritur nivele të larta (mbi 80%); për sëmundjen ALK+ ALCL arrin në 91% dhe më ulët për AITL-në, etj. (138). Profilizimi i shprehjes gjenike ka ndihmuar për të përmirësuar diagnozën e PTCL-ve dhe për të kuptuar më mirë mekanizmat e tyre. Padyshim që klasifikimi molekular do të përmirësojë saktësinë e diagnozës dhe do të çojë në zhvillimin e trajtimeve të dedikuara (individuale) duke përdorur medikamente që synojnë mekanizmat specifike të sëmundjes: për shembull, sëmundja AITL mund të përfitojë nga medikamentet që targetojnë mekanizmin NF- κ B, përfshirë borteomib-in dhe carfilzomib-in ose inhibitorët specifike në zhvillimi e sipër. Pacientët me ALK- ALCL mund të përfitojnë nga medikamentet që targetojnë qelizat mitotike (psh., inhibitorët e aurora kinazës) ose kombinime me medikamente të tjera që targetojnë mekanizma të tjerë (139). Ka të ngjarë që gjenerata tjetër e klasifikimeve do të përfshijë edhe këto modele për qëllime të diagnozës duke lejuar një kuptim më të mirë të patobiologjisë së këtyre crregullimeve.

1.6 Imazheria e Limfomave Jo-Hodgkiniane – Diagnoza dhe Strategjitë e Përgjigjes

Menaxhimi optimal i limfomës kërkon strategji të sakta përpara trajtimit si dhe një vlerësim të besueshëm të përgjigjes, gjatë dhe pas terapisë. Tomografia me emisione pozitronesh dhe ajo e kompjuterizuar (PET/CT) kombinon imazherinë funksionale dhe anatomike duke siguruar metodat më sensitive dhe të sakta për imazherinë e limfomave. Udhëzuesit e rinj për imazherinë e limfomave dhe kriteret e rishikuara së fundmi për stadifikimin e limfomave dhe vlerësimin e përgjigjes rekomandojnë stadifikimin nëpërmjet PET/CT-së, monitorimin e trajtimit dhe vlerësimin e përgjigjes për të gjitha limfomat që kanë afinitet për FDG-në, ndërsa CT-ja mbetet metoda e preferuar për histologjitë që nuk kanë afinitet për FDG-të. Imazheria CT ka vlerë të lartë prognostike për limfomat dhe përgjigja e vlerësuar nëpërmjet ekzaminimit PET është përcaktuesi kryesor i përgjigjes sipas kriterëve të reja të përgjigjes ndaj trajtimit, por PET/CT ka rol të vogël ose nuk luan rol në imazherinë e survejancës rutinë, vlera e të cilës është gjithashtu e debatueshme.

Gjatë tre dekadave të fundit janë bërë përmirësime të jashtëzakonshme në drejtim të prognozës së limfomave jo-hodgkiniane (LJH) [140], kryesisht për shkak të: a) kuptimit më të mirë të biologjisë së sëmundjes dhe avancimeve në patologjinë molekulare, që çoi në identifikimin më të mirë të markerave prognostikë të vlefshëm si dhe targeteve terapeutike;

b) përmirësimin të metodave imazherike, sidomos tomografisë kompjuterike (CT) që përmirësojnë saktësinë e stadifikimit të LJM-ve, dhe futja në përdorim kohët e fundit të ekzaminimit funksional PET dhe PET/CT, të cilat tani janë shtyllat e imazherisë së limfomave; c) përmirësimin të regjimeve të trajtimit, përfshirë përdorimin e antitropave anti-CD20 monoklonalë dhe kimioterapisë me dozë të lartë me mbështetjen e qelizave burimore autologe.

Fillimi i përdorimit të CT-së në vitet '80 përmirësoi saktësinë e stadifikimit duke mënjanuar procedurat e bezdisshme të përdorura deri atëherë të tilla si limfangiografia dhe laparotomia stadifikuese. Megjithatë, PET/CT ofron saktësi dhe sensitivitet më të lartë sesa CT-ja. Sëbashku me simptomat e pacientëve dhe ekzaminimin klinik, CT dhe PET/CT përbëjnë sot shtyllat e ekzaminimit imazherik të limfomave, dhe udhëzuesit e fundit ndërkombëtarë rekomandojnë PET/CT për stadifikimin dhe vlerësimin e përgjigjes për pothuajse të gjithë nëntipet e LJM-ve (141). I vetmi gjurmues në përdorimin klinik të limfomave mbetet ende 2-[¹⁸F]fluor-2-deoksiglukozoza (FDG).

1.6.1 PET/CT për stadifikimin e Limfomave Jo-Hodgkiniane

Stadifikimi i saktë i LJM-ve është thelbësor për vlerësimin e rrezikut para terapisë dhe zgjedhjen e terapisë optimale (142). Por qëllimi kryesor i stadifikimit varet nga lloji i LJM-së. LJM-të inaktive shpesh konsiderohen të pakurueshme përveçse kur janë të lokalizuara në kohën e diagnozës. Kështu që pyetja kryesore në këto lloj limfomash është nëse ato janë të lokalizuara ose jo. LJM-të më agresive, përfshirë nëntipet e qelizave B dhe T, janë potencialisht të kurueshme nëse pacientët janë të përshtatshëm për trajtimin e vijës së parë. Sidoqoftë, prognoza varet nga nëntipi specifik i limfomës dhe prania e faktorëve të tjerë të rrezikut. Sistemet e pikëzimit të prognozës së LJM-ve janë krijuar duke u bazuar në tiparet klinikopatologjike dhe përfshijnë stadet e sëmundjes ose madhësi të lidhura me barrën e sëmundjes gjithashtu (143). Prandaj, stadifikimi i LJM-ve agresive kontribuon për prognozën dhe zgjedhjen e terapisë së duhur.

Sic e kemi përmendur më parë në këtë punim shkencor, klasifikimi i LJM-ve sipas Ann Arbor mbetet ende shtylla kurrizore e stadifikimit të LJM-ve (144). CT me kontrast të përmirësuar i qafës, krahërorit dhe abdomenit është i domosdoshëm, por për të gjitha LJM-të që kanë afinitet për FDG-në rekomandohet PET/CT. FDG-PET aktualisht përdoret në mënyrë rutinë për limfomat dhe mat metabolizimin indor të glukozës duke përdorur një gjurmues radioaktiv analog glukoze me jetë të shkurtër. Kombinimi i PET me CT siguron një korrelacion të detajuar të metabolizimit të glukozës dhe rritja e sensitivitetit nuk ndodh në kurriz të specificitetit, duke rritur në këtë mënyrë saktësinë e përgjithshme (145).

❖ **PET/CT për stadifikimin e limfomës folikulare**

Limfomat folikulare kanë afinitet për FDG-në (146). Qëllimi i stadifikimit është zbulimi i pacientëve me sëmundje të lokalizuar, të cilët potencialisht mund të shërohen me radioterapi, por edhe për të stratifikuar pacientët sipas nivelit të rrezikut në bazë të indeksit FLIPI. PET/CT zbulon aktivitetin anormal në nyjet limfatike me përmasa normale si dhe prekjen e vendeve ekstranodale, duke cuar në stadifikimin e saktë të 18-32% të pacientëve të stadifikuar gabimisht vetëm me CT dhe në ndryshimin e trajtimit për rreth 30% të pacientëve (147). Në vecanti, shumë pacientë (deri në 60%) që konsideroheshin në stad të kufizuar të sëmundjes rezultuan me sëmundje të avancuar sipas ekzaminimit PET/CT (148). Ekzaminimi PET/CT i riklasifikon rreth 20% të pacientëve në grupe më të larta rreziku sipas FLIPI-t dhe rreth 6% në grupe më të ulëta rreziku. Madje është propozuar dhe zëvendësimi i indeksit FLIPI me pikëzimin e ri të rrezikut bazuar në PET/CT duke qënë se gjetjet specifike të PET/CT-së të tilla si sëmundja ekstranodale mund të shoqërohen me prognozë më të keqe (147).

❖ **PET/CT për stadifikimin e limfomës qelizore Mantle**

Edhe këto limfoma kanë afinitet për FDG-në dhe PET/CT con në ndryshimin e stadifikimit së vlerësuar vetëm me CT në pothuajse gjysmën e pacientëve, duke mundësuar që pacientët me limfomë vërtet të lokalizuar të përfitojnë nga PET/CT-ja.

❖ **PET/CT për stadifikimin e limfomës difuze të qelizave B të mëdha**

Vlera e PET/CT-së për stadifikimin e limfomës difuze të qelizave B të mëdha (DLBCL) është studiuar nga një sërë studimesh. PET/CT është më sensitive dhe e saktë sesa vetëm CT-ja duke cuar në rritjen e stadi për rreth 20% të pacientëve të cilëve u caktohet një trajtim më i avancuar (149). Arsyeja për rritjen e stadi është sensitiviteti i lartë i PET/CT-së për DLBCL-në ekstranodale meqë PET/CT identifikon saktë prekjen e palcës së kockave nga DLBCL-ja duke patur një sensitivitet dhe specificitet prej 94% dhe 100%, përkatësisht (150). Stadifikimi i bazuar në PET/CT ndikon në vlerësimin e rrezikut para terapisë duke qënë se numri i vendeve ekstranodale dhe stadi i sëmundjes janë faktorë në sistemin IPI.

❖ **PET/CT për stadifikimin e limfomës Burkitt**

Limfoma Burkitt është lloji më agresiv i LJH-ve. Të gjithë limfomat Burkitt kanë afinitet për FDG-në dhe PET/CT zbulon më shumë vende ekstranodale të sëmundjes sesa ekzaminimet konvencionale.

❖ **PET/CT për stadifikimin e limfomës së qelizave T periferike (PTCL)**

Limfomat PTCL karakterizohen nga afinitet i variueshëm për FDG-në. Limfomat e qelizave T kutane kanë afinitet të ulët ose nuk kanë afinitet për FDG-në, kurse pjesa më e madhe e PTCL-ve kanë afinitet për FDG-në edhe pse në nivele më të ulëta sesa limfomat korresponduese të qelizave B (151). PET/CT zbulon vende shtesë të sëmundjes në PCLT-të jo kutane në thujse 50% të pacientëve por e ndryshon stadin e sëmundjes vetëm në 5% të rasteve. PET/CT ka sensitivitet të ulët për të zbuluar prekjen e palcës së kockave në PTCL (vetëm në 20% të rasteve) dhe nuk mund të zëvendësojë biopsinë e palcës së kockës së kreshtës iliake. Limfomat e qelizave NK/T të tipit nazal më shpesh lokalizohen në rajonin e kokës dhe qafës por PET/CT zakonisht ndryshon stadin në vetëm një të pestën e këtyre pacientëve. PET/CT shpesh modifikon planifikimin e radioterapisë në këto lloj limfomash (152).

Në përgjithësi, PET/CT rekomandohet dhe përdoret gjerësisht për stadifikimin e LJH-ve agresive. Stadi i sëmundjes dhe rreziku para terapisë modifikohen në një përqindje të madhe të pacientëve, dhe për disa prej tyre, informacioni shtesë i siguruar nga PET/CT ndryshon intensitetin e trajtimit. Megjithatë, impakti i stadifikimit PET/CT në rezultatet e trajtimit mbetet i panjohur.

1.6.2 PET/CT për monitorimin e trajtimit të hershëm dhe terapisë së përshtatur ndaj përgjigjes

Disa faktorë prognostikë të pranishëm përpara trajtimit mund të parashikojnë mbijetesën, në bazë të të dhënave të studimeve kohort tek pacientët me limfoma (143). Këta faktorë prognostikë përdoren sëbashku me stadin klinik për të përcaktuar strategjinë e trajtimit fillestar. Sidoqoftë, në limfomat inaktive dhe ato agresive, përgjigja e tumorit ndaj fillimit të trajtimit është një udhëzues i rëndësishëm për përfitimet e tjera nga trajtimi, përfshirë mbijetesën pa progres të sëmundjes dhe mbijetesën e përgjithshme. Një parashikimi i besueshëm dhe i hershëm i përgjigjes ndaj terapisë mund të dallojë pacientët me rrezik “të favorshëm” të cilët do përfitojnë nga terapia konvencionale ose trajtime më pak intensive dhe më pak toksike nga pacientët me rrezik “të pafavorshëm” për të cilët një kalim i hershëm në trajtime alternative, më agresive mund të përmirësojë gjasat e remisionit dhe kurimit. Ky koncept që njihet me termin “terapia e përshtatur ndaj rrezikut” është pranuar gjerësisht si një mënyrë potenciale për të arritur nivele më të larta kurimi me rrezik më të ulët ose të njëjtë të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë së lidhur me trajtimin.

Metodat konvencionale për monitorimin e përgjigjes ndaj trajtimit bazohen mbi kriteret morfologjike, ku treguesi më i rëndësishëm është reduktimi i përmasave të tumorit të evidentuar në CT (153). Sidoqoftë, reduktimi i përmasave nuk është domosdoshmërisht një parashikues i saktë i rezultatit të trajtimit. Por edhe me më rëndësi, tkurrja e tumorit kërkon

kohë dhe varet nga disa faktorë të tjerë të bujtësit. Kështu që niveli i regresionit strukturor nuk mund të përbëjë bazën e vlerësimit të përgjigjes ndaj trajtimit deri në fazat e fundit të trajtimit, pikë në të cilën modifikimi i trajtimit mund të jetë më pak i dobishëm.

Përkundrajt ndryshimeve morfologjike të limfomës që ndodhin më vonë gjatë terapisë, imazheria funksionale me PET-FDG mundëson vlerësimin e hershëm të ndryshimeve metabolike që ndodhin shumë herët gjatë fillimit të trajtimit. Këto ndryshime metabolike janë shumë parashikuese për përgjigjen finale ndaj trajtimit dhe mbijetesës pa progres të sëmundjes (154). Të dhënat sugjerojnë realizimin e PET-FDG-së së hershme pas 2-4 ciklesh kimioterapie, por mundet që vlera parashikuese të jetë e lartë edhe vetëm pas një cikli kimioterapie (154). Kjo është me rëndësi për trajtimin e përshtatur ndaj përgjigjes në bazë të PE pasi përshtatja e trajtimit duhet të fillojë sa më herët të jetë e mundur në mënyrë që të rriten shanset e remisionit të kënaqshëm dhe të shmangen kimioterapitë inefektive dhe të panevojshme.

Monitorimi i ndërmjetëm (interim) i trajtimit më shumë bazohet në traditë sesa në të dhëna shkencore. Edhe pse pranohet që trajtimi i vazhdueshëm i pacientëve me progres të sëmundjes apo mungesë përgjigjeje gjatë terapisë së linjës së parë do të çojë pashmangshmërisht në dështim të trajtimit, përdorimi i gjerë i CT-së për monitorimin e trajtimit ka treguar kurrë së mund të përmirësojë rezultatet tek pacientët me limfoma. Kjo është e vërtetë edhe për ekzaminimin PET/CT, dhe prandaj monitorimi i ndërmjetëm duhet të kryhet vetëm kur është klinikisht i justifikuar. Rekomandimet e fundit për imazherinë e limfomave sugjerojnë që PET/CT është superior ndaj CT-së për të vlerësuar përgjigjen e hershme, nëse ky vlerësim është i nevojshëm, por ndryshimi i terapisë bazuar vetëm mbi PET-CT e ndërmjetme nuk rekomandohet, përveçse kur ka fakte të qarta për progresin e sëmundjes. Rekomandohet që ekzaminimet PET të ndërmjetme dhe pas trajtimit të interpretohen dhe të raportohen në bazë të shkallës 5-pikëshe të Deauville (141) [Tabela iii].

Tabela iii. Shkalla pesë-pikëshe e Deauville për përgjigjen PET në limfomë

1	Pa rritje
2	Rritje \leq mediastinum
3	Rritje $>$ mediastinum por \leq mëlçi
4	Rritje në mënyrë të moderuar më e lartë sesa mëlçia
5	Rritje në mënyrë të theksuar më e lartë sesa mëlçia dhe/ose leziona të reja
X	Zona të reja rritjeje të pa lidhura me limfomën

1.6.3 PET/CT për vlerësimin e përgjigjes së limfomave pas terapisë

Përgjigja ndaj trajtimit shërben si një faktor i rëndësishëm parashikues i masave të tjera të përfitimeve klinike të tilla si mbijetesës pa progres të sëmundjes dhe mbijetesës e përgjithshme.

Përgjigja ndaj trajtimit është gjithashtu e rëndësishme për të udhëhequr vendimet lidhur me vazhdimin ose ndryshimin e terapisë. Deri kohët e fundit, vlerësimi i përgjigjes në LJH-të mbështetej në Kriteret e Ëorkshopit Ndërkombëtar (155), i cili bazohej në vlerësimin morfologjik ku reduktimi i përmasave të tumorit në CT ishte faktori më i rëndësishëm. Por pas përfundimit të trajtimit, skanimet CT shpesh tregojnë masa reziduale, dhe prania e këtyre masave nuk parashikon mirë rezultatin. Në bazë të metodave konvencionale, është shumë e vështirë të vlerësohet nëse këto përfaqësojnë limfoma aktive ose ind fibrotik të cikatricizuar. Studimet kanë demonstruar që PET-FDG-ja e kryer pas trajtimit mund të parashikojë me saktësi të lartë mbijetesën pa progres të sëmundjes dhe të përgjithshme me ose pa masa reziduale në CT.

Prandaj, Projekti Harmonizues Ndërkombëtar zhvilloi rekomandime të reja për kriteret e limfomave malinje agresive, duke përfshirë PET-FDG-në në përkufizimet e përgjigjeve pas trajtimit për limfomat që kanë afinitet për FDG-në (156) dhe superioriteti i kriterëve të përgjigjes bazuar në PET/CT u konfirmua shpejt (157).

1.6.4 Metoda të tjera imazherike përvec PET-FDG dhe CT

❖ Gjurmuesit e rinj PET

Ashtu si kanceret e tjerë, limfoma karakterizohet nga progresi i cikleve qelizore të crregulluara dhe shumica e medikamenteve anti kanceroze janë krijuar për të penguar proliferimin qelizor. Kështu që një gjurmues që mundëson imazherinë e proliferimit qelizor mund të ishte i dobishëm si për karakterizimin fillestar dhe monitorimin e trajtimit të sëmundjes. Marrja e FDG-së korrelohet disi me proliferimin qelizor por ky korrelacion dobësohet nga disa faktorë, përfshirë marrjen e FDG-së në lezionet jo malinje (158).

Nukleozidi [11C]timidinë ishte gjurmuesi i parë PET për adresimin specifik të proliferimit qelizor. Ky gjurmues mund të përcaktojë si shtrirjen e sëmundjes ashtu dhe përgjigjen e hershme ndaj kimioterapisë tek pacientët me LJH agresive (159). Por gjysmë-jeta e shkurtër (20 minuta) dhe metabolizimi i shpejtë ka kufizuar përdorimin klinik të këtij gjurmuesi. Analogu i timidinës 3'-deoxy-3'-[18F]fluorotimidinë (FLT) ka një gjysmë-jetë prej 110 minutash dhe është i stabilizuar in vivo duke ofruar një opsion më të përshtatshëm (160). FLT korrelohet fort me nivelet e proliferimit qelizor dhe është në gjendje të dallojë midis limfomave të stadeve të ulëta dhe të larta.

Nga ana tjetër, metabolizmi aminoacidik i qelizave kanceroze varet nga proceset metabolike që favorizojnë rritjen e tumorit dhe pikërisht këtu bazohet imazheria PET e metabolizmit të aminoacideve me gjurmuesit aminoacidikë L-[metil-11C]metioninë (MET) dhe O-2-[18F]fluoroetil-L-tirozinë (FET) [161].

Një numër gjurmuesish të tjerë janë gjithashtu në studim e sipër.

❖ **Imazheria nëpërmjet Rezonancës Magnetike**

Rezonanca magnetike (MRI) prej kohësh ka qënë metoda imazherike strukturore kryesore për limfomat pediatrike për shkak të reduktimit të ekspozimit ndaj rrezatimit. MRI përdoret tek pacientët adultë për të vlerësuar sëmundjet e sistemit nervor qendror dhe sëmundjes që prekin rajone në kokë dhe qafe (psh, limfomat e qelizave NK/T të tipit nazal). Studimet e fundit kanë treguar që MRI herët gjatë trajtimit mund të identifikojë pacientët që përgjigjen ndaj terapisë përpara se të ndodhë reduktimi i përmasave të tumorit (162).

1.6.5 Përmbledhje lidhur me imazherinë e limfomave jo-hodgkiniane

Bazuar në njohuritë shkencore të deritanishme, PET/CT rekomandohet si metoda kryesore për stadifikimin dhe vlerësimin e përgjigjes pas trajtimit të të gjithë LJM-ve që kanë afinitet për FDG-në (141). Gjithashtu të dhënat mbështesin përdorimin e ekzaminimit PET të ndërmjetëm për monitorimin e trajtimit të LJM-ve agresive të qelizave B në rastet kur ky ekzaminim është i përshtatshëm. CT mbetet metoda e preferuar imazherike për limfomat që nuk kanë afinitet për FDG-në si dhe për rastet të vecanta ku është e nevojshme survejanca imazherike rutinë. Për imazherinë e ndërmjetme dhe pas trajtimit rekomandohet të përdoret shkalla pesë-pikëshe Deauville për interpretimin dhe raportimin e rezultateve të ekzaminimit PET.

1.7 Trajtimi i Limfomave Jo-Hodgkiniane

1.7.1 Trajtimi i limfomës folikulare

Limfoma folikulare (LF) është një LJM relativisht inaktive e cila është e pakurueshme për pjesën dërrmuese të pacientëve. Ajo përgjigjet ndaj disa trajtimeve por sidoqoftë ndjek një model relapsi dhe remisioni të sëmundjes. Opsionet terapeutike tradicionale për pacientët me LF të patrajtuar përfshin observimin për tumoret asimptomatike ose në stad të ulët dhe kimioterapi citotoksike me disa agjentë për tumoret simptomatike ose në stad të lartë. Biologjia është bërë një pjesë integrale e terapisë nëpërmjet agjentëve që targetojnë limfocitet B, përfshirë antitruapat anti-CD20 monoklonale dhe antitruapat anti-CD20 të shënuar radiologjikisht. Përgjigja fillestare ndaj trajtimit është e lartë; sidoqoftë, gjatë trajtimet e mëpasme vihet re një ulje e nivelit të përgjigjes dhe remisionit kurse toksiciteti kumulativ rritet. Zbulimi i agjentëve të rinj, përdorimi i transplanit të qelizave burimore dhe kombinimet e trajtimeve të reja ofrojnë mundësinë për të përmirësuar rezultatet e trajtimit.

1.7.1.1 Barra e tumorit dhe prognoza klinike

Për parashikimin e prognozës së LF-së, sic e kemi përmendur, përdoret Indeksi Prognostik Ndërkombëtar për LF-të (FLIPI) kurse përcaktimi i fillimit të terapisë citotoksite udhëhiqet nga indeksi i quajtur GELF (163).

Kriteret GELF u përcaktuan në fund të viteve '90 me synimin për të dalluar pacientët me barrë të lartë dhe të ulët të tumorit; ky indeks ka pësuar modifikime të vazhdueshme gjatë viteve (164). Kurse kriteret FLIPI u publikuan në 2004 si një pikëzim prognostik për pacientët e diagnostikuar rishtas me LF në stad të avancuar, pastaj për LF në fazën e hershme dhe për relapsin e parë të sëmundjes. Ka edhe një version të FLIPIT që përdoret tek pacientët e trajtuar me rituximab (FLIPI-2) [163]. Pavarësisht këtyre indekseve, nuk ka ndonjë të dhënë që trajtimi i filluar mbi bazën e FLIPI-t të jetë i lidhur me përmirësimin e rezultateve, vecanërisht lidhur me përmirësimin potencial të historisë natyrore të sëmundjes. Megjithatë, një rezultat i pavaforshëm FLIPI (dmth, 3-5) përdoret si një kriter seleksionues në shumë eksperimente klinike për fillimin e terapisë tek pacientët me LF.

1.7.1.2 Mënyrat e trajtimit

❖ Sëmundja në fazë të hershme

Pjesa më e madhe e pacientëve me LF paraqiten me sëmundje në stad të avancuar, por rreth 15% e tyre janë në stadin I në momentin e paraqitjes (165). Kur sëmundja është përhapur jashtë abdomenit dhe pelvisit, rekomandohet radioterapia (RT) për shkak të mbijetesës së gjatë pa sëmundje dhe kurimit të mundshëm. Pacientët që trajtohen me radioterapi kanë nivele më të ulët relapsi krahasuar me ata që nuk i nënshtrohen kësaj procedure. Doza e rekomanduar është rreth 30 Gray (Gy) për sëmundjen jo të përhapur që regredon shpejt dhe 36Gy për sëmundjen e përhapur ose që regredon ngadalë, të ndara në fraksione ditore prej 1.75-2Gy. Terapia e kombinuar gjithashtu rezulton në kontroll të mirë të sëmundjes.

Pavarësisht rezultateve të RT-së, është vënë re që shumica e pacientëve me LF në fazë fillestare observohen apo trajtohen vetëm me rituximab ose kombinim të tij me kimioterapinë, duke i paraprirë potencialit për kurim, edhe tek pacientët e rinj në moshë. Prandaj, pacientët me LF në fazë të hershme duhet të zgjidhen me kujdes vecanërisht kur toksiciteti i RT-së tejkalon përfitimet nga ky trajtim.

❖ Faza e avancuar: barrë e ulët e tumorit

Observo dhe prit

Një mënyrë menaxhimi e pacientëve me LF me tumore me barrë të ulët është observe dhe prit. Kjo nënkupton që trajtimi vonohet deri në zhvillimin e simptomave të limfomës, praninë e citopenive domethënëse dhe/ose nëse ka kompromentimin të organeve jetësore. Në epokën përpara rituximabit, eksperimentet me randomizim që krahasonin kimioterapinë imediate me observimin tek pacientët me LF të avancuar por asimptomatike nuk treguan diferenca në mbijetesën e përgjithshme (166) kurse një tjetër studim raportoi që rreth 50% e pacientëve të

studiuar me LF me barrë të ulët tumori dhe të meanxhuar me “observo dhe prit” nuk kishin filluar trajtimin edhe 5-vjet pas ndjekjes së tyre (167).

Terapia vetëm me Rituximab

Në rastet kur strategjia “observo dhe prit” nuk është e përshtatshme, mund të përdoret agjenti rituximab. Përgjigja ndaj rituximabit tek këta pacientë varion midis 47% dhe 74% (168) me një mbijetesë mediane pa sëmundje rreth 2 vjet pa terapi mbajtëse ose 3 vjet me kombinimin e rituximabit me kimioterapinë. Studimet sugjerojnë që fillimi imediat i rituximabit tek këta pacientë rrit përqindjen e atyre që nuk kanë nevojë për trajtim kimioterapeutik krahasuar me pacientët e menaxhuar me “observo dhe prit” (88% vs. 46%, përkatësisht) por gjithsesi nuk ka ndryshime në mbijetesën e përgjithshme midis të dy modeleve (169). Gjithashtu, përqindje të ngjashme (rreth 80%) të pacientëve ku rituximabi përdoret vetëm për një herë (psh, për 4 javë dhe më pas observohen) dhe të pacientëve me terapi mbajtëse të rituximabit nuk kërkuan trajtim kimioterapeutik pas 3 vjetësh (170). Prandaj, nëse pacientët me LF me tumor me barrë të ulët trajtohen me rituximab, rekomandohet një periudhe terapia 4-javore me rituximab dhe ri-trajtim në kohën kur sëmundje tregon shenja progresi.

❖ Faza e avancuar: barrë e lartë e tumorit

Në këto raste ka disa opsione trajtimi, ku përfshihen kimioterapia me një ose disa agjentë sëbashku me terapinë e antitropave CD20; vetëm terapi me antitropa CD20; antitrupat që lidhen me izotopet radioaktive (radioimunokonjugate); dhe terapia me agjentët e rinj terapeutikë të targetuar të tillë si bortezomib (Velcade, Millenium), lenalidomide (Revlimid, Celgene), dhe idelalisib (Zydelig, Gilead). Transplanti i qelizave burimore hematopojetike autologe ose alogjenike rezervohet vetë për pacientët me sëmundje rekurente ose refraktare, por mund të përdoren edhe më herët gjatë sëmundjes tek pacientet me prognozë të keqe.

Fillimi i terapisë

Trajtimi më i zakonshëm për LF e avancuar të patrajtuar më parë dhe me barrë të lartë të tumorit përfshin imunoterapinë sëbashku me rituximabin dhe kimioterapinë (171). Kombinimet e kimioterapisë me rituximabin tregojnë se janë superiore lidhur me mbijetesën pa sëmundje krahasuar me vetëm kimioterapinë.

Bendamustine plus rituximab (BR) dhe R-CHOP (Rituximab dhe kimioterapi për limfomën) përbëjnë trajtimet e vijës së parë, duke u kthyer në regjimet standard në Amerikën e Veriut dhe Europë. BR është mjaft efektiv në limfomat qelizore Mantle dhe ato inaktive duke arritur remision komplet në 50% dhe 60% të rasteve, përkatësisht (172). BR mund të përdoret si linjë e parë trajtimi në LF për shkak të rritjes së mbijetesës pa sëmundje dhe toksicitetit më të ulët. Por R-CHOP mund të preferohet në vend të BR dhe R-CVP tek pacientët me histologji agresive, përfshirë ata me stad 3B të sëmundjes.

Terapia mbajtëse

Duke qënë se LF-të janë sëmundje të pashërueshme janë bërë përpjekje që të përmirësohet mbijetesja e përgjithshme dhe mbijetesja pa sëmundje duke përdorur agjentë të ndryshëm si interferon, chlorambucil dhe kimioterapi me disa agjentë por këto rezultuan në toksicitet të papranueshëm. Por pas futjes së antitropave anti-CD20 në praktikën klinike u rritën shanset për përfitime nga terapia mbajtëse që pason trajtimin fillestar tek pacientët e diagnostikuar rishtas me LF.

Terapia mbajtëse me rituximab rezulton të rrisë mbijetesën pa sëmundje por jo atë të përgjithshme (168). Sot rekomandohet përdorimi i rituximabit si terapi mbajtëse tek pacientët me LJM folikulare të qelizave B CD-20 pozitive të cilët përgjigjen ndaj kimioterapisë në kombinim me rituximabin.

❖ Radioimunoterapia

Radioimunkonjugatet anti-CD20 shpërndajnë rrezatim jonizues që targeton qelizat tumorale dhe fqinjet e tyre. Këto janë relativisht të lehta për t'u administruar, të sigurta dhe efektive në LF-të refraktare apo që bëjnë relaps (172). Radioimunoterapia është futur në linjën e parë të trajtimit edhe për pacientët me limfomë inaktive të patrajtuar.

❖ Limfoma folikulare refraktare ose që bën relaps

Shumica e pacientëve me LF do të zhvillojnë sëmundje progresive pas fillimit të përgjigjes së qëndrueshme ndaj imunokimioterapisë. Pacientët me LF rekurente asimptomatike nuk kanë nevojë për trajtim imediat, por për monitorim të kujdesshëm të zhvillimit të sëmundjes simptomatike. Trajtimi i sëmundjes relapsuese varet nga disa faktorë, përfshirë kohëzgjatjen e remisjonit të mëparshëm, lloji dhe sasia e terapisë së mëparshme, barra aktuale e tumorit, mosha e pacientit dhe sëmundjet shoqëruese. Opsionet e trajtimit përfshijnë vetëm imunoterapinë, imunoterapi të kombinuar me kimioterapi, vetëm kimioterapi, ose radioimunoterapi. Në disa pacientë mund të konsiderohet dhe transplantimi i qelizave burimore.

❖ Agjentët e rinj terapeutikë

Janë zbuluar agjentë të rinj terapeutikë për limfomat, përfshirë antitropat monoklonalë anti-CD20 si për shembull Obinutuzumab (Gazyva, Genentech), Veltuzumab (Immunomedics) , Ofatumumab (Azerra, GlaxoSmithKline), etj. (173). Ndërkohë, antitropa të tjerë monoklonalë anti-CD74 të tillë si Milatuzumab (Immunomedics) është në studim e sipër.

Ndërkohë po studiohen me intensitet konjugatet e medikamenteve bazuar në antitropa, inhibitorët e PI3K-së (fosfatidilinozitol-3-kinazë) [174], inhibitorët proteazomikë dhe agjentët imunomodulatorë në luftën kundër limfomave.

1.7.2 Trajtimi i limfomës difuze të qelizave B të mëdha (DLBCL)

Limfoma DLBCL është forma më e shpeshtë e LJM-ve duke përbërë, në varësi të zonës gjeografike, 30-60% të të gjithë LJM-ve, me një incidencë prej 3-4 rastesh për 100 000 banorë në vit (175). DLBCL zakonisht është agresive dhe karakterizohet nga tumore që rriten

shpejt në nyjat limfatike, splen, mëlci, palcën e kockave dhe organe të tjera, sic e kemi përmendur më herët në këtë punim shkencor.

1.7.2.1 Stadifikimi dhe vlerësimi i rrezikut

Stadifikimi kërkon numërimin e gjakut komplet, analizat kimike të gjakut përfshirë laktat dehidrogjenazën dhe mikroglobulinën β_2 , depistim për HIV dhe HBV dhe HV kurse imaxheria përfshin CT të qafës, kraharorit, abdomenit dhe pelvisit; rekomandohet PET për stadifikimin dhe vlerësimin e përgjigjes pas trajtimit. Bazuar në këto rezultate, pacientët klasifikohen në stade I-IV sipas sistemit Ann-Arbor. Përcaktimi i grupit të rrezikut (i ulët, i ulët-mesatar, i lartë-mesatar dhe i lartë) bëhet në bazë të indeksit IPI.

1.7.2.2 Trajtimi

Strategjitë e trajtimit bazohen në rezultatet e indeksit IPI. Tek pacientët me barrë të lartë të tumorit, rekomandohet e ashtuquajtura trajtim paraprak me prednizon (100 mg/d për disa ditë deri një javë) në mënyrë që të parandalohet sindroma litike e tumorit dhe të përmirësohet efekti i ciklit të parë të trajtimit (176).

❖ **Pacientët e rinj në moshë me rrezik të ulët (IPI=0) pa sëmundje të përhapur**

Për këta pacientë trajtimi standard përfshin gjashtë cikle kimioterapie me ciklofosamid, doxorubicin, vinkristin dhe prednizon të kombinuar me gjashtë doza rituximabi cdo 21 ditë (177). Ky regjim arrin rezultate kaq të larta (mbijetesa pa progres të sëmundjes në 6-vjet: 93% dhe mbijetesa e përgjithshme në 6-vjet: 100%) [178] saqë nuk ka vend për radioterapi shtesë ose ndonjë intensifikim tjetër të trajtimit. Studime të tjera kanë hetuar regjime të tilla si 3 cikle CHOP-21 në kombinim me 4 aplikime të rituximabit ndjekur nga radioterapia (179) por kjo kimioimunoterapi e shkurtër është e pamjaftueshme për të çrrënjësuar klonin malinj.

❖ **Pacientët e rinj në moshë me rrezik të ulët (IPI=0) me sëmundje të përhapur dhe rrezik të ulët-mesatar (IPI=1)**

Për këta pacientë, fakti që sëmundja është e përhapur është një faktor i pavaforshëm. Trajtimi për këtë popullatë konsistion në kimioterapi pasuar nga transplant i qelizave burimore autologe, pavarësisht toxicitetit të njohur akut dhe afatgjatë. Për të përmirësuar rezultatet e trajtimit në këtë nën-grup, është tentuar të përdoret regjimi R-ACVBP-14 (variant i cili përfshin konsolidimin me doza të larta metotreksati, ifosfamidi, dhe doza të larta citarabine) duke patur rezultate më të mira sesa regjimi R-CHOP-21 (180) por R-ACVBP-14 rezultoi shumë më toksik sesa R-CHOP-21. Janë studiuar edhe regjime të tilla si 6 x R-CHOP-21 dhe 6 x R-CHOP-14 plus radioterapi ku kjo e fundit rezulton më superiore (177) prandaj rekomandohet ose regjimi R-ACVBP-14 ose 6 cikle R-CHOP-21 plus radioterapi të sëmundjes në këtë nëngrup pacientësh të rinj në moshë të prekur nga DLCBL.

❖ **Limfoma e qelizave B primare mediastinale (PMBCL)**

Pjesa më e madhe e pacientëve me PMBCL bëjnë pjesë në nëngrupin e pacientëve të rinj në moshë me një faktor rreziku IPI dhe/ose sëmundje të përhapur. Këta pacientë mund të trajtohen me regjimet R-CHOP-21 ose R-CHOP14 plus radioterapi. Kurse trajtimi infuzional

EPOCH-R (etoposide, prednizon, oncovin, doksorubicin hidroklorid plus rituximab) me doza të larta pa radioterapi arriti një mbijetesë 5-vjecare pa sëmundje 93% dhe mbijetesë të përgjithshme 5-vjecare 97% (181).

❖ **Pacientët e rinj në moshë me rrezik të lartë-mesatar (IPI \geq 2)**

Për këta pacientë nuk ka ndonjë standard trajtimi për të cilin të gjithë bien dakort, por rezultatet e arritura nga regjimet 8 x R-CHOEP-14 kanë përfitimet më të larta për këtë popullatë pacientësh (182). Regjimet R-CHOEP-14 duket se janë superiore ndaj regjimit R-CHOP-14.

Për pacientët me indeksin IPI=3, toksiciteti i R-CHOEP-14 lë vend për agjentë shtesë. Duke qënë se këta pacientë përbëjnë rreth 15% të të gjithë pacientëve në moshë të re, duhet të bëhen përpjekje ndërkombëtare për të vlerësuar konceptet e reja të trajtimit brenda një kohe të arsyeshme.

❖ **Pacientët e moshës 60-80 vjec**

Për këta pacientë, tetë cikle të kimioterapisë së kombinuar R-CHOP-21 është standardi i përdorur gjerësisht. Gjashtë cikle R-CHOP-14 plus dy administrime të rituximabit ose tetë cikle të R-CHOP-14 nuk rezultuan më superiorë ndaj regjimit 8 x R-CHOP-21 (183). Lidhur me toksicitetin, nuk ka ndonjë diferencë klinike midis regjimeve R-CHOP-14 dhe R-CHOP-21; për këtë arsye, udhëzuesit e fundit rekomandojnë regjimin 8 x R-CHOP-21 ose 6 x R-CHOP-14 plus 2R për pacientët me DLBCL të moshës 61-80 vjec. Duhet theksuar se nuk ka të dhëna shkencore nga studime prospektive lidhur me regjimin 6 x R-CHOP-21 tek pacientët e moshuar, dhe në mungesë të këtyre, nuk rekomandohet përdorimi i këtij regjimi tek të moshuarit me DLBCL jo në kuadër të eksperimenteve klinike. Nga ana tjetër, R-CHOP-14 ka avantazhin e një kohe më të shkurtër terapie (10 javë krahasuar me 21 javë të 8 x R-CHOP-21) dhe doza më të vogla doksorubicine dhe agjentëve të tjerë citotoksikë, dhe prandaj është terapia standard për pacientët e moshuar në shumë vende të botës.

Rekomandohet edhe radioterapia në rastet e sëmundjes së përhapur tek pacientët e moshuar me DLBCL (184). Radioterapia rekomandohet edhe në rast të prekjes së kockave në DLBCL, pasi rituximabi nuk përmirëson rezultatet tek pacientët ku është prekur skeleti (185).

❖ **Pacientët e moshës >80 vjec**

Incidenca dhe ashpërsia e crregullimeve patologjike dhe sëmundjeve shoqëruese rriten me moshën; lidhja e sëmundjeve shoqëruese me mbijetesën, ku sëmundjet shoqëruese janë faktor i pavarur prognostk për mbijetesën, është faktuar në mënyrë shkencore. Sëmundjet shoqëruese dhe përdorimi i shumë agjentëve terapeuticë mund të komprometojë, për këtë arsye, më tej tolerancën ndaj trajtimit të limfomave tek pacientët shumë të moshuar. Prandaj, është i nevojshëm vlerësimi geriatrik përpara vendosjes së regjimit të trajtimit. Për vlerësimin geriatrik ekzistojnë instrumente të ndryshme, përkrahimi i të cilave del përtej qëllimit të këtij punimi shkencor.

Sidoqoftë, ka pak të dhëna lidhur me trajtimin e pacientëve shumë të moshuar që vuajnë nga DLBCL-ja. Zakonisht trajtimi R-CHOP me dozë të plotë mund të jepet vetëm tek pacientë të caktuar të kësaj moshe. Kombinimi i rituximabit me CHOP me dozë të reduktuar (R-miniCHOP) ka arritur rezultate inkurajuese tek kjo popullatë (186). Fakti që mielotoksiciteti dhe vdekjet, vecanërisht pas ciklit të parë, janë të konsiderueshme pavarësisht redukimit të dozës tek regjimi R-miniCHOP, thekson rëndësinë e masave mbështetëse të përshtatshme për këtë popullatë, përfshirë pikë së pari trajtimin paraprak me prednizon oral dhe profilaksi anti-infeksionze përfshirë aciklovirin dhe cotrimoxazole (Pfreundschuh M, Zeynalova S, Poeschel V et al (2008) Improved outcome of elderly patients with poor-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after dose-dense Rituximab: results of the DENSE-R-CHOP-14 trial of the German high-grade non-hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). Ann Oncol 19:iv99).

Nëse pacientët kanë probleme kardiake mund të zëvendësohet doksirubicina me gemcitabinën ose mund të jepete kombinimi rituximab plus gemcitabinë dhe oksaliplatin (R-GemOx) që tolerohet mirë nga këta pacientë, skemë kjo fillimisht e krijuar për pacientët e moshuar me DLCBL që bën relaps (187).

1.7.3 Trajtimi i leucemisë limfocitike kronike dhe limfomës limfocitike të vogël

Leucemia limfocitike kronike (CLL) karakterizohet nga akumulimi i qelizave B klonale mature në gjak, palcën e kockave dhe organet limfoide. Diagnoza kërkon të paktën 5×10^9 qeliza B klonale/L me karakteristika të caktura imunofenotipike. Limfoma limfocitike e vogël (SLL) është biologjikisht ekuivalente me CLL-në përvec shpërndarjes preferenciale të limfociteve malinje në organet limfoide sesa në gjak. CLL-ja ka dekurs klinik që varion mjaft. Megjithëse mbijetesja e përgjithshme mediane është rreth 11 vjet, kjo mund të shkurtohet tek pacientët me faktorë rreziku. Pavarësisht heterogjenitetit, udhëzimet për trajtimin janë xhenerike dhe drejtohen kryesisht nga prania e sëmundjes aktive ose simptomatike dhe gjendes së pacientit.

1.7.3.1 Trajtimi i vijës së parë

❖ Kimioterapia standarde

Trajtimi i CLL-së zakonisht rezervohet tek pacientët me sëmundje aktive ose simptoma konstitucionale që përmbushin kriteret specifike të trajtimit. Për shumë vite trajtimi kryesor ka qënë përdorimi i analogëve të purinës, fludarabina dhe kombinimet e saj. Studime të ndryshme sugjeroi që terapia fillestare me fludarabinë, krahasuar me klorambucilin, përmirësonte nivelin e përgjigjes së përgjithshme nga 37% në 63% (188). Përitimet nga fludarabina duket se janë përqëndrohen tek pacientët e rinj në moshë, pasi studimet tek perosonat me moshë mesatare 70 vjec tregojnë se, krahasuar me klorambucilin, fludarabina përmirëson nivelin e përgjigjes por nuk ndryshoi mbijetesën e përgjithshme dhe atë pa sëmundje, madje pacientët e trajtuar me klorambucil kishin një mbijetesë të përgjithshme

prej 64 muajsh krahasuar me 46 muaj mbijetesë pas fludarabinës (diferencë jo domethënëse nga ana statistikore) (189).

Për pacientët më të rinj në moshë dhe në gjendje të mirë fizike, regjimet e kombinuara me bazë fludarabinën kanë cuar në standarde të reja të trajtimit të CLL-së. Shtimi i ciklofosfamidit, përkrah fludarabinës, rrit nivelin e përgjigjes nga 5% në 20% dhe mbijetesën pa sëmundje me 20-40 muaj, pa ndryshime në mbijetesën e përgjithshme. Terapia vetëm me rituximab ka vetëm efekt të moderuar kundër CLL-së, por mund rituximabi mund të kombinohet me fludarabinën, me ose pa ciklofosfamid (190). Kombinimi i fludarabinës me rituximabin dhe ciklofosfamidin (FCR) përmirëson nivelin e mbijetesës së përgjithshme 3-vjecare nga 83% në 87%, nivelin e përgjigjës nga 80% në 90% dhe mbijetesën pa sëmundje me rreth 20 muaj më shumë (190).

❖ **Alternativat për pacientët e moshuar**

Bendamustina e kombinuar me rituximabin (BR) mund të tolerohet mirë nga pacientët e moshuar me sëmundje shoqëruese, duke përmirësuar nivelin e përgjigjes, nivelin e remisioinit të plotë, mbijetesën pa sëmundje dhe atë të përgjithshme. Studimet që kanë krahasuar regjimin FCR me regjimin BR tek pacientët nën 65 vjec konkludojnë që FCR-ja është superiore ndaj BR-së lidhur me nivelin e remisioinit të plotë dhe mbijetesës pa sëmundje (191). Megjithatë, këto përfitime u neutralizuan nga rritja e rrezikut të neutropenisë së rëndë dhe infeksioneve.

Kombinimi i klorambucilit me obinutuzumab (antitrop monoklonal anti-CD20) mund të përmirësojë përgjigjen dhe mbijetesën (192).

1.7.3.2 CLL refraktare/që bën relaps

Opsionet për trajtimin e CLL-ve refraktare apo që bëjnë relaps po rriten edhe pse ende nuk ka një trajtim standard. Për këta pacientë mund të jenë të dobishëm agjentët e rinj, të cilët përshkruhen shkurtimisht në vijim.

❖ **Kimioimunoterapia**

Regjimi FCR arrin një nivel përgjigje prej 74% dhe remisioin të plotë në 30% të rasteve, e vënë re tek pacientët e trajtuar më parë me fludarabinë ose rituximab por jo tek ata të trajtuar me një agjent alkilant (193).

❖ **Antitropat monoklonalë**

Afërsisht gjysma e këtyre pacientëve përgjigjen ndaj ofatumumab-it përfshirë pacientët e trajtuar më parë me rituximab. Gjithashtu, është studiuar edhe alemtuzumab-i, një antitrop monoklonal i humanizuar kundër CD52 duke dhënë rezultate inkurajuese (194). Agjentë të tjerë janë në studim e sipër.

❖ **Inhibitorët e kinazës**

Ibrutinib, një inhibitor i tirozinë kinazës Bruton, është aprovuar së fundmi për të trajtuar CLL-në, duke rezultuar në nivel përgjigjeje 71%, mbijetesë pa sëmundje 74% dhe mbijetesë të përgjithshme prej 83% pas 26 muajsh si dhe rrezik më të ulët të toksiciteti hematologjik dhe infeksioneve krahasuar me regjimet konvencionale (195).

Inhibitorë të tjerë kinazash të tillë si idelalisib gjithashtu shoqërohet me përmirësim të parametrave të CLL-së tek pacientët e prekur dhe të tjerë inhibitorë janë në studim e sipër.

❖ **Lenalidomidi**

Lenalidomidi, një agjent imunomodulues, rezultoi në një nivel përgjigjeje midis 32-47%, që arrin deri në 66% nëse kombinohet me rituximabin, duke u shoqëruar me një mbijetesë të përgjithshme 3-vjecare prej 71% (196). Ky agjent mund të shkaktojë nutropeni të gradës 3 ose më lart në rreth 70% të pacientëve dhe shoqërohet me sindromën e clirimit të citokinave dhe përdorimi i lenalidomidit mund të rrisë nivelin e vdekshmërisë tek pacientët ku aplikohet, duke e bërë përdorimin e tij të debatueshëm.

❖ **Terapia qelizore**

Transplantimi i qelizave burimore hematopojetike alogjene përfaqëson një mundësi për kurimin e pacientëve me CLL me rrezik të lartë, duke cuar në remisione të qëndrueshme por me një rrezik vdekshmërie prej 38-46% (197). Terapi të tjera qelizore, duke përfshirë qelizat T të modifikuara gjenetiksht, janë në studim e sipër.

1.7.4 Trajtimi i limfomave të qelizave T periferike

Limfomat e qelizave T ndahen në dy grupe të mëdha: ato që e marrin origjinën nga qelizat T prekusore dhe ato që e marrin origjinën nga qelizat T mature. Këto të fundit njihen me termin limfomat e qelizave T periferike (PTCL), janë më të rralla sesa LJM-të e qelizave B dhe përbëjnë rreth 10-15% të të gjithë LJM-ve në vendet Perëndimore. Prognoza e PTCL-ve mbetet e pafavorshme për shkak të niveleve të ulëta të përgjigjes ndaj terapisë së vijës së parë. Edhe pse PTCL-të kanë prognozë jo të favorshme, rezultatet variojnë sipas nëntipit të sëmundjes. Trajtimi standard konsiston në fillimin e kimioterapisë së kombinuar me bazë antraciklinën, por, me përjashtim të limfomës së qelizave të mëdha anaplastike ALK-pozitive me rrezik të ulët, nivelet e relapsit janë të mëdha. Prandaj zakonisht rekomandohet konsolidimi nëpërmjet transplantit të qelizave burimore tek pacientët me nëntipe agresive të sëmundjes. Së fundmi, po përdoren disa agjentë të rinj të tillë si palatreksati, inhibitorët histon-deacetilazës, imunotoksinat, inhibitorët proteazomikë, inhibitorët e aurora kinazës dhe antitruapat monoklonalë anti-CD30 për trajtimin e PTCL-ve.

1.7.4.1 Terapia e vijës së parë për PTCL-të agresive

Pavarësisht përparimeve në ndricimin e biologjisë së PTCL-ve, trajtimet standarde të vijës së parë ose regjimet fillestare të kimioterapisë për këto crregullime ndjekin mënyrat e trajtimit të neoplazmave të qelizave B. Ciklofosfamidi, doksorubicina, vincristina (onkovina) dhe

prednizoni (CHOP), vazhdojnë të përbëjnë shtyllën kurrizore të kimioterapisë për neoplazmat agresive të qelizave B.

Tek pacientët me PTCL të trajtuar me CHOP, u arrit remisioni i plotë në 57% të rasteve mbijetesë e përgjithshme 5-vjecare ishte 29% kurse mbijetesë pa sëmundje 18% (198). Në përgjithësi rezultatet e CHOP-it janë më të disfavourshme tek pacientët me PTCL sesa tek ata me limfoma agresive të qelizave B, më përjashtim të ALK+ ALCL-së. Për të rritur efektivitetin e CHOP tek pacientët me PTCL, janë bërë përpjekje për të shtuar në këtë regjim etoposide-n (CHOEP), me rezultate inkurajuese: trajtimi CHOEP rezultoi në nivele më të larta të mbijetesës së përgjithshme dhe asaj pa sëmundje krahasuar me trajtimin CHOP, me variacione të dukshme midis katër nëntipeve kryesore të PTCL-së (199). Pacientët me IPI>1 patën rezultate më të disfavourshme. Duket se shtimi i etoposide-s përmirëson pasojat në pacientët PTCL me moshë të re por i përkeqëson ato tek pacientët >60 vjec. Regjimet e tjera më intensive (shtimi i doksorubicinës, bleomicinës, vinblastinës, dakarbazinës, ifosfamidit, gemcitabinës, etj.) për të arritur rezultate më të mira sesa CHOP/CHOEP nuk kanë patur shumë sukses (200).

Tek pacientët me PTCL CD52 shprehet në rreth 40% të rasteve, prandaj janë bërë përpjekje për të përdorur antitruapat monoclonale anti-CD52 (alemtuzumab) si një mënyrë trajtimi krahas CHOP-së, duke arritur remision të plotë në 60%-71% të rasteve, por u vunë re infeksione serioze përfshirë nutropeninë febrile, riaktivizimin e virusit CMV, aspergilozë pulmonare dhe sepsis stafilokoksik (201). Sidoqoftë, agjenti anti-CD52 është në studim e sipër.

Bortezomib, një inhibitor proteazomik, ka aktivitet në PTCL që bën relaps. Përdorimi i tij (i kombinuar me CHOP) con në një nivel përgjigjeje 62-76%, mbijetesë të përgjithshme 3-vjecare prej rreth 50% dhe mbijetesë pa sëmundje rreth 35%, duke qënë të ngjashme me rezultatet e regjimit vetëm me CHOP (202).

1.7.4.2 Roli i transplantit në terapinë e vijës së parë

Kimioterapia me doza të larta me shpëtimin/ruajtjen e qelizave burimore autologe (HDT/ASCR) është studiuar si një alternativë terapeutike në sëmundjen PTCL në kontekstin e rezultateve të dobëta të kimioterapisë së vijës së parë, vecanërisht në nëntipin ALK+ ALCL të sëmundjes. Por nuk ka studime prospektive me randomizim për të krahasuar kimioterapinë me kimioterapi të ndjekur nga HDT/ASCR, por të dhënat nga studimet rast-kontroll sugjerojnë për superioritet të HDT/ASCR, por ka një sërë faktorësh konfundues që e vështirësojnë krahasimin (203). Një tjetër studim midis pacientëve me PTCL të verifikuar nëpërmjet biopsisë që i'u nënshtruan gjashtë cikleve CHOEP dy herë në javë pasuar nga HDT/ASCR tek pacientët që u përgjigjën ndaj trajtimit rezultoi në mbijetesë të përgjithshme dhe pa sëmundje në 51% dhe 44%, përkatësisht. Shumica e pacientëve kishin sëmundje të avancuar dhe rreth tre të katërtat indeks IPI ≥ 2 (204).

Efektiviteti i HDT/ASCR mbetet për t'u verifikuar nëpërmjet studimeve prospektive me randomizim në të ardhmen.

Edhe përsa i përket transplanteve alogjenike nuk ka të dhëna nga studime prospektive me randomizim lidhur me efektivitetin e tyre. Sidoqoftë, transplantit alogjenik rekomandohet zakonisht në kontekstin e sëmundjes që bën relaps por mund të jetë një alternative edhe në remisionin e parë të sëmundjes tek pacientët me rrezik të lartë (205).

1.7.4.3 Trajtimi i sëmundjes refraktare/që bën relaps

Tradicionalisht, PTCL refraktare ose që bën relaps është trajtuar me regjime kimioterapie të vijës së dytë të ndjekura shpesh nga transplanti autolog ose alogjen. Por zhvillimet e fundit të terapive specifike ndaj limfomave të qelizave T po e ndryshon shpejt këtë paradigmë.

Edhe në këtë rast nuk ka studime të mëdha prospektive me randomizim për të vlerësuar rolin e transplantit në sëmundje refraktare apo që bën relaps, kështu që të dhënat bazohen në studime retrospektive. Alotransplanti tek pacientët me PTCL, të trajtuar paraprakisht me dy vija të terapisë, mund të rezultojë në mbijetesë pa smëundje dhe të përgjithshme prej 53% dhe 57%, përkatësisht (206) por vdekshmëria e lidhur me transplantin arrin në 20% pas 100 ditëve dhe 34% pas 5 vjetësh, duke përbërë një shqetësim serioz.

Në mungesë të të dhënave nga eksperimentet me agjentë të rinj, kimioterapia e ndjekur nga transplantit mbetet alternativa e rekomanduar për pacientët që janë të përshtatshëm për këtë regjim trajtimi.

1.7.4.3 Terapitë (jo-transplantuese) për sëmundjen refraktare/që bën relaps

Transplanti mund të mos jetë gjithnjë një opsion për PTCL-në refraktare/që bën relaps për shkak të pranisë së sëmundjeve shoqëruese ose pamundësisë për të gjetur dhurues, dhe edhe kur kjo është e mundur, procedura nuk ka rezultate robuste. Ka nevojë për zhvillimin e terapive që targetojnë direkt neoplazmat e qelizave T, dhe në këtë drejtim është bërë mjaft progres vitet e fundit.

❖ Kimioterapia

Midis agjentëve kimioterapeutikë të studiuar në kushtet e sëmundjes relapsuese, gemcitabina nukleozid analoge duket premtuese duke rezultuar në remision komplet në 25% të rasteve të studiuara ose nivel përgjigje 25% dhe mbijetesë të përgjithshme mesatare prej 14 muajsh tek pacientët e moshuar (207). Të tjerë agjentë premtues janë bendamustina dhe fordezina (208).

❖ Terapia që targeton antittrupat

Në këtë drejtim janë studiuar disa antitrupa monoklonalë anti-CD30 të tillë si brentuximab vedotin; kombinimi i terapisë standarde të vijës së parë (CHOP) me brentuximab vedotin mund të jetë një skemë e sigurt dhe është në studim e sipër kurse përdorimi i këtyre antitrupave në pacientët e moshuar me limfomë ALCL relapsuese CD30-pozitive tregoi një nivel përgjigje 100% dhe toksicitet të tolerueshëm (209).

Agjentë të tjerë në studim e sipër janë denileukin diftitox, analogët e folateve të tillë si pralatreksati, inhibitorët e histon-deacetilazës dhe inhibitorët e aurora kinazës.

1.8 Situata lidhur me faktorët që influencojnë në përgjigjen dhe rezultatet e mjekimit në Limfomat Malinje Jo Hodgkiniane në Shqipëri

Në vendin tonë të dhënat lidhur me faktorët që influencojnë në përgjigjen dhe rezultatet e mjekimit në limfomat malinje jo-Hodgkiniane nuk janë të disponueshme. Në këtë kontekst, qëllimi i këtij studimi ishte vlerësimi i faktorëve që influencojnë në përgjigjen dhe rezultatet e mjekimit në limfomat malinje jo-Hodgkiniane në mënyrë që të hidhet dritë mbi këtë çështje pak të studiuar në vendin tonë dhe të informohen profesionistët e fushës lidhur me faktorët që ndikojnë në prognozën dhe mbijetesën e këtyre pacientëve.

II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

2.1 Qëllimi i studimit

Qëllimi i këtij studimi është të vlerësojë faktorët që influencojnë në përgjigjen dhe rezultatet e mjekimit në limfomat malinje jo-Hodgkiniane në mënyrë që të hidhet dritë mbi këtë çështje pak të studiuar në vendin tonë dhe të informohen profesionistët e fushës lidhur me faktorët që ndikojnë në prognozën dhe mbijetesën e këtyre pacientëve.

2.2 Objektivat e përgjithshëm i studimit

- Të përcaktohen faktorët e lidhur me përgjigjen ndaj mjekimit tek pacientët me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016;
- Të përcaktohen faktorët e lidhur me rezultatet e mjekimit dhe mbijetesën pas fillimit të mjekimit tek pacientët me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016;
- Të përcaktohet rreziku për të vdekur nga limfoma malinje jo-Hodgkiniane tek pacientët e prekur nga kjo sëmundje dhe të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” gjatë periudhës 2012-2016.

2.3 Objektivat specifike të studimit

Objektivat specifike të këtij studimi janë si vijon:

- Të përshkruhen faktorët demografikë bazë (gjinia dhe mosha) tek pacientët me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e

Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016;

- Të përshkruhet lloji histologjik i limfomës, grada dhe stadi i saj tek pacientët me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016;
- Të përcaktohet dhe përshkruhet shpërndarja e status-performancës së pacientëve me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016;
- Të përcaktohen përmasat e tumorit më të madh, përmasat e lienit, niveli i LDH-së dhe albuminës tek pacientët me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016;
- Te përshkruhet shpërndarja e pacientëve me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016 sipas statusit të indeksit IPI në momentin e diagnozës;
- Të përshkruhet shpërndarja e pacientëve me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016 sipas pranisë së simptomave B, statusit të prekjës ektranodale dhe prekjës së organeve specifike të tilla si: hepari, pulmoni, limfonodulat, palca e kockave dhe sistemi nervor qendror (SNQ);
- Të përcaktohet prania e sëmundjeve shoqëruese tek pacientët me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016;
- Të përshkruhet shpërndarja pacientëve me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2012-2016 sipas skemave të mjekimit të përdorura;

- Të krahasohen përmasat e tumorit më të madh, përmasat e lienit, niveli i LDH-së dhe niveli i albuminës 3 muaj pas trajtimit (momenti T1) me vlerat përkatëse në momentin e diagnozës (momenti T0);
- Të krahasohet niveli i status-performancës 3 muaj pas trajtimit (momenti T1) me vlerat përkatëse në momentin e diagnozës (momenti T0);
- Të krahasohet statusi i përfshirjes ekstranodale dhe pranisë së simptomave B 3 muaj pas trajtimit (momenti T1) me vlerat përkatëse në momentin e diagnozës (momenti T0);
- Të krahasohet statusi i prekjes së heparit, limfonodulave, pulmonit dhe palcës së kockave 3 muaj pas trajtimit (momenti T1) me vlerat përkatëse në momentin e diagnozës (momenti T0);
- Të krahasohen përmasat e tumorit më të madh, përmasat e lienit, niveli i LDH-së dhe niveli i albuminës 6 muaj pas trajtimit (momenti T2) me vlerat përkatëse në momentin e diagnozës (momenti T0);
- Të krahasohet niveli i status-performancës 6 muaj pas trajtimit (momenti T2) me vlerat përkatëse në momentin e diagnozës (momenti T0);
- Të krahasohet statusi i përfshirjes ekstranodale dhe pranisë së simptomave B 6 muaj pas trajtimit (momenti T2) me vlerat përkatëse në momentin e diagnozës (momenti T0);
- Të krahasohet statusi i prekjes së heparit, limfonodulave, pulmonit dhe palcës së kockave 6 muaj pas trajtimit (momenti T2) me vlerat përkatëse në momentin e diagnozës (momenti T0);
- Të përshkruhet shpërndarja e subjekteve në studim sipas statusit jetësor (gjallë/vdekur) gjatë gjithë periudhës së studimit dhe sipas pikave kohore të kontrollit (T0, T1, T2, T3, T4);
- Të përcaktohet mbijetesat e përgjithshme tek pacientët me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2011-2016;
- Të përcaktohet mbijetesat e përgjithshme (T4-T0) tek pacientët me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të

ndjekur gjatë periudhës 2012-2016 sipas këtyre parametrave të matur në momentin e diagnozës (T0): gjinisë dhe moshës së subjekteve në studim, gradës së limfomës, stadi të limfomës, nivelit të status-performancës, statusit të prekjes ekstranodale, statusit të pranisë së simptomave B, indeksit IPI, statusit të pranisë së sëmundjeve shoqëruese, statusit të prekjes së heparit, pulmonit, palcës së kockave dhe limfonodulave, nivelit të LDH, përmasave të tumorit më të madh dhe përmasave të lienit;

- Të përcaktohet rreziku i përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma malinje jo-Hodgkiniane tek pacientët me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të trajtuar për këtë patologji në Shërbimin e Hematologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” dhe të ndjekur gjatë periudhës 2011-2016 sipas këtyre parametrave të matur në momentin e diagnozës (T0): gjinisë dhe moshës së subjekteve në studim, gradës së limfomës, stadi të limfomës, nivelit të status-performancës, statusit të prekjes ekstranodale, statusit të pranisë së simptomave B, indeksit IPI, statusit të pranisë së sëmundjeve shoqëruese, statusit të prekjes së heparit, pulmonit, palcës së kockave dhe limfonodulave, nivelit të LDH, përmasave të tumorit më të madh dhe përmasave të lienit.

2.4 Hipotezat e studimit

Hipotezat e zeros së studimit aktual renditen në vijim:

1. Nuk ka lidhje midis përmasave të tumorit më të madh dhe përmasave të lienit në momentin e diagnozës me përmasat përkatëse pas mjekimit (3 muaj dhe 6 pas mjekimit);
2. Nuk ka lidhje midis nivelit të LDH-së dhe nivelit të albuminës në momentin e diagnozës me nivelet përkatëse pas mjekimit (3 muaj dhe 6 muaj pas mjekimit);
3. Nuk ka lidhje midis nivelit të status-performancës në momentin e diagnozës me nivelet përkatëse pas mjekimit (3 muaj dhe 6 muaj pas mjekimit);
4. Nuk ka lidhje midis statusit të pranisë së simptomave B në momentin e diagnozës me statusin përkatës të tyre pas mjekimit (3 muaj dhe 6 muaj pas mjekimit);
5. Nuk ka lidhje midis statusit të përfshirjes ekstranodale dhe organeve specifike (heparit, pulmonit, limfonodulave, palcës së kockave) në momentin e diagnozës me statuset përkatëse pas mjekimit (3 muaj dhe 6 muaj pas mjekimit);

6. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe gjinisë së tyre (T0);
7. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe moshës së tyre në momentin e diagnozës (T0);
8. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe gradës së limfomës në momentin e diagnozës (T0);
9. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe nivelit të status performancës në momentin e diagnozës (T0);
10. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe stadi të limfomës në momentin e diagnozës (T0);
11. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe prekjes ekstranodale nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0);
12. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe pranisë së simptomave B në momentin e diagnozës (T0);
13. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe statusit të indeksit IPI në momentin e diagnozës (T0);
14. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe pranisë së sëmundjeve shoqëruese në momentin e diagnozës (T0);
15. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe prekjes së heparit nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0);
16. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe prekjes së pulmonit nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0);
17. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe prekjes së limfonodulave nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0);
18. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe prekjes së palcës së kockave nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0);
19. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe nivelit të LDH-së në momentin e diagnozës (T0);

20. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe përmasave të tumorit më të madh në momentin e diagnozës (T0);
21. Nuk ka lidhje midis mbijetesës së përgjithshme (T4-T0) të pacientëve në studim dhe përmasave të lienit në momentin e diagnozës (T0);
22. Grada e limfomës në momentin e diagnozës (T0) nuk është e lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
23. Niveli i status performancës në momentin e diagnozës (T0) nuk është i lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
24. Stadi i limfomës në momentin e diagnozës (T0) nuk është i lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
25. Prekja ekstranodale nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0) nuk është e lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
26. Prania e simptomave B në momentin e diagnozës (T0) nuk është e lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
27. Statusi i indeksit IPI në momentin e diagnozës (T0) nuk është e lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
28. Prania e sëmundjeve shoqëruese në momentin e diagnozës (T0) nuk është e lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
29. Niveli i LDH-së në momentin e diagnozës (T0) nuk është i lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
30. Përmasat e tumorit më të madh në momentin e diagnozës (T0) nuk janë të lidhura me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
31. Përmasat e lienit në momentin e diagnozës (T0) nuk janë të lidhura me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
32. Prekja e heparit nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0) nuk është e lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;
33. Prekja e pulmonit nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0) nuk është e lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;

34. Prekja e limfonodulave nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0) nuk është e lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;

35. Prekja e palcës së kockave nga sëmundja në momentin e diagnozës (T0) nuk është e lidhur me rrezikun e përgjithshëm (T4-T0) për të vdekur nga limfoma;

III. METODOLOGJIA

3.1 Tipi i studimit

Studimi përfaqëson një seri rastesh (pre-test post-test) të ndjekur prospektivisht në kohë.

3.2 Popullata në studim

Ky është një studim i realizuar midis pacientëve të paraqitur pranë Shërbimit të Hematologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë (SQUT) dhe të diagnostikuar me sëmundjen “limfomë malinje jo-Hodgkiniane” gjatë periudhës kohore 2012-2016 dhe të ndjekur në dinamikë në vazhdim.

Kriteri i përfshirjes në studim ishte pikërisht ky: diagnoza e limfomës malinje jo-Hodgkiniane pas paraqitjes në Shërbimin e Hematologjisë pranë SQUT. Kjo nënkupton se të gjitha rastet e përfshirë në studim përfaqësojnë raste të reja të sëmundjes (të diagnostikuar rishtas) dhe nuk përbëjnë pacientë të cilët dihej që jetojnë me LJH prej vitesh ose prej një kohe të caktuar. Për këtë arsye, rekrutimi i subjekteve në studim zgjati rreth 5 vjet, midis vitit 2012 dhe vitit 2016. Në këtë mënyrë, kriteri i vetëm përjashtues në studim ishte diagnoza e mëparshme e sëmundjes limfoma malinje jo-Hodgkiniane.

Në total, gjatë periudhës 2012-2016 u paraqitën gjithsej 107 pacientë të cilët kënaqën kriterin e përfshirjes në studim. Prandaj, këta pacientë përbëjnë dhe popullatën finale të studimit.

3.3 Mbledhja e të dhënave

3.3.1 Instrumentet për mbledhjen e të dhënave

Mënyra e mbledhjes së të dhënave: Pas vendosjes së diagnozës “limfomë malinje jo-Hodgkiniane” pacienti në fjalë u bë subjekt i studimit tonë dhe për çdo pacient të përfshirë në studim në mblodhëm disa të dhëna. Mbledhja e të dhënave për pacientët në studim përbëhej nga dy komponentë kryesorë: të dhënat bazë demografike dhe të dhëna të tjera që kanë të bëjnë me sëmundjen në studim (LJH), ekzaminime të ndryshme dhe të dhëna shoqëruese.

Përsa i përket të dhënave bazë demografike, në morëm informacion vetëm për gjininë dhe moshën e pacientëve të përfshirë në studim.

Pacientët e përfshirë në studim u pyetën lidhur me praninë e sëmundjeve të tjera përveç LJM-së, të tilla si diabeti, hipertensioni dhe cirroza e mëlçisë. Ky informacion u mor në momentin e diagnozës.

Përsa i përket të dhënave lidhur me sëmundjen, u mbledhën informacioni lidhur me tipin histologjik të limfomës malinje jo-Hodgkiniane, si dhe u vlerësua grada e sëmundjes dhe stadi i saj në momentin e vendosjes së diagnozës. Stadi i sëmundjes u vlerësua bazuar në kriteret e klasifikimit sipas Ann-Arbor (85). Kurse grada e limfomës u përcaktua bazuar në ekzaminimin mikroskopik të njëjës limfatike të prekura ose indeve të tjera që dyshohet se janë prekura në sëmundja. Bazuar në faktin se sa të ndryshme janë qelizat tumorale nga qelizat normale grada e limfomës u përcaktua si e ulët (ritëm i ulët rritjeje qëllore), e ulët-mesatare, mesatare (ritëm mesatar), mesatare-e lartë dhe e lartë (ritëm i lartë).

Gjithashtu, u vlerësua status-performanca për çdo pacient në momentin e diagnozës si dhe pas 3 ciklesh mjekimi (pas 3 muajsh nga fillimi i mjekimit) dhe pas 6 ciklesh mjekimi (pas 6 muajsh nga fillimi i mjekimit). Status-performanca vlerëson gjendjen e aktiviteti fizik të pacientëve, duke variuar nga niveli 0 (plotësisht aktiv) deri në nivelin 5 (i/e vdekur).

U mor informacion për praninë e simptomave B në momentin e diagnozës si dhe pas 3 dhe 6 ciklesh mjekimi. Simptomat B përfshijnë temperaturën e pashpjegueshme ≥ 38.6 gradë Celsius, shtim i djersitjes natën, humbje peshe $\geq 10\%$ gjatë 6 muajve të mëparshëm (85). Po kështu, u verifikua nëse sëmundja shoqërohet me prekje ekstranodale dhe me prekjen e organeve të tjera të tilla si hepari, pulmoni, limfondoulat, palca e kockave dhe sistemin nervor qendror (SNQ) dhe kjo gjë u bë në momentin e diagnozës, si dhe 3 dhe 6 muaj pas mjekimit.

Indeksi IPI në momentin e diagnozës u përcaktua për çdo pacient bazuar në kriteret për vlerësimin e këtij indeksi, sic janë paraqitur në Tabelën II. Bazuar në pikëzimin e këtij parametri, pacientët u kategorizuan si vijon: rrezik i ulët (IPI 0-1 pikë), rrezik i ulët-mesatar (IPI 2 pikë), rrezik mesatar-i lartë (IPI 3 pikë) dhe rrezik i lartë (IPI 4-5 pikë).

Po kështu, në momentin e diagnozës dhe 3 dhe 6 muaj pas mjekimit u mat niveli i Laktat DeHidrogenazës (LDH) dhe niveli i albuminës tek pacientët e përfshirë në studim. Këto matje u realizuan në momentin e diagnozës (gjatë shtrimit të parë të pacientit), si dhe 3 dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit.

Tek pacienët e përfshirë në studim u realizua gjithashtu matja e përmasave të tumorit më të madh (aty ku kjo ishte e mundur) si dhe matja e përmasave të lienit.

Përveç këtyre, për pacientët e përfshirë në studim u regjistrua edhe skema e mjekimit të përdorur për trajtimin e limfomës malinje jo-Hodgkiniane të sapo zbuluar.

Së fundmi, në çdo pikë kohore të vlerësimit të pacientëve, u regjistrua dhe statusi jetësor i tyre (gjallë/vdekur), një variabël ky shumë i rëndësishëm për të vlerësuar mbijetesën e pacientëve me LJM të përfshirë në studim dhe rrezikun e tyre për të vdekur nga LJM në kohë.

Nëpërmjet informacioneve të regjistruara në kartelat klinike përkatëse u bë e mundur të vlerësohej koha (në muaj) që kishte kaluar nga momenti i diagnozës deri në kontrollin e radhës. Momenti i diagnozës shënoi dhe fillimin e trajtimit dhe u shënuar me T0. Momenti tjetër i vlerësimit të pacientëve ishte pas 3 ciklesh mjekimi ose 3 muaj pas fillimit të mjekimit dhe ky moment u shënuar me T1. Më pas pacientët e përfshirë në studim u vlerësuan sërish pas 6 ciklesh mjekimi ose 6 muaj pas fillimit të mjekimit dhe ky moment shënohet T2. Më pas, një vit pas momentit T2 u bë një rivlerësim i përgjithshëm tjetër i pacientëve duke verifikuar kryesisht statusin e tyre (gjallë/vdekur) dhe ky moment shënohet T3. Së fundmi, dy vjet pas momentit T3 u verifikua sërish statusi jetësor i pacientëve dhe ky moment shënohet me T4.

Në këtë mënyrë, ndjekja në dinamikë e pacientëve në studim në pika të ndryshme kohore pas vendosjes së diagnozës (fillimit të mjekimit), vlerësimin e mbijetesës së tyre dhe rrezikut për të vdekur nga LJH-ja.

Ky studim u miratua nga Bordi i Bio-Etikës Mjekësore pranë Fakultetit të Mjekësisë.

3.4 Përkufizimi i ndryshorëve

Në këtë studim shumë prej variableve të përfshirë kanë natyrë të dyfishtë: i njëjti variabël herë është trajtuar si variabël i varur dhe herë si variabël i pavarur në varësi të qëllimit të analizës. Për shembull, variabli “përmasat e tumorit më të madh”, në kontekstin e llogaritjes së mbijetesës nga sëmundja dhe rrezikut për të vdekur nga sëmundja sillet si variabël i pavarur (pasi mbijetesa dhe rreziku për të vdekur varen nga përmasat e tumorit më të madh) ndërsa në analizën e efektivitetit të trajtimit ky sillet si variabël i varur (pasi përmasat e tumorit më të madh varen nga trajtimi). Për këtë arsye, të vetmit variable vërtet të pavarur në këtë studim janë vetëm gjinia dhe mosha, kurse të gjithë variabëlët e tjerë kanë natyrë të dyfishtë. Gjithashtu, i vetmi variabël i varur i pastër është statusi jetësor (gjallë/vdekur). Në vijim po paraqesim përkufizimet operationale dhe shkallën e matjes për çdo variabël të përfshirë në këtë studim shkencor.

3.4.1 Faktorët e pavarur (dhe të varur)

Gjinia

Përkufizimi operacional: Gjinia e pacientëve në studim, sic është regjistruar në kartelën klinike përkatëse. Ky është nja variabël i pavarur i pastër.

Shkalla e matjes: Kategorike, dikotomike (mashkull vs. femër).

Mosha

Përkufizimi operacional: Moshë në vite të plotë e pacientëve në studim sic është deklaruar nga vetë ata në momentin e përfshirjes në studim dhe sic është regjistruar në kartelën klinike përkatëse. Ky është një variabël i pavarur i pastër.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme (mosha në vite të plota p.sh.: 20 vjeç, 21 vjeç, 22 vjeç, etj.). Për qëllimet tona, ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal të ri me tre kategori bazuar në tercilet: 16-54 vjeç, 55-63 vjeç dhe 64-78 vjeç.

Lloji histologjik i limfomës

Përkufizimi operacional: Tipi histologjik i limfomës sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë ekzaminimin histologjik të indeve të marra dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (Limfomë Folikulare, LLC, MCL, NHL-B, etj.).

Grada e limfomës

Përkufizimi operacional: Grada e limfomës bazuar në ekzaminimin e indeve tumorale në mikroskop dhe nivelin e diferencimit të qelizave tumorale. Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Kategorike, ordinale (e ulët, e ulët-mesatare, mesatare, mesatare-e lartë, e lartë).

Stadi i limfomës

Përkufizimi operacional: Stadi i limfomës bazuar në klasifikimin Ann-Arbor dhe sic është raportuar nga mjeku specialist që vendos diagnozën dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Kategorike, ordinale (stadi 1, stadi 2, stadi 3, stadi 4).

Status-performanca

Përkufizimi operacional: Niveli i status-performancës së subjekteve në studim sipas vlerësimit të mjekut specialist bazuar në gjendjen dhe aktivitetin fizik të pacientit në momentin që bëhet vlerësimi dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), dhe 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Kategorike, ordinale (niveli 0 – plotësisht aktiv, niveli 1 – I tërhequr nga aktiviteti i rëndë fizik, por i aftë të shëtisë ose të bëjë punë të lehta në shtëpi ose pune zyre, niveli 2 – Ambulator, i aftë për tu kujdesur për veten. I paaftë të kryejë aktivitet fizik 50% të ditës, niveli 3 – Shtrirë në krevat mbi >50% të ditës, niveli 4 – Komplet shtrirë, nuk kujdeset dot për veten, niveli 5 – i/e vdekur).

Përmasat e tumorit më të madh

Përkufizimi operacional: Përmasat në centimetra të tumorit (kur lokalizimi i tij është unik) ose i tumorit më të madh (kur ka dhënë metastaza) sic është raportuar nga mjeku radiolog që ka bërë matjen dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme (përmasat e tumorit në centimetra, psh, 1 cm, 2 cm, 3 cm, etj). Për qëllimet tona, ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal të ri me tre kategori bazuar në tercilet: (tercili i parë: ≤ 2.5 cm, tercili i dytë: 2.6-3.5 cm, tercili i tretë: >3.5 cm).

Përmasat e lienit

Përkufizimi operacional: Përmasat në centimetra të lienit sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë matjen dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme (përmasat e lienit në centimetra, psh, 1 cm, 2 cm, 3 cm, etj). Për qëllimet tona, ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal të ri me tre kategori bazuar në tercilet (tercili i parë: ≤ 14.1 cm, tercili i dytë: 14.2-16.0 cm, tercili i tretë: >16 cm).

Niveli i laktat dehidrogenazës (LDH)

Përkufizimi operacional: Niveli i LDH-së sic është raportuar nga aparatura ku është bërë matja dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin.

Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme. Për qëllimet tona, ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal të ri me tre kategori bazuar në tercilet (tercili i parë: ≤ 238 , tercili i dytë: 239-329, tercili i tretë: >329).

Niveli i albuminës

Përkufizimi operacional: Niveli i albuminës sic është raportuar nga aparatura ku është bërë matja dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme (numri i uniteve të albuminës, psh. 4 unite, 5 unit, 6 unite, etj).

Statusi i pranisë së simptomave B

Përkufizimi operacional: Prania ose mungesa e simptomave B sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë verifikimin e tyre tek pacienti dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Niveli i indeksit IPI

Përkufizimi operacional: Niveli i indeksit IPI sic është përcaktuar nga studiuësja bazuar te moshën e pacientit, stadi i sëmundjes, niveli i LDH-së, statusi i performancës dhe prekja ekstrapodale.

Shkalla e matjes: Kategorike, ordinale (rrezik i ulët, rrezik i ulët-mesatar, rrezik mesatar-i lartë dhe rrezik i lartë).

Prekja ekstrapodale

Përkufizimi operacional: Prania ose mungesa e prekjes ekstrapodale nga sëmundja tumorale sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë verifikimin e tyre tek pacienti dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël

konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Prekja e heparit nga sëmundja tumorale

Përkufizimi operacional: Prania ose mungesa e prekjes së heparit nga sëmundja tumorale sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë verifikimin e tyre tek pacienti dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Prekja e pulmonit nga sëmundja tumorale

Përkufizimi operacional: Prania ose mungesa e prekjes së pulmoneve nga sëmundja tumorale sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë verifikimin e tyre tek pacienti dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Prekja e limfonodulave nga sëmundja tumorale

Përkufizimi operacional: Prania ose mungesa e prekjes së limfonodulave nga sëmundja tumorale sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë verifikimin e tyre tek pacienti dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Prekja e palcës së kockave nga sëmundja tumorale

Përkufizimi operacional: Prania ose mungesa e prekjes së palcës së kockave nga sëmundja tumorale sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë verifikimin e tyre tek pacienti dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky

variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Prekja e sistemit nervor qendror nga sëmundja tumorale

Përkufizimi operacional: Prania ose mungesa e prekjes së sistemit nervor qendror nga sëmundja tumorale sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë verifikimin e tyre tek pacienti dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1) dhe 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2). Ky variabël konsiderohet si “i varur” në rastin e shqyrtimit të lidhjes së tij me mjekimin. Ndërkohë, në analizën e mbijetesës dhe vlerësimit të rrezikut të vdekjes konsiderohet variabël i pavarur.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Statusi i pranisë së sëmundjeve shoqëruese

Përkufizimi operacional: Prania ose mungesa e sëmundjeve të tjera shoqëruese, dhe me konkretisht e diabetit, hipertensionit arterial dhe cirrozës së mëlçisë sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë verifikimin e tyre tek pacienti dhe sic është regjistruar në kartelën klinike të pacientit. Ky variabël është vlerësuar vetëm në momentin e diagnozës (T0). Ky është një variabël i pavarur i pastër.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po). Për qëllimet tona ky variabël u rikodua edhe në një variabël numerik diskret (asnjë sëmundje shoqëruese, një sëmundje shoqëruese, dy sëmundje shoqëruese, tre sëmundje shoqëruese).

Mjekimi i limfomës malinje jo-Hodgkiniane

Përkufizimi operacional: Skema e përdorur për të trajtuar në mënyrë farmakologjike limfomën malinje jo-Hodgkiniane sic është raportuar nga mjeku specialist që ka vendosur skemën e mjekimit dhe sic është regjistruar në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (CHOP, R-CHOP, CVP, etj.).

Koha e matjes (ri-kontrollit të pacientëve)

Përkufizimi operacional: Koha në të cilën është bërë vlerësimi i pacientëve duke filluar nga momenti i diagnozës, sic është raportuar nga mjeku specialist që ka bërë vlerësimin dhe sic është regjistruar në kartelën klinike përkatëse. Ky është variabël i pavarur i pastër.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale [në momentin e diagnozës/mjekimit (T0), 3 muaj pas diagnozës/fillimit të mjekimit (T1), 6 muaj pas diagnozës/fillimit të mjekimit (T2), një vit pas momentit T1 (T2), dy vjet pas momentit T2 (T3)].

Statusi jetësor i pacientit/pacientes

Përkufizimi operacional: Gjendja jetësore e pacientit/pacientes sic është verifikuar në kontrollin e radhës ose sic është raportuar dhe shënuar në kartelën mjekësore nga mjeku përkatës. Ky variabël është verifikuar në momentin e diagnozës (T0), 3 muaj (T1), 6 muaj pas fillimit të mjekimit (T2), një vit pas momentit T2 (T3) dhe dy vjet pas momentit T3 (T4). Ky është një variabël i varur i pastër.

Shkalla e matjes: Dikotomike (gjallë vs. vdekur).

3.5 Analiza statistikore e të dhënave

Për të analizuar, përshkruar, vlerësuar, krahasuar dhe interpretuar të dhënat e këtij studimi dhe lidhjet statistikore midis variableve të ndryshme të përfshira në të u përdorën një sërë treguesish, teknikash dhe testesh statistikore. Testet statistikore të përdorura u përzgjedhën në varësi të natyrës së variableve të përfshira në analizat dhe modelet statistikore përkatëse.

Kështu, për ndryshorët kategorikë u raportuan numrat absolutë dhe përqindjet përkatëse. Për ndryshorët numerikë (të vazhdueshëm apo diskretë) u raportuan madhësitë e prirjes qendrore (vlera mesatare) dhe madhësitë e dispersionit (deviacioni standard, vlera minimale dhe vlera maksimale).

Për verifikimin e lidhjeve statistikore midis variableve të ndryshme dhe përcaktimin e domethënies statistikore të këtyre lidhjeve u përdorën teste statistikore në përshtatje me natyrën e variableve që marrin pjesë lidhjet përkatëse. Për vlerësimin e lidhjeve statistikore midis variableve kategorike u përdor testi statistikor hi katror, por duke qënë se të dhënat tona janë të çiftëzuara (domethënë të njëjtët pacientë vlerësohen në periudha të ndryshme kohore) atëherë u përdor një variant i testit hi katror që është testi McNemar. Megjithatë, testi McNemar u përdor vetëm në rastin kur variabli i pavarur kishte dy kategori pasi ky test përdoret vetëm për dy variable ku secili prej tyre ka dy kategori. Në rastet e tjera është raportuar testi hi katror. Këto teste raportojnë vlerën e P-së (domethënies statistikore) gjithashtu.

Për krahasimin e vlerës mesatare të variableve të vazhdueshëm të varur sipas kategorive të variablit të pavarur u përdor testi jo parametrik Wilcoxon test, për arsye të numrit të vogël të pacientëve në studim dhe për shkak se kemi të bëjmë me mostra të lidhura (të çiftëzuara). Edhe ky test raporton vlerën e domethënies statistikore.

Për të përcaktuar mbijetesën e përgjithshme të pacientëve u përdor testi i mbijetesës sipas Kaplan-Meier. Ky test jo-parametrik përdoret për të llogaritur përqindjen e pacientëve që mbijetojnë për një kohë të caktuar pas trajtimit. Ky test raporton vlerën e domethënies statistikore bazuar në tre teste të tjerë: Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) dhe Tarone-Ware. Në mënyrë që ndryshimi të konsiderohet domethënës duhet që vlera e P-së në të tre këto teste të jetë nën 0.1 (më pak se 10%).

Për të vlerësuar rrezikun për të vdekur nga limfoma malinje jo-Hodgkiniane u përdor testi Cox Regression. Duke qënë se të dhënat për pacientët tanë janë prospektive dhe nisen nga momenti i verifikimit objektiv të pranisë së sëmundjes dhe më tej këta pacientë ndiqen në kohë, atëherë ishte e mundur që të vlerësohej rreziku dhe gjasat e rrezikut (hazard ratios) për të vdekur nga LJM-ja tek këta pacientë. Testi Cox Regression mundëson pikërisht vlerësimin e HR-ve duke marrë në konsideratë kohën deri në ndodhjen e ngjarjes së interesit (në këtë rast, vdekja). Raporti i rreziqeve (HR) na jep informacion se sa herë më shumë rrezik ka një grup pacientët për të vdekur kundrejt një grupi tjetër. Për shembull, sa herë më i lartë është rreziku i vdekjes nga limfoma malinje jo-Hodgkiniane tek pacientët ku grada e limfomës është e lartë kundrejt pacientëve ku grada e limfomës është e ulët? Në Tabelën 38 (modeli 1) mund të vihet re që HR për pacientët me limfomë të gradës së lartë është 12.9, c'ka nënkupton që këta pacientë kanë 12.9 herë më shumë rrezik për të vdekur nga limfoma krahasuar me pacientët me limfomë me gradë të ulët përgjatë kohës së ndjekjes së pacientëve (rreth 51 muaj).

Në mënyrë që të kontrollohej efekti i variableve të ndryshëm konfondues, u përdorën dy modele të Cox Regression. Variable konfonduese janë të gjithë ato variable të cilët, në mënyrë direkte apo indirekte, ndikojnë në lidhjen e interesit. Për këtë arsye, fillimisht u realizua analiza univariate, pra krudo, bruto apo e pa kontrolluar për asnjë faktor të mundshëm konfondues midis variableve të interesit (Modeli 1 në analizat e Cox Regression). Më pas, u kontrollua apo axhustua për moshën dhe gjininë e pacientëve të përfshirë në studim. Moshë dhe gjinia konsiderohen si faktorë konfondues universale, pra që duhet patjetër të merren në konsideratë dhe të neutralizohen në mënyrë që të kemi një interpretim më të saktë të lidhjeve të observuara (Modeli 2 në analizat e Cox Regression). Rezultatet që përfitohen nga Modeli 2 janë të "pastruara" nga efekti potencial konfondues i moshës dhe gjinisë, c'ka do të thotë që këta faktorë nuk luajnë më rol në diferencat që observohen pasi ato automatikisht janë kontrolluar nga teknika statistikore. Modeli 2, për këtë arsye, përfaqëson dhe modelin tonë final, ku rezultatet janë të axhustuar për këta faktorë potencialisht konfondues të përfshirë në studim. Në të gjitha rastet, u konsideruan si statistikisht sinjifikante (të përfillshme) vlerat e $P < 0.05$. Kjo është dhe marrëveshja ndërkombëtare lidhur me vlerën e P-së, e cila nënkupton se një vlerë e P-së prej 5% ose më pak e përjashton në mënyrë të kënaqshme rolin e shansit si shpjegues së lidhjes statistikore të vërejtur, duke shtuar argumentat në favor të lidhjeve shkakësore.

Modelet e testit Cox Regression raportuan këto parametra statistikore:

- a) Raportin e Rreziqeve apo HR.

b) Intervali i besimit 95% për raportin e rreziqeve (HR). Intervali i besimit 95% shpreh intervalin ku ne jemi të sigurt që gjendet vlera e raportuar e HR-së në 95% të rasteve. Duke qënë se kampioni jonë është një fraksion i popullatës referencë, atëherë asnjëherë nuk jemi të sigurt që vlera e raportuar e OR-ve nga kampioni jonë është saktësisht po kaq dhe në popullatën referencë. Për këtë arsye raportohet Intervali i Besimit 95%, ku ne jemi të sigurt që ndodhet vlera jonë e HR-së në 95% të rasteve.

c) Vlera e P-së apo e domethënies statistikore. Me marrëveshje, një vlerë e P-së prej 5% ose më pak merret si tregues i domethënies statistikore.

d) Shkallët e lirisë. Shkallët e lirisë kanë kuptim të raportohen krahas vlerave të domethënies statistikore vetëm kur variabli i pavaruar ka më shumë se dy kategori. Kur variabli i pavarur ka dy kategori, shkallët e lirisë janë një dhe zakonisht kjo nuk raportohet.

Në të gjitha rastet (me përjashtim të testeve jo-parametrikë tek analizat e mbijetesës), u konsideruan si statistikisht sinjifikante (të përfillshme) lidhjet statistikore ku vlerat e $P < 0.05$.

Krahas tabelave, për paraqitjen grafike të të dhënave u përdorën bar-diagramet pasi natyra e të dhënave tona favorizonte përdorimin e kësaj teknikë (e përshtatshme për vizualizimin e të dhënave kategorike). Por përvec bar-diagrameve u përdorën dhe grafikët në trajtë torte (pie charts) dhe grafikët me vija.

E gjithë analiza statistikore e ta dhënave u krye me paketën statistikore SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versioni 19.

IV. REZULTATET

4.1 Të dhëna të përgjithshme lidhur me subjektet në studim

Në studim morën pjesë 107 pacientë të diagnostikuar me lloje të ndryshme të limfomës jo-Hodgkiniane. Përsa i përket gjinisë, 66 pacientë (ose 61.7% e të gjithë pacientëve në studim) ishin meshkuj dhe 41 paciente (ose 38.3% e të gjithë pacientëve në studim) ishin femra (Tabela 1).

Tabela 1. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas gjinisë

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Gjinia		
Mashkull	66	61.7
Femër	41	38.3
Total	107	100.0

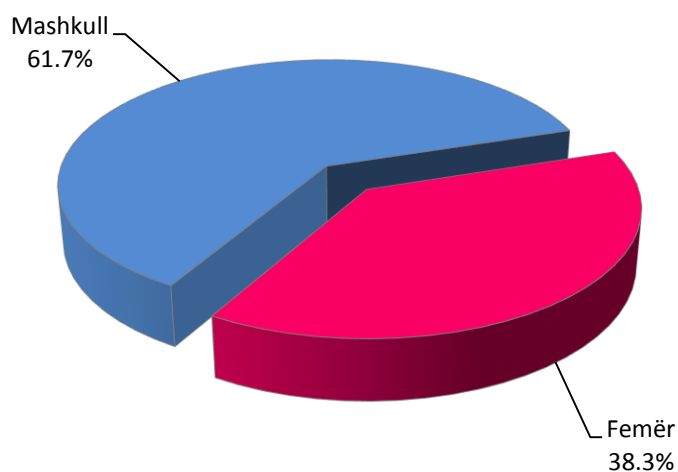


Figura 1. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas gjinisë

Mosha mesatare e pacientëve të përfshirë në studim ishte 57.7 ± 12.7 vjet, duke variuar nga 16 vjet (vetëm 1 pacient) deri në 78 vjet (vetëm një pacient). Sipas grup-moshës (bazuar në tercile), 32.7% e pacientëve në studim ishin midis 16-54 vjet, 32.7% e tyre ishin midis 55-63 vjet dhe pjesa tjetër prej 34.6% ishin midis 64-78 vjet vjet (Tabela 2).

Tabela 2. Të dhëna lidhur me moshën e subjekteve në studim

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Mosha (në vite)	57.7 ± 12.7 *	
Grup-mosha		
16-54 vjec	35	32.7
55-63 vjec	35	32.7
64-78 vjec	37	34.6

* Vlera mesatare ± deviacioni standard

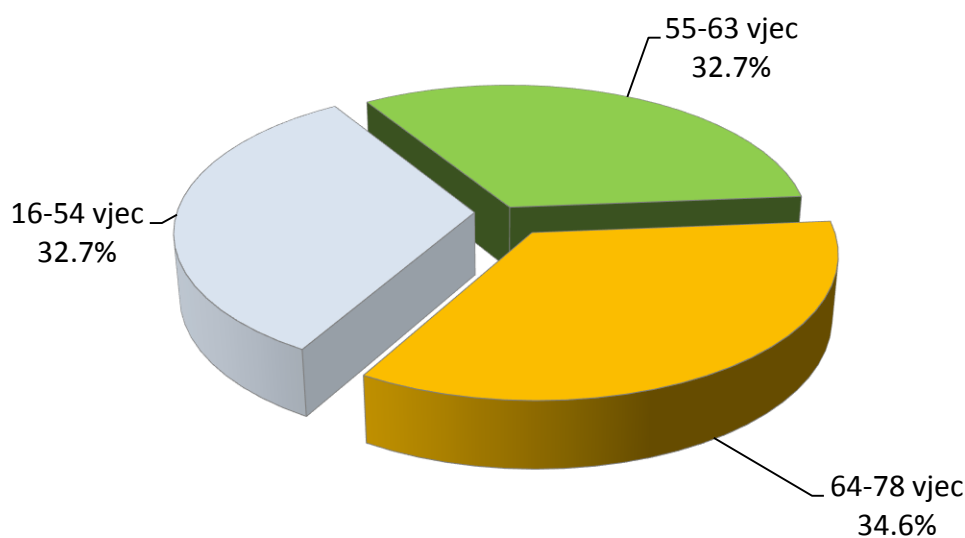


Figura 2. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas grup-moshës

4.2 Të dhëna lidhur me llojin histologjik të limfomës

Të gjithë pacientët në studimin tonë vuanin nga limfoma jo-Hodgkiniane. Të dhënat për tipin histologjik të limfomës paraqiten në Tabelën 3 në vijim. Mund të vihet re që tipet histologjike të limfomës janë të shumta. Megjithatë, tipi histologjik më i shpeshtë përfaqësohej nga LJH DLBCL me 32 pacientë (ose 29.9% e të gjitha rasteve në studim), limfomat e qelizave B (të pranishme në 15 pacientë (së bashku me nën-variacionet histologjike të tyre) ose 14% të të gjithë subjekteve në studim), pasuar nga limfoma folikulare e pranishme në 14 pacientë (ose 13% të të gjithë subjekteve në studim) dhe limfomat e qelizave T (të pranishme në 14 pacientë ose 13% të të gjithë subjekteve në studim). Nën-tipet e tjerë histologjike të limfomës jo-Hodgkiniane ishin shumë më të rrallë dhe të larmishëm, sic paraqitet në Tabelën 3.

Tabela 3. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas tipit histologjik të limfomës

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Lloji histologjik i limfomës		
Burkit limfoma	1	0.9
Limfomë e Qelizave Anaplastike të Mëdha	1	0.9
Limfome Folikulare	13	12.1
Limfome Folikulare difuze	1	0.9
LLC	1	0.9
MCL	1	0.9
NHL-B-cell marginal zone	1	0.9
NHL-B	1	0.9
NHL-B agresive	1	0.9
NHL-B cell	2	1.9
NHL-B cell mature	1	0.9
NHL-B folikular	1	0.9
NHL-B mature	2	1.9
NHL-B splenike	2	1.9
NHL-B splenike marginal-zone	3	2.8
NHL-B limfoplazmocitare	1	0.9
NHL-DLBCL	29	27.1
NHL-DLBCL splenike	2	1.9
NHL-DLBCL/germinal center type	1	0.9
NHL-HG Bcell	1	0.9
NHL-Limfoblastike	1	0.9
NHL-Limfoplazmocitare	1	0.9
NHL-LLA	1	0.9
NHL-LLC-B mature	1	.9
NHL-LLC	3	2.8
NHL-Mantel cell-B	1	0.9
NHL-MCL-B	2	1.9
NHL-MCL-blastoid	1	0.9
NHL-MCL/B	1	0.9
NHL-Micosis fungoide	1	0.9
NHL-SLL	6	5.6
NHL-splenike-B	2	1.9
NHL-T	3	2.8
NHL-T angioblastike	1	0.9
NHL-T angioimunoblastike	1	0.9
NHL-T cell periferik	1	0.9
NHL-T cutis proliferim I larte	1	0.9
NHL-T infiltrim palces	1	0.9
NHL-T limfoblastike	1	0.9
NHL-T NOS	1	0.9
NHL-T periferike	2	1.9
NHL-T splenike	1	0.9
NHL	1	0.9
NHL imunoblastike-T	1	0.9
NHL imunoblastike	1	0.9

NHL limfobalstike	2	1.9
NHL MALT	1	0.9
Sindroma Sezary	1	0.9
Total	107	100.0

4.3 Të dhëna lidhur me gradën dhe stadin e limfomës

Pacientët e përfshirë në studim u vlerësuan lidhur me gradën e limfomës. Në bazë të këtij vlerësimi rezultoi se mbi dy të tretat e pacientëve (70.1%) kishin limfomë në gradat mesatare-e lartë dhe e lartë (38.3% e pacientëve kishin limfomë në gradë mesatare-të lartë dhe 31.8% limfomë në gradë të lartë). Ndërkohë, 2.8% e kishin limfomën në stadin mesatar dhe vetëm 27.1% e pacientëve kishin limfomë në stad mesatar-të ulët dhe të ulët (Tabela 4).

Nga ana tjetër, pjesa i përket stadi të limfomës, pjesa më e madhe e pacientëve (43.9%) ishin në stadin 4 të limfomës, gati një e treta (30.8%) në stadin 3 dhe pjesa tjetër kishin limfomë të stadi 1 dhe 2 (Tabela 4).

Tabela 4. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas gradës së limfomës

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Grada e limfomës		
E ulët	12	11.2
E ulët-mesatare	17	15.9
Mesatare	3	2.8
Mesatare-e lartë	41	38.3
E lartë	34	31.8
Stadi i limfomës		
Stadi 1	12	11.2
Stadi 2	15	14.0
Stadi 3	33	30.8
Stadi 4	47	43.9

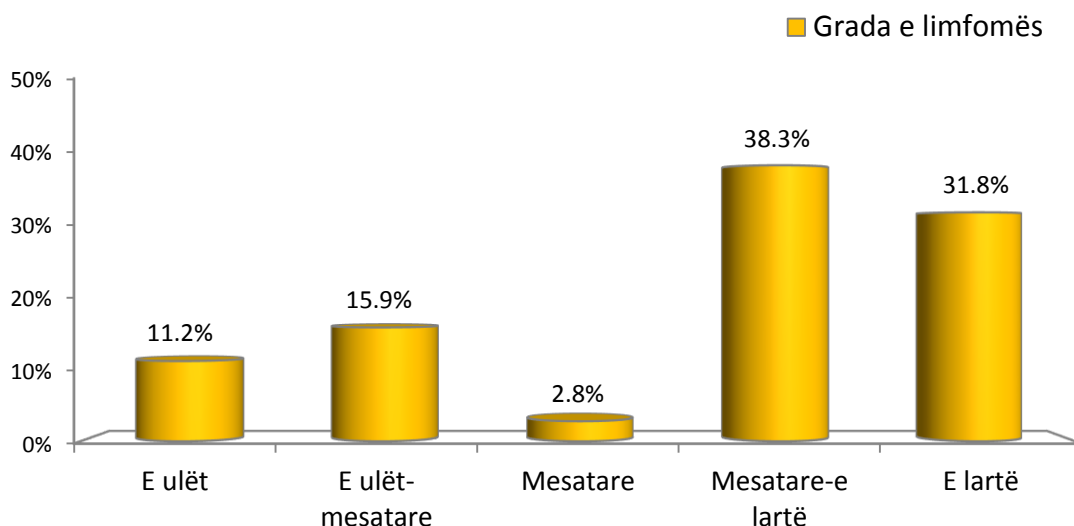


Figura 3. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas gradës së limfomës

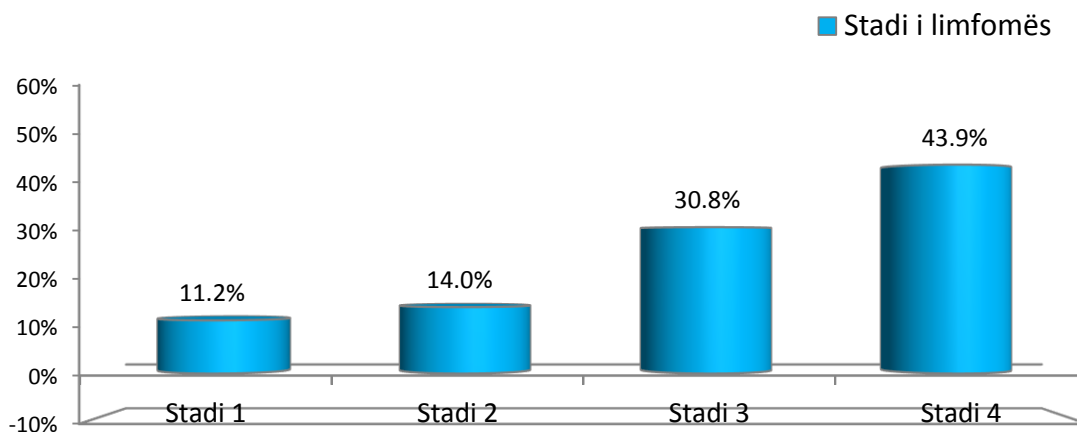


Figura 4. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas stadi të limfomës

4.4 Të dhëna lidhur me status-performancën e subjekteve në studim - në momentin e diagnozës

Pacientët e përfshirë në studim u vlerësuan edhe lidhur me status-performancën e tyre. Në Tabelën 5 paraqiten të dhënat lidhur me këtë indikator. Mund të vihet re që status-performanca më e shpeshtë midis pacientëve në studim ishte ajo e nivelit 2 (ambulator, i aftë për t'u kujdesur për veten por i paaftë për të kryer aktivitet fizik në 50% të ditës) e pranishme ne 53.3% të pacientëve në studim, pasuar nga status-performanca e nivelit 3 (29.9% e rasteve). Ndërkohë, 6.5% e pacientëve rrinin komplet shtrirë dhe ishin të paaftë për t'u

kujdesur për veten (niveli 4) dhe vetëm 10.3% e pacientëve në studim rezultuan me status-performancë të nivelit 1 (Tabela 5).

Tabela 5. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas nivelit të status-performancës

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Status performanca		
I tërhequr nga aktiviteti i rëndë fizik, por i aftë të shëtisë ose të bëjë punë të lehta në shtëpi ose pune zyre (1)	11	10.3
Ambulator, i aftë për tu kujdesur për veten. I paaftë të kryejë aktivitet fizik 50% të ditës (2)	57	53.3
Shtirirë në krevat mbi >50% të ditës (3)	32	29.9
Komplet shtirirë, nuk kujdeset dot për veten (4)	7	6.5

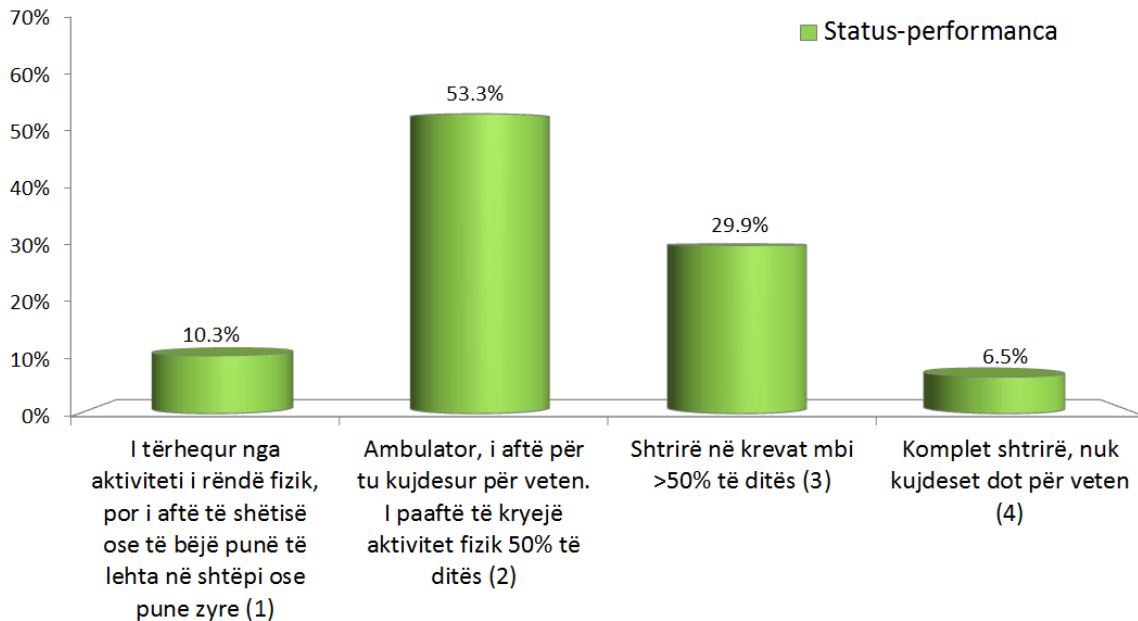


Figura 5. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas nivelit të status-performancës

4.5 Të dhëna lidhur me përmasat e tumorit më të madh dhe lienit, nivelin e LDH dhe albuminës të subjekteve në studim – në momentin e diagnozës

Mund të vihet re që përmasat mesatare të tumorit më të madh tek pacientët në studim ishin 4.39 cm, përmasat mesatare të lienit ishin 16.22 cm kurse vlera mesatare e LDH-së ishte 459.3 dhe vlera mesatare e albuminës në momentin e diagnozës ishte 6.73 unite (Tabela 6).

Tabela 6. Të dhëna lidhur me përmasat e tumorit më të madh, nivelin e LDH dhe albuminës tek subjektet në studim

Parametri statistikor	Vlera mesatare ± deviacioni standard
Përmasat e tumorit më të madh (cm)	4.39 ± 4.35
Përmasat e lienit (cm)	16.22 ± 3.69
Niveli i LDH	459.30 ± 1080
Niveli i albuminës (unite)	6.73 ± 1.23

4.5 Të dhëna lidhur me praninë e simptomave B dhe prekjen ekstrapodale tek pacientët në studim – në momentin e diagnozës

Përsa i përket prekjes ekstrapodale nga sëmundja dhe praninë e simptomave B, të dhënat paraqiten në Tabelën 7 në vijim. Mund të vihet re që prekja ekstrapodale ishte e pranishme në 52.3% të pacientëve kurse simptomat B ishin të pranishme në 62.6% të pacientëve në studim (Tabela 7).

Tabela 7. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas prekjes ekstrapodulare dhe pranisë së simptomave B

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Prekja ekstrapodale		
Jo	51	47.7
Po	56	52.3
Prania e simptomave B		
Jo	40	37.4
Po	67	62.6

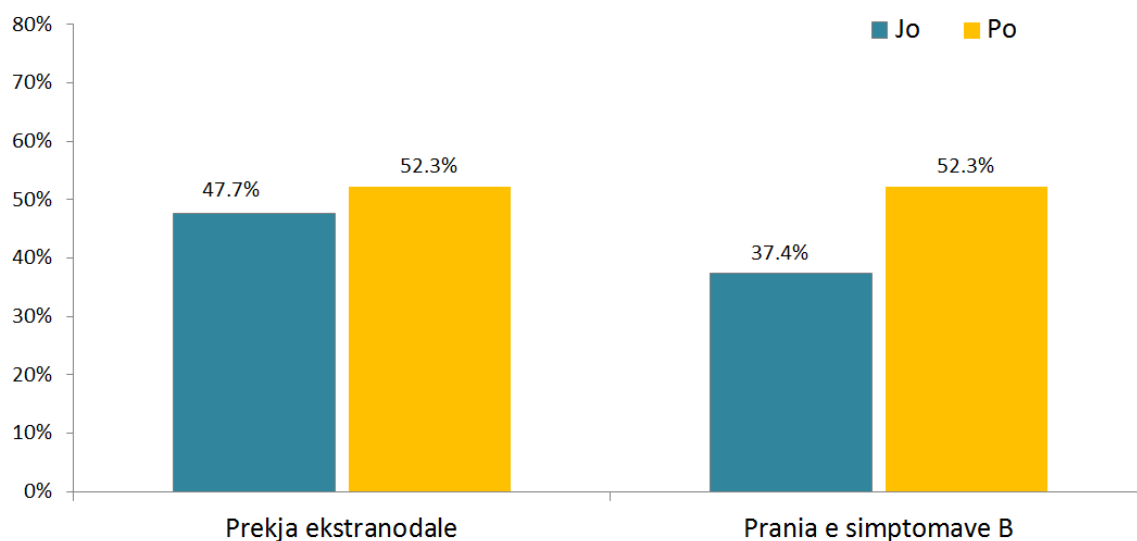


Figura 6. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas statusit të prekjes ekstrapodale dhe pranisë së simptomave B

4.6 Të dhëna lidhur me prekjen e organeve të caktuara nga sëmundja tek subjektet në studim – në momentin e diagnozës

Pacientët e përfshirë në studim u ekzaminuan edhe lidhur me organet e ndryshme specifike të përfshira ose të prekura nga LHJ-a. Kështu, hepari rezultoi i prekur në 7.5% të rasteve, pulmonet në 12.1% të rasteve, limfonodulat në 83.2% të rasteve kurse palca e kockave dhe sistemi nervor qendror (SNQ) rezultuan të prekura në 27.1% dhe 4.7% të rasteve, përkatësisht (Tabela 8).

Tabela 8. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas organeve specifike të prekura nga sëmundja

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Hepari		
Jo	99	92.5
Po	8	7.5
Pulmoni		
Jo	94	87.9
Po	13	12.1
Limfonodulat		
Jo	18	16.8
Po	89	83.2
Palca e kockave		

Jo	78	72.9
Po	29	27.1
SNQ		
Jo	102	95.3
Po	5	4.7

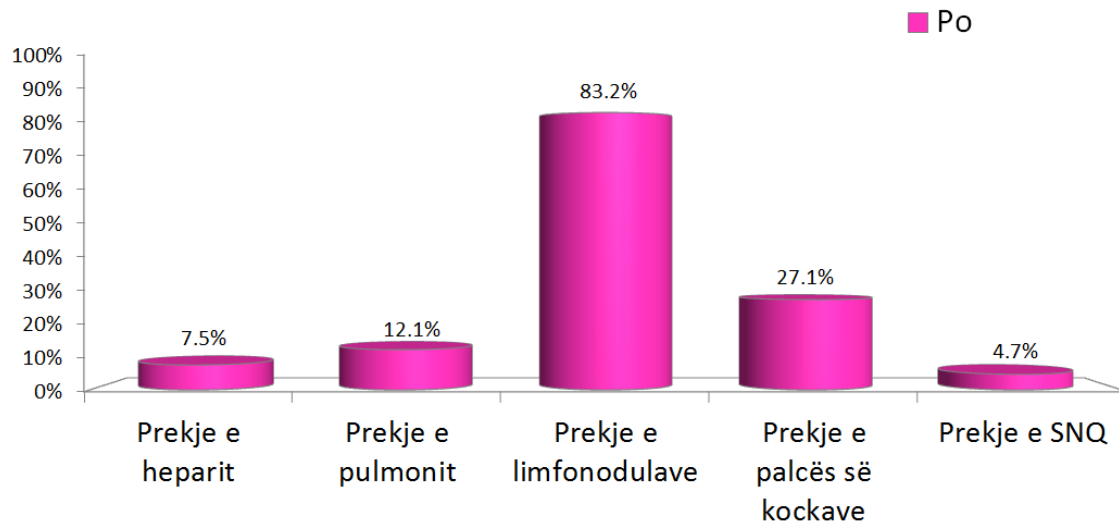


Figura 7. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së organeve specifike

4.7 Të dhëna lidhur me praninë e sëmundjeve shoqëruese tek subjektet në studim – në momentin e diagnozës

Përsa i përket sëmundjeve të tjera shoqëruese (hipertensioni arterial, diabeti dhe cirroza hepatike) tek pacientët në studim Tabela 9 paraqet një informacion më të plotë. Më pak se gjysma e pacientëve në studim (44.9%) kishin një ose më shumë sëmundje shoqëruese kurse pjesa tjetër prej 55.1% nuk kishin ndonjë sëmundje shoqëruese (Tabela 9).

Ndërkohë, 33.6% e pacientëve në studim kishin një sëmundje shoqëruese (HTA, diabet ose cirrozë), 10.3% e pacientëve rezultuan me dy sëmundje shoqëruese (cdo kombinim i këtyre tre sëmundjeve) dhe vetëm 1 pacient ose 0.9% e të gjithë subjekteve në studim i kishte njëkohësisht të treja sëmundjet shoqëruese (Tabela 9).

Tabela 9. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas pranisë së sëmundjeve shoqëruese

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Sëmundje shoqëruese (HTA, diabet, cirrozë)		
Jo	59	55.1
Po	48	44.9
Numri i sëmundjeve shoqëruese		
Asnjë sëmundje	59	55.1
Një sëmundje	36	33.6
Dy sëmundje	11	10.3
Tre sëmundje	1	0.9

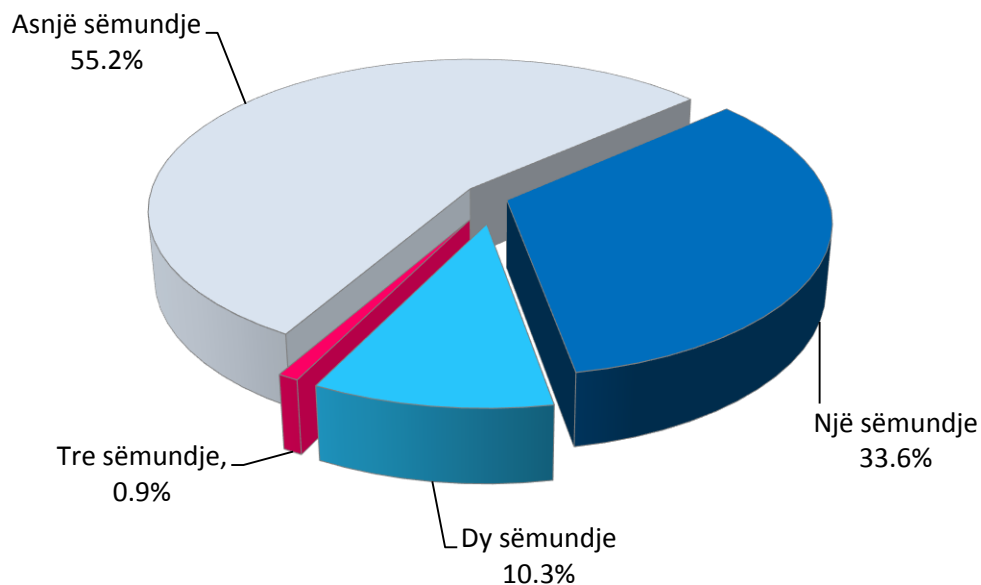


Figura 8. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas numrit të sëmundjeve shoqëruese

4.8 Të dhëna lidhur me klasifikimin i indeksit IPI në momentin e diagnozës

Përsa i përket indeksit IPI në momentin e diagnozës tek pacientët në studim Tabela 10 paraqet një informacion më të plotë. Rreth dy të tretat e pacientëve në studim (69.2%) kishin rrezik mesatar-të lartë dhe të lartë bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës, 16.8% kishin rrezik të ulët-mesatar dhe 14.0% kishin rrezik të ulët (Tabela 10).

Tabela 10. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas indekit IPI

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Indeksi IPI		
Rrezik i ulët (0-1 pikë)	15	14.0
Rrezik i ulët-mesatar (2 pikë)	18	16.8
Rrezik mesatar-i lartë (3 pikë)	46	43.0
Rrezik i lartë (4-5 pikë)	28	26.2

4.8 Të dhëna lidhur me mjekimin e limfomës tek subjektet në studim

Të dhënat lidhur me skemat e mjekimit për pacientët në studim paraqiten në Tabelën 11 në vijim. Mund të vihet re që skema më e shpeshtë e trajtimit të pacientëve me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të përfshirë në studimin tonë është R-CHOP, e aplikuar në 67 pacientë (ose 62.6% të të gjithë subjekteve në studim, duke përfshirë edhe rastin ku R-CHOP është kombinuar me radioterapinë), pasuar në skema e mjekimit CHOP, e aplikuar në 19 pacientë (ose 17.8% të të gjithë subjekteve në studim), dhe skema R-CVP e aplikuar në 9 pacientë ose 8.4% të subjekteve në studim dhe skema CVP e aplikua në 4 raste ose 3.7% të të gjithë subjekteve në studim. Skemat ose kombinimet e tjera të skemave të mjekimit janë më të rralla, duke u aplikuar vetëm në pacientë të vecantë (Tabela 11).

Tabela 11. Të dhëna lidhur me skemën e mjekimit tek subjektet në studim

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Skema e mjekimit		
Bleo-CHOP	1	0.9
C-VAD-R	1	0.9
CHOP	19	17.8
CNOP (mitoxantrom)	1	0.9
CVP	4	3.7
ESHAP	1	0.9
fotokimioter	1	0.9
kortizonik	1	0.9
R-CHOP	66	61.7
R-CHOP + radioterapi	1	0.9
R-CVP	9	8.4
R G Flu	1	0.9
Rossi-Ferrini	1	0.9

4.9 Krahasimi i parametrave të ndryshëm 3 muaj pas trajtimit

4.9.1 Përmasat e tumorit më të madh, përmasat e lienit, niveli i LDH dhe albuminës

Pas vënies së diagnozës, tek pacientët filloi të aplikohet skema më e përshtatshme e trajtimit për ta. Tre muaj pas mjekimit u ri-vlerësuan disa parametra të caktuar për të verifikuar nëse mjekimi ka qënë efektiv ose jo.

Tabela 12 paraqet krahasimin e vlerave mesatare të përmasave të tumorit më të madh, përmasave të lienit, nivelit të LDH-së dhe nivelit të albuminës tre muaj pas mjekimit me vlerat përkatëse të tyre në momentin e diagnozës. Mund të vihet re që, tre muaj pas mjekimit u evidentua një reduktim domethënës i përmasave mesatare të tumorit më të madh (nga 4.39 cm në momentin e diagnozës në 2.9 cm tre muaj pas diagnozës; $P < 0.001$), reduktim statistiki domethënës i përmasave të lienit (nga 16.22 cm në momentin e diagnozës në 14.22 cm tre muaj pas diagnozës; $P < 0.001$) dhe një reduktim domethënës i nivelit mesatar të LDH-së (nga 459.3 unite në momentin e diagnozës në 279.86 unite tre muaj pas diagnozës; $P = 0.001$). Kurse niveli i albuminës pothuajse nuk ndryshoi fare gjatë kësaj periudhe ($P = 0.633$).

Tabela 12. Krahasimi i disa parametrave statistikore tre muaj pas mjekimit tek subjektet në studim

Parametri statistikor	Koha e vlerësimit të parametrave		Vlera e P-së
	Në momentin e diagnozës	Tre muaj pas mjekimit	
Përmasat e tumorit më të madh (cm)	4.39 ± 4.35*	2.90 ± 2.73	<0.001 †
Përmasat e lienit (cm)	16.22 ± 3.69	14.22 ± 2.35	<0.001
Niveli i LDH	459.30 ± 1080	279.86 ± 157	<0.001
Niveli i albuminës (unite)	6.73 ± 1.23	6.67 ± 0.85	0.633

* Vlera mesatare ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së sipas testit jo-parametrik Wilcoxon test.

4.9.2 Status-performanca

Krahasimi i shpërndarjes së status performancës 3 muaj pas trajtimit me nivelet e saj në momentin e diagnozës paraqiten në Tabelën 13 në vijim. Mund të vihet re që, tre muaj pas mjekimit, 12.1% e pacientëve rezultuan plotësisht aktiv (ndërkohë që asnjë pacient nuk e kishte këtë nivel status-performance në momentin e diagnozës). Ndërkohë, përqindja e

pacientëve me nivelin 1 të status performancës u rrit në mënyrë domethënëse nga 10.3% në momentin e diagnozës në 35.5% tre muaj pas mjekimit kurse përqindjet e pacientëve me nivelet 2-4 të status performancës u ulën në mënyrë domethënëse tre muaj pas mjekimit krahasuar me përqindjet përkatëse në momentin e diagnozës (nga 53.3% në 39.3% për nivelin 2, nga 29.9% në 10.3% për nivelin 3, dhe nga 6.5% në 1.9% për nivelin 4). Të gjitha këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.001$) duke demonstruar efektivitetin e mjekimit lidhur me këtë parametër (Tabela 13).

Tabela 13. Niveli i status-performancës në momentin e diagnozës dhe tre muaj pas mjekimit

Variabli	Koha e vlerësimit të parametrit		Vlera e P-së
	Në momentin e diagnozës	Tre muaj pas mjekimit	
Status performanca			
Plotësisht aktiv (0)	0 (0.0) *	13 (12.1)	<0.001†
I tërhequr nga aktiviteti i rëndë fizik (1)	11 (10.3)	38 (35.5)	
Ambulator (2)	57 (53.3)	42 (39.3)	
Shtirë në krevat mbi >50% të ditës (3)	32 (29.9)	11 (10.3)	
Komplet shtrirë, s' kujdeset dot për veten (4)	7 (6.5)	2 (1.9)	
Vdekur (5)	0 (0.0)	1 (0.9)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e P-së sipas testit hi katror.

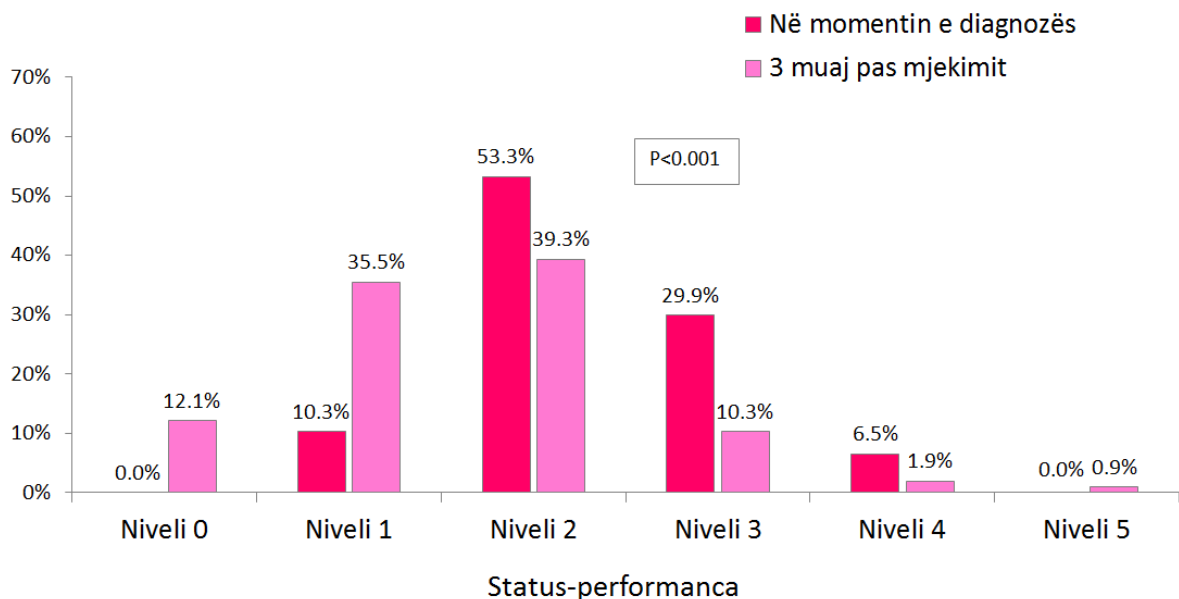


Figura 9. Status-performanca sipas kohës së studimit

4.9.3 Përshirja ekstranodale

Një tjetër parametër për të vlerësuar efektivitetin e mjekimit është dhe vlerësimi i prekjes ekstranodale pas aplikimit të tij. Tabela 14 në vijim paraqet të dhënat lidhur me prekjen ekstranodale në momentin e diagnozës dhe 3 muaj pas mjekimit. Krahasimi i këtyre të dhënave sugjeron që, përqindja e pacientëve me prekje ekstranodale u reduktua nga 52.3% në fillim të mjekimit në 30.2% tre muaj pas mjekimit dhe ky ndryshim rezultoi statistikisht domethënës ($P=0.001$).

Në këtë mënyrë, mjekimi rezultoi efektiv në reduktimin domethënës të prekjes ekstranodale tre muaj pas aplikimit të tij (Tabela 14).

Tabela 14. Shpërndarja e prekjes ekstranodale në momentin e diagnozës dhe tre muaj pas mjekimit

Variabli	Koha e vlerësimit të parametrimit		Vlera e P-së
	Në momentin e diagnozës	Tre muaj pas mjekimit	
Prekja ekstranodale			
Jo	51 (47.7)	74 (69.8)	0.001†
Po	56 (52.3)	32 (30.2)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e P-së sipas testit McNemar për dy mostra të lidhura.

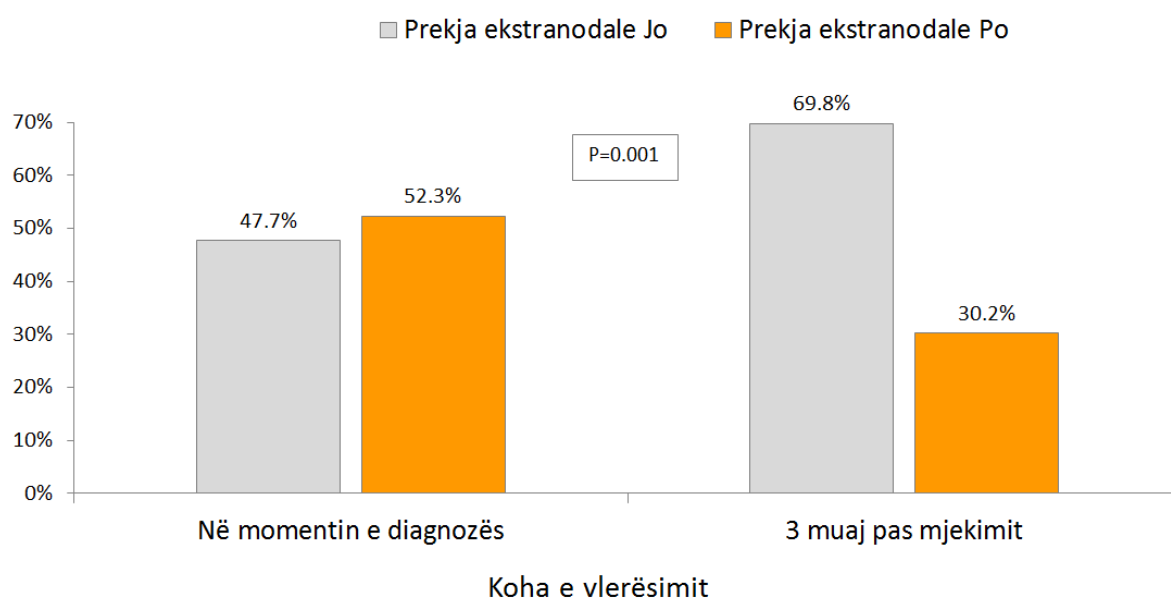


Figura 10. Prekja ekstranodale sipas kohës së studimit

4.9.4 Simptomat B

Një ndër parametrat për të vlerësuar efektivitetin e mjekimit është dhe vlerësimi i prekjes ekstranodale pas aplikimit të tij. Tabela 15 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e simptomave B në momentin e diagnozës dhe 3 muaj pas mjekimit. Krahasimi i këtyre të dhënave sugjeron që, përqindja e pacientëve që kishin ende simptoma B u reduktua në mënyrë domethënëse nga 62.6% në fillim të mjekimit në 10.4% tre muaj pas mjekimit ($P < 0.001$).

Në këtë mënyrë, mjekimi rezultoi efektiv në reduktimin domethënës të pranisë së simptomave B tre muaj pas aplikimit të tij (Tabela 15).

Tabela 15. Prania e simptomave B në momentin e diagnozës dhe tre muaj pas mjekimit

Variabli	Koha e vlerësimit të parametrimit		Vlera e P-së
	Në momentin e diagnozës	Tre muaj pas mjekimit	
Simptomat B			
Jo	40 (37.4)	95 (89.6)	<0.001†
Po	67 (62.6)	11 (10.4)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e P-së sipas testit McNemar për dy mostra të lidhura.

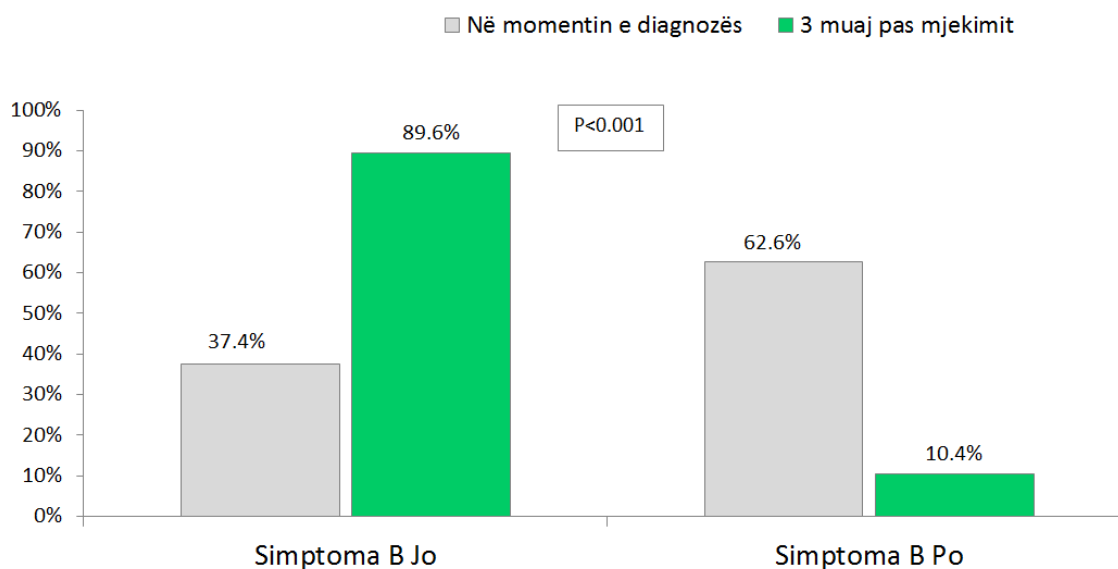


Figura 11. Statusi i pranisë së simptomave B sipas kohës së studimit

4.9.5 Prekja e heparit, pulmoneve, limfonodulave dhe palcës së kockave

Tabela 16 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e prekjes së heparit, pulmoneve, limfonodulave dhe palcës së kockave në momentin e diagnozës dhe 3 muaj pas mjekimit. Krahasimi i këtyre të dhënave sugjeron që, përqindja e pacientëve që kishin ende prekje të heparit, pulmoneve, limfonodulave dhe palcës së kockës u reduktua tre muaj pas mjekimit krahasuar me përqindjet përkatëse në fillim të mjekimit. Megjithatë, reduktimi rezultoi domethënës nga ana statistikore vetëm për prekjen e palcës së kockave (nga 27.1% në momentin e diagnozës në 13.3% tre muaj pas mjekimit; $P=0.013$) kurse reduktimet lidhur me heparin, limfonodulat dhe pulmonet rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore ($P>0.05$). Pavarësisht kësaj, domethënia klinike sugjeron që mjekimi rezultoi në reduktimin e prekjes së heparit, pulmoneve dhe limfonodulave tre muaj pas aplikimit të tij (Tabela 16).

Tabela 16. Prekja e organeve specifike në momentin e diagnozës dhe tre muaj pas mjekimit

Variabli	Koha e vlerësimit të parametrut		Vlera e P-së
	Në momentin e diagnozës	Tre muaj pas mjekimit	
Prekja e heparit			
Jo	99 (92.5)	99 (93.4)	0.803†
Po	8 (7.5)	7 (6.6)	
Prekja e pulmoneve			
Jo	94 (87.9)	100 (94.3)	0.097
Po	13 (12.1)	6 (5.7)	
Prekja e limfonodulave			
Jo	18 (16.8)	22 (20.8)	0.463
Po	89 (83.2)	84 (79.2)	
Prekja e palcës së kockës			
Jo	78 (72.9)	91 (86.7)	0.013
Po	29 (27.1)	14 (13.3)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e P-së sipas testit McNemar për dy mostra të lidhura.

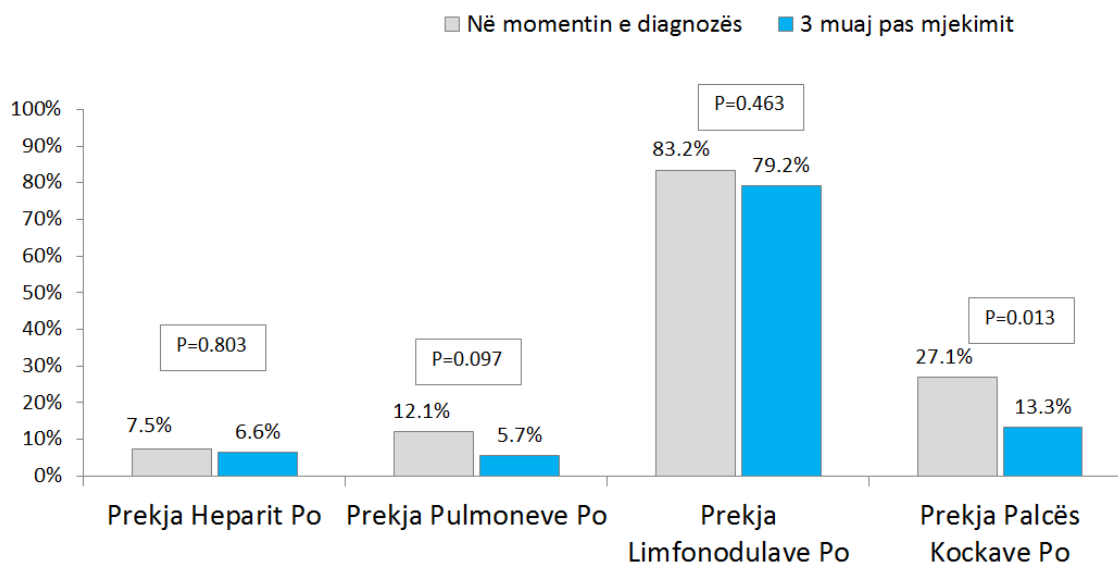


Figura 12. Statusi i prekjës së organeve specifike sipas kohës së studimit

4.10 Krahasimi i parametrave të ndryshëm 6 muaj pas trajtimit

4.10.1 Përmasat e tumorit më të madh, përmasat e lienit, niveli i LDH dhe albuminës

Gjashtë muaj pas mjekimit (pas 6-ciklesh mjekimi) u ri-vlerësuan disa parametra të caktuar për të verifikuar nëse mjekimi ka qënë efektiv ose jo.

Tabela 17 paraqet krahasimin e vlerave mesatare të përmasave të tumorit më të madh, përmasave të lienit, nivelit të LDH-së dhe nivelit të albuminës 6 muaj pas mjekimit me vlerat përkatëse të tyre në momentin e diagnozës. Mund të vihet re që, 6 muaj pas mjekimit u evidentua një reduktim i mëtejshëm dhe domethënës i përmasave mesatare të tumorit më të madh (nga 4.39 cm në momentin e diagnozës dhe 2.9 cm tre muaj pas mjekimit në 2.15 cm 6 muaj pas mjekimit; $P < 0.001$), reduktim statistikiqisht domethënës i përmasave të lienit (nga 16.22 cm në momentin e diagnozës dhe 14.22 cm tre muaj pas mjekimit në 12.98 cm 6 muaj pas mjekimit; $P < 0.001$) dhe një reduktim domethënës i nivelit mesatar të LDH-së (nga 459.3 unite në momentin e diagnozës dhe 279.86 unite tre muaj pas mjekimit në 258.21 unite 6 muaj pas mjekimit; $P < 0.001$). Kurse niveli i albuminës pothuajse nuk ndryshoi fare gjatë kësaj periudhe ($P = 0.920$).

Tabela 17. Krahasimi i disa parametrave statistikore 6 muaj pas mjekimit tek subjektet në studim

Parametri statistikor	Koha e vlerësimit të parametrave		Vlera e P-së
	Në momentin e diagnozës	6 muaj pas mjekimit	
Përmasat e tumorit më të madh (cm)	4.39 ± 4.35*	2.15 ± 2.76	<0.001 †
Përmasat e lienit (cm)	16.22 ± 3.69	12.98 ± 2.41	<0.001
Niveli i LDH	459.30 ± 1080	258.21 ± 173	<0.001
Niveli i albuminës (unite)	6.73 ± 1.23	6.75 ± 0.86	0.920

* Vlera mesatare ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së sipas testit jo-parametrik Wilcoxon test.

4.10.2 Status-performanca

Krahasimi i shpërndarjes së status performancës 6 muaj pas trajtimit me nivelet e saj në momentin e diagnozës paraqiten në Tabelën 18 në vijim. Mund të vihet re që, 6 muaj pas mjekimit, 26.4% e pacientëve rezultuan plotësisht aktivë (krahasuar me 12.1% tre muaj pas mjekimit dhe me 0% të pacientëve me këtë nivel status-performance në momentin e diagnozës). Ndërkohë, përqindja e pacientëve me nivelin 1 të status performancës u rrit në mënyrë domethënëse nga 10.3% në momentin e diagnozës dhe 35.5% tre muaj pas mjekimit në 44.3% gjashtë muaj pas mjekimit kurse përqindjet e pacientëve me nivelet 2-3 të status performancës u ulën në mënyrë domethënëse gjashtë muaj pas mjekimit krahasuar me përqindjet përkatëse në momentin e diagnozës dhe tre muaj pas mjekimit (nga 53.3% dhe 39.3% në 19.8% për nivelin 2, përkatësisht; dhe nga 29.9% dhe 10.3% në 1.9% për nivelin 3, përkatësisht). Kurse përqindja e pacientëve me nivelin 4 të status performancës u ul nga 6.5% në momentin e diagnozës në 2.8% gjashtë muaj pas mjekimit. Të gjitha këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.001$) duke demonstruar efektivitetin e mjekimit lidhur me këtë parametër (Tabela 18).

Tabela 18. Niveli i status-performancës në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit

Variabli	Koha e vlerësimit të parametrimit		Vlera e P-së
	Në momentin e diagnozës	6 muaj pas mjekimit	
Status performanca			
Plotësisht aktiv (0)	0 (0.0) *	28 (26.2)	<0.001 †
I tërhequr nga aktiviteti i rëndë fizik (1)	11 (10.3)	47 (43.9)	
Ambulator (2)	57 (53.3)	21 (19.6)	

Shtrirë në krevat mbi >50% të ditës (3)	32 (29.9)	2 (1.9)	
Komplet shtrirë, s'kujdeset dot për veten (4)	7 (6.5)	3 (2.8)	
Vdekur (5)	0 (0.0)	5 (4.7)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e P-së sipas testit hi katror.

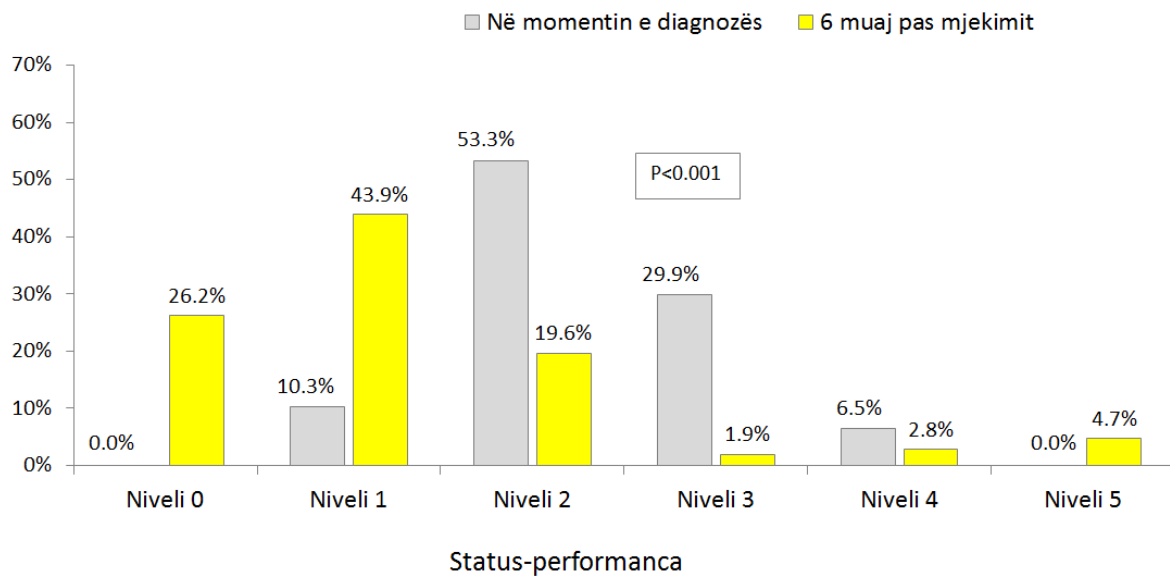


Figura 13. Niveli i status-performancës sipas kohës së studimit

4.10.3 Përshirja ekstranodale

Një tjetër parametër për të vlerësuar efektivitetin e mjekimit është dhe vlerësimi i prekjës ekstranodale pas aplikimit të tij. Tabela 19 në vijim paraqet të dhënat lidhur me prekjën ekstranodale në momentin e diagnozës dhe 3 muaj pas mjekimit. Krahasimi i këtyre të dhënave sugjeron që, përqindja e pacientëve me prekje ekstranodale u reduktua nga 52.3% në fillim të mjekimit (dhe 30.2% tre muaj pas mjekimit) në 13.7% gjashtë muaj pas mjekimit dhe ky ndryshim rezultoi statistikisht domethënës ($P < 0.001$).

Në këtë mënyrë, mjekimi rezultoi efektiv në reduktimin domethënës të prekjës ekstranodale gjashtë muaj pas aplikimit të tij (Tabela 19).

Tabela 19. Shpërndarja e prekjës ekstranodale në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit

Variabli	Koha e vlerësimit të parametrit		Vlera e P-së
	Në momentin e diagnozës	6 muaj pas mjekimit	

Prekja ekstranodale			
Jo	51 (47.7)	88 (86.3)	<0.001†
Po	56 (52.3)	14 (13.7)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e P-së sipas testit McNemar për dy mostra të lidhura.

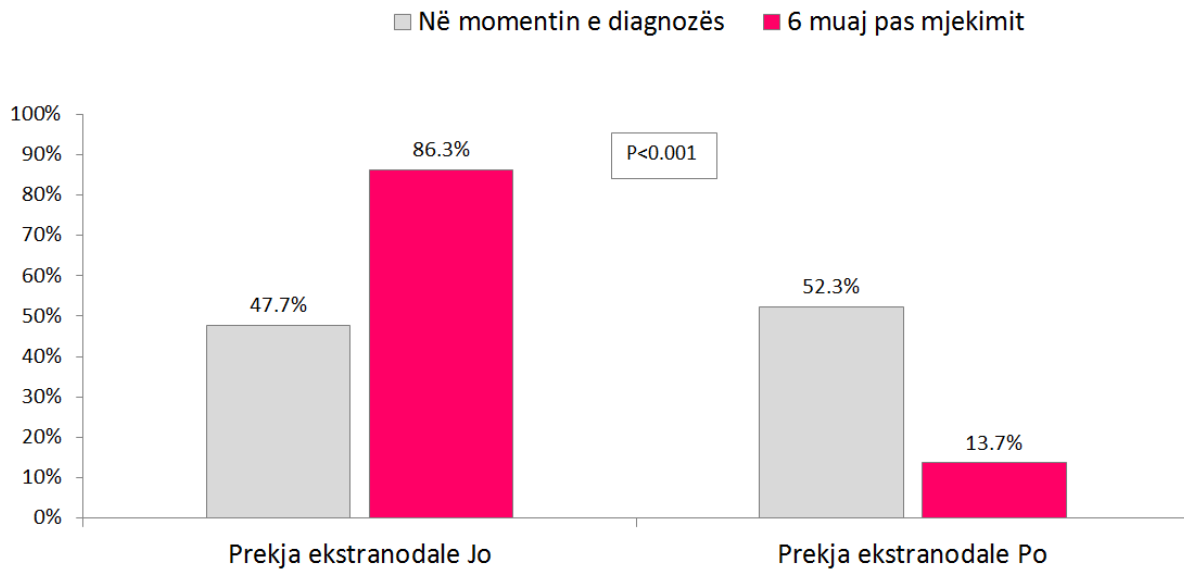


Figura 14. Prekja ekstranodale sipas kohës së studimit

4.10.4 Simptomat B

Një ndër parametrat për të vlerësuar efektivitetin e mjekimit është dhe vlerësimi i prekjes ekstranodale pas aplikimit të tij. Tabela 20 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e simptomave B në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit. Krahasimi i këtyre të dhënave sugjeron që, përqindja e pacientëve që kishin ende simptoma B u reduktua në mënyrë domethënëse nga 62.6% në fillim të mjekimit (dhe 10.4% tre muaj pas mjekimit) në 2% gjashtë muaj pas mjekimit ($P < 0.001$).

Në këtë mënyrë, mjekimi rezultoi efektiv në reduktimin domethënës të pranisë së simptomave B gjashtë muaj pas aplikimit të tij (Tabela 20).

Tabela 20. Prania e simptomave B në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit

Variabli	Koha e vlerësimit të parametrës		Vlera e P-së
	Në momentin e	6 muaj pas	

	diagnozës	mjekimit	
Simptomat B			
Jo	40 (37.4)	100 (98.0)	<0.001†
Po	67 (62.6)	2 (2.0)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e P-së sipas testit McNemar për dy mostra të lidhura.

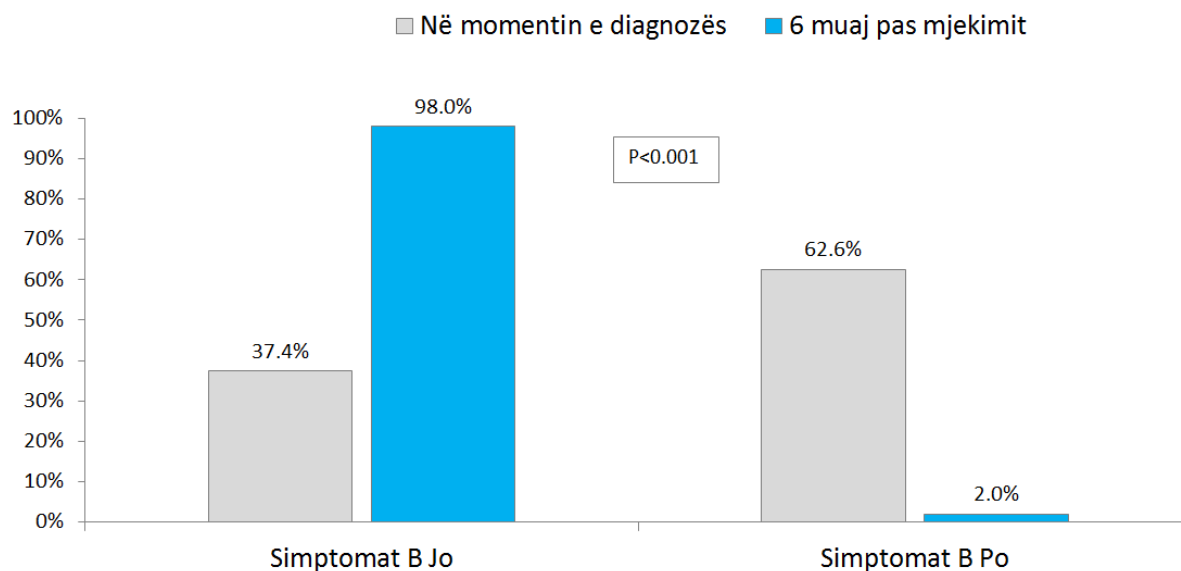


Figura 15. Statusi i simptomave B sipas kohës së studimit

4.10.5 Prekja e heparit, pulmoneve, limfonodulave dhe palcës së kockave

Tabela 21 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e prekjes së heparit, pulmoneve, limfonodulave dhe palcës së kockave në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit. Krahasimi i këtyre të dhënave sugjeron që, përqindja e pacientëve që kishin ende prekje të heparit, pulmoneve, dhe palcës së kockës u reduktua gjashtë muaj pas mjekimit krahasuar me përqindjet përkatëse në fillim të mjekimit. Reduktimi rezultoi domethënës nga ana statistikore për prekjen e pulmoneve (nga 12.1% në momentin e diagnozës dhe 5.7% tre muaj pas mjekimit në 0% gjashtë muaj pas mjekimi; $P<0.001$), palcës së kockave (nga 27.1% në momentin e diagnozës dhe 13.3% tre muaj pas mjekimit në 2% gjashtë muaj pas mjekimi; $P<0.001$) dhe limfonodulave (nga 83.2% në momentin e diagnozës dhe 79.2% tre muaj pas mjekimit në 52.9% gjashtë muaj pas mjekimi; $P<0.001$) kurse reduktimet lidhur me heparin reduktuan jo domethënëse statistikisht. Si përfundim, domethënia statistikore dhe klinike sugjeron gjerësisht që pas 6 muajsh mjekimi kemi një reduktim të së heparit, pulmoneve, limfonoduleve dhe palcës së kockës (Tabela 21).

Tabela 21. Prekja e organeve specifike në momentin e diagnozës dhe 6 muaj pas mjekimit

Variabli	Koha e vlerësimit të parametrimit		Vlera e P-së
	Në momentin e diagnozës	6 muaj pas mjekimit	
Prekja e heparit			
Jo	99 (92.5)	98 (96.1)	0.269†
Po	8 (7.5)	4 (3.9)	
Prekja e pulmoneve			
Jo	94 (87.9)	102 (100.0)	<0.001
Po	13 (12.1)	0 (0.0)	
Prekja e limfonodulave			
Jo	18 (16.8)	48 (47.1)	<0.001
Po	89 (83.2)	54 (52.9)	
Prekja e palca së kockës			
Jo	78 (72.9)	99 (98.0)	<0.001
Po	29 (27.1)	2 (2.0)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e P-së sipas testit McNemar për dy mostra të lidhura.

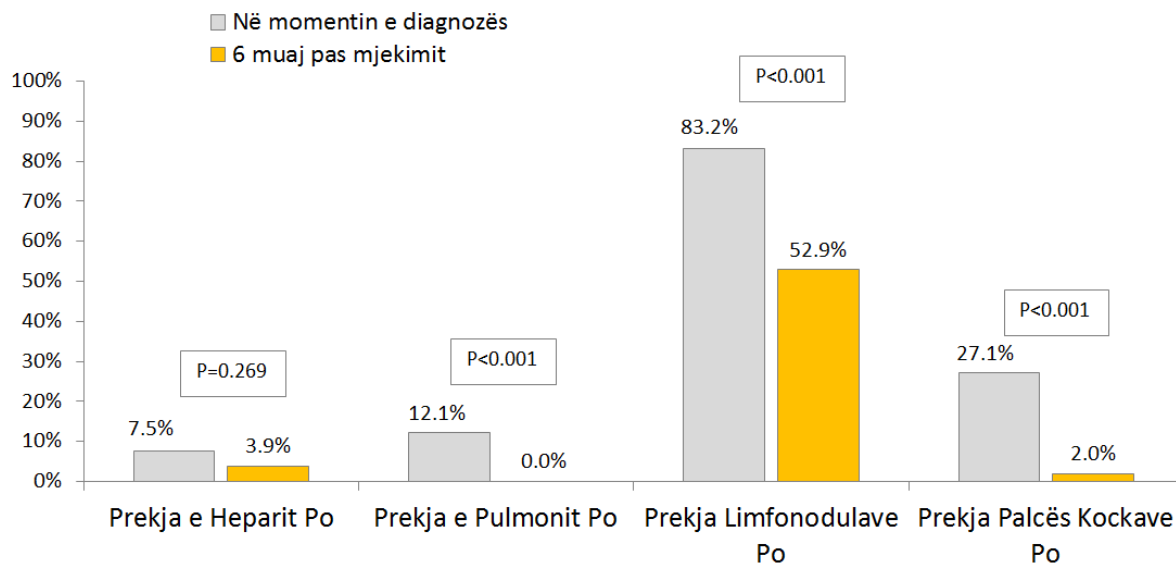


Figura 16. Prekja e organeve specifike sipas kohës së studimit

4.11 Të dhëna lidhur me mbijetesën e subjekteve në studim

Për pacientët e përfshirë në këtë studim u vlerësua edhe mbijetesja e tyre përgjatë kohës së ndjekjes, duke regjistruar statusin e tyre jetësor (gjallë ose vdekur) në cdo pikë kohore të përfshirë në studim. Këto të dhëna, mundësuan llogaritjen e kurbave të mbijetesës për pacientët me limfomë jo-Hodgkiniane si dhe vlerësimin e raportit të rrezikut për të vdekur për këta pacientë në përgjithësi dhe sipas variableve të ndryshëm të pavarur.

Pikat kohore të verifikimit të statusit jetësor të pacientëve në këtë studim janë:

- Në momentin e diagnozës (momenti T0);
- Pas 3 ciklesh mjekimi ose pas 3 muajsh nga diagnoza (momenti T1);
- Pas 6 ciklesh mjekimi ose pas 6 muajsh nga diagnoza (momenti T2);
- Një vit pas përfundimit të mjekimit (momenti T3);
- Dy vjet pas momentit T3 (momenti T4).

Tabela 22 në vijim paraqet statusin jetësor të pacientëve me LJH të përfshirë në studim sipas pikave kohore të verifikimit të këtij statusi. Mund të vihet re që proporcioni i personave të vdekur rritet me kalimin e kohës pas momentit të diagnozës, duke qënë në nivelin 2.8% tre muaj pas diagnozës, 5.6% gjashtë muaj pas diagnozës, 23.4% 18 muaj pas diagnozës dhe për të arritur vlerën maksimale prej 39.3% 42 muaj pas diagnozës (Tabela 22).

Tabela 22. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas statusit jetësor

Variabli	Momenti kohor i verifikimit të statusit jetësor				
	T0	T1	T2	T3	T4
Statusi jetësor					
Gjallë	107 (100.0)	104 (97.2)	101 (94.4)	82 (76.6)	65 (60.7)
Vdekur	0 (0.0)	3 (2.8)	6 (5.6)	25 (23.4)	42 (39.3)

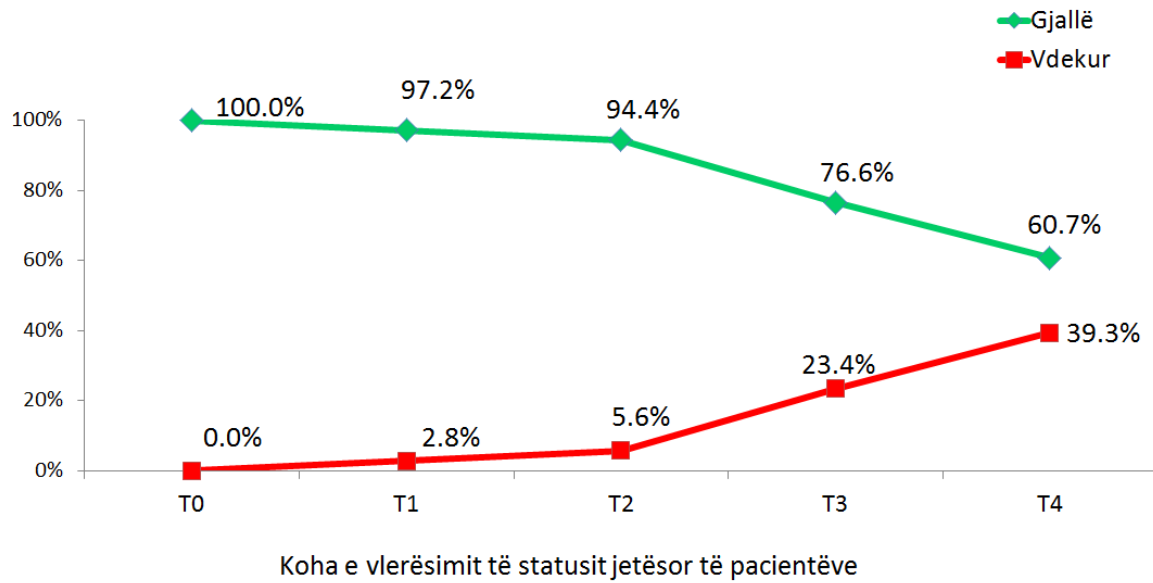


Figura 17. Statusi jetësor i pacientëve në kohë

4.11.1 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim

Koha e ndjekjes së pacientëve të përfshirë në studim varionte nga 1 muaj (në një rast të vetëm) deri në 51 muaj (po në një rast të vetëm), me një vlerë mesatare ndjekje prej 29 muajsh.

Figura 18 në vijim paraqet kurbën e mbijetesës së përgjithshme të pacientëve me LJH të përfshirë në studim përgjatë të gjithë periudhës së ndjekjes. Mund të shihet që niveli i mbijetesës pas 51 muajsh nga momenti i diagnozës është rreth 56%.

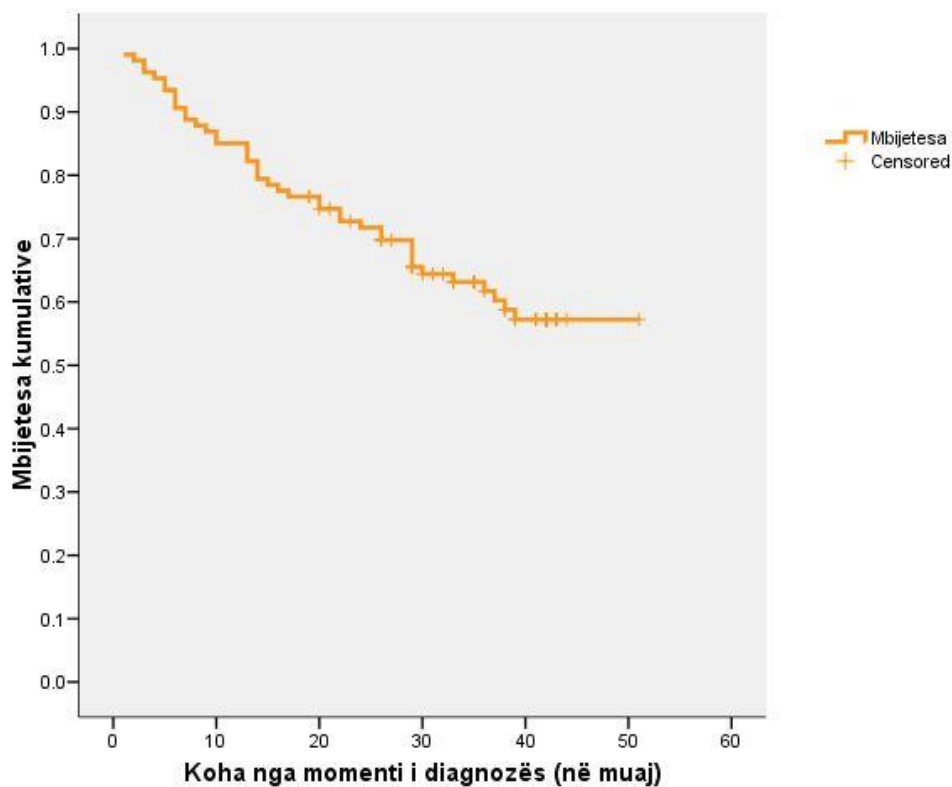


Figura 18. Kurba e përgjithshme e mbijetesës së pacientëve me LJH të përfshirë në studim

4.11.2 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 19 në vijim. Vihet re që kemi një ulje të theksuar të mbijetesës me rritjen e gradës së limfomës. Këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.001$) [Tabela 23].

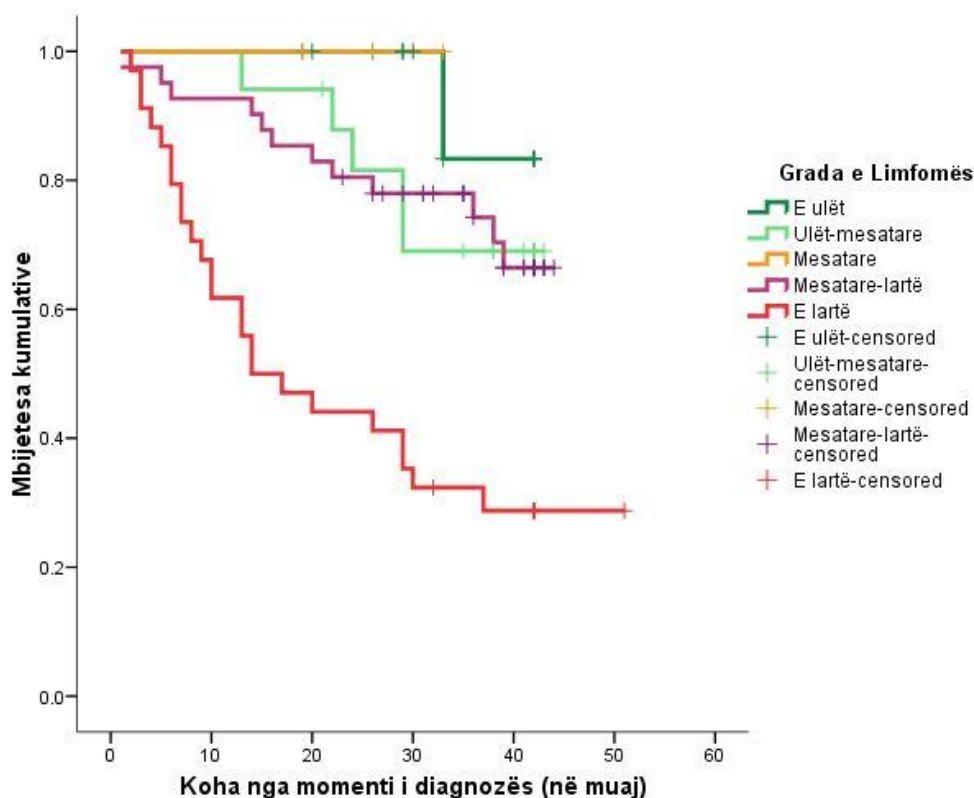


Figura 19. Mbijetesë e përgjithshme sipas gradës së limfomës

Në Tabelën 23 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas gradës së limfomës.

Tabela 23. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas gradës së limfomës

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	27.581	4	<0.001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	30.284	4	<0.001
Tarone-Ware	29.432	4	<0.001

4.11.3 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas nivelit të status-performancës në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas nivelit të status-performancës në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 20 në vijim. Vihet re që kemi një ulje të theksuar të mbijetesës me përkeqësimin e indikatorit të status performancës. Këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.001$) [Tabela 24].

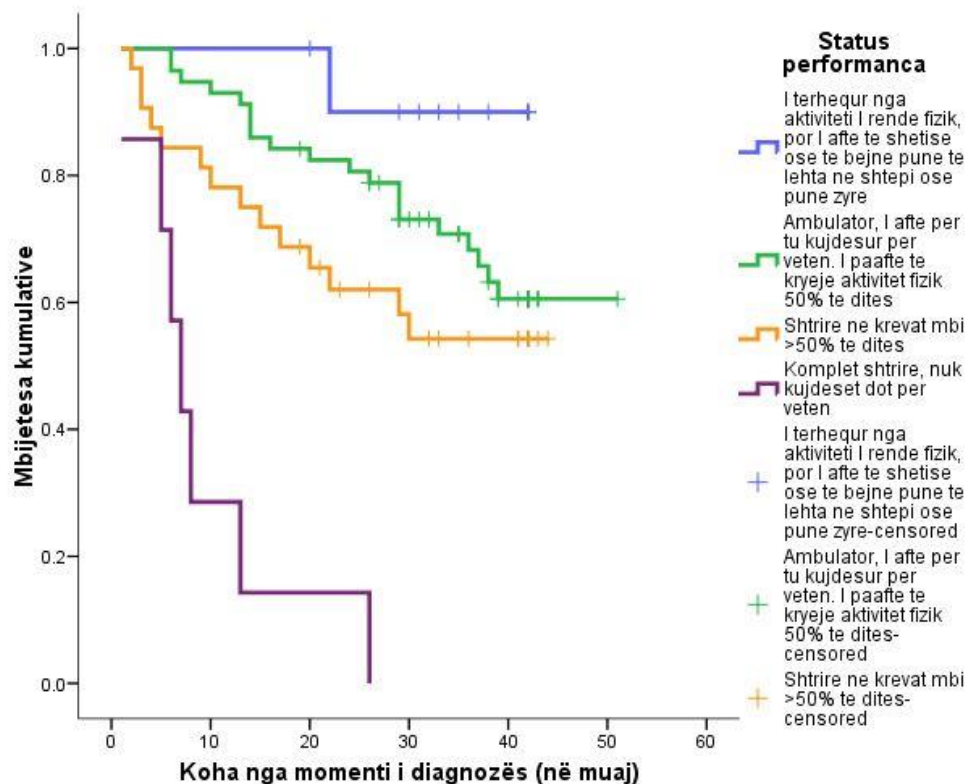


Figura 20. Mbijetesë e përgjithshme sipas nivelit të status-performancës

Në Tabelën 24 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas gradës së limfomës.

Tabela 24. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas nivelit të status-performancës

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	43.834	3	<0.001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	42.647	3	<0.001
Tarone-Ware	43.329	3	<0.001

4.11.4 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjës ekstrasnodale në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas statusit të prekjës ekstrasnodale në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 21 në vijim. Vihet re që kemi një ulje të

mbijetesës tek pacientët me prekje ekstranodale. Këto ndryshime rezultuan me domethënie statistikore në kufi [Tabela 25].

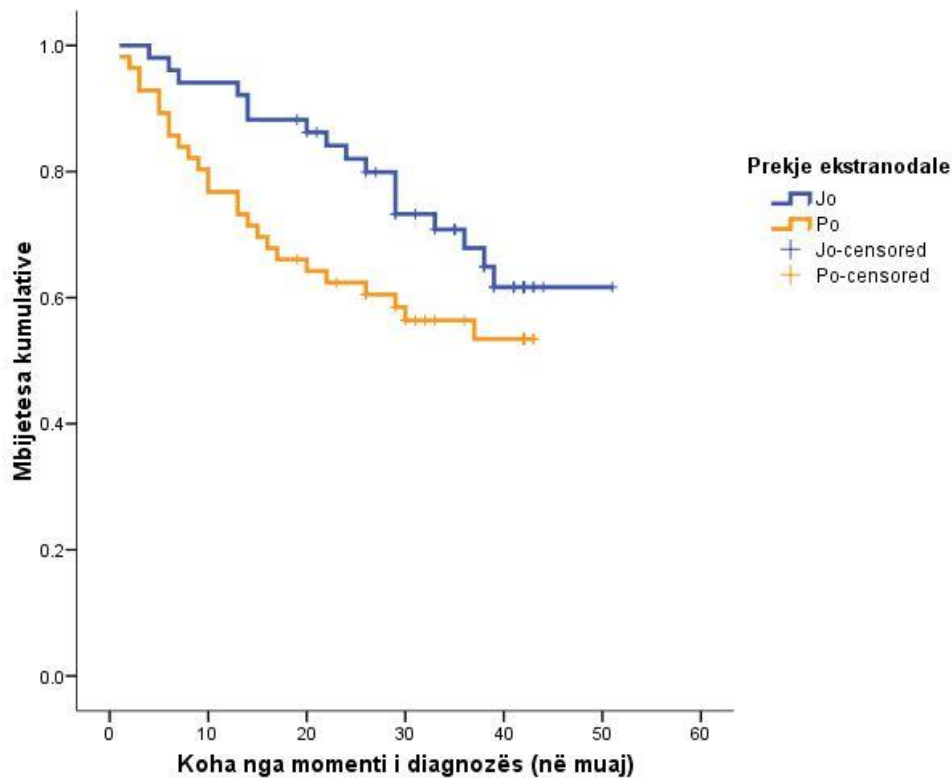


Figura 21. Mbijetesë e përgjithshme sipas statusit të prekjes ekstranodale

Në Tabelën 25 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas statusit të prekjes ekstranodale.

Tabela 25. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjes ekstranodale

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	2.464	1	0.116
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4.222	1	0.040
Tarone-Ware	3.405	1	0.065

4.11.5 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të simptomave B në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas statusit të simptomave B në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 22 në vijim. Vihet re që kemi një ulje të theksuar të mbijetesës tek pacientët me prani të simptomave B kundrejt atyre pa simptoma B. Këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.05$) [Tabela 26].

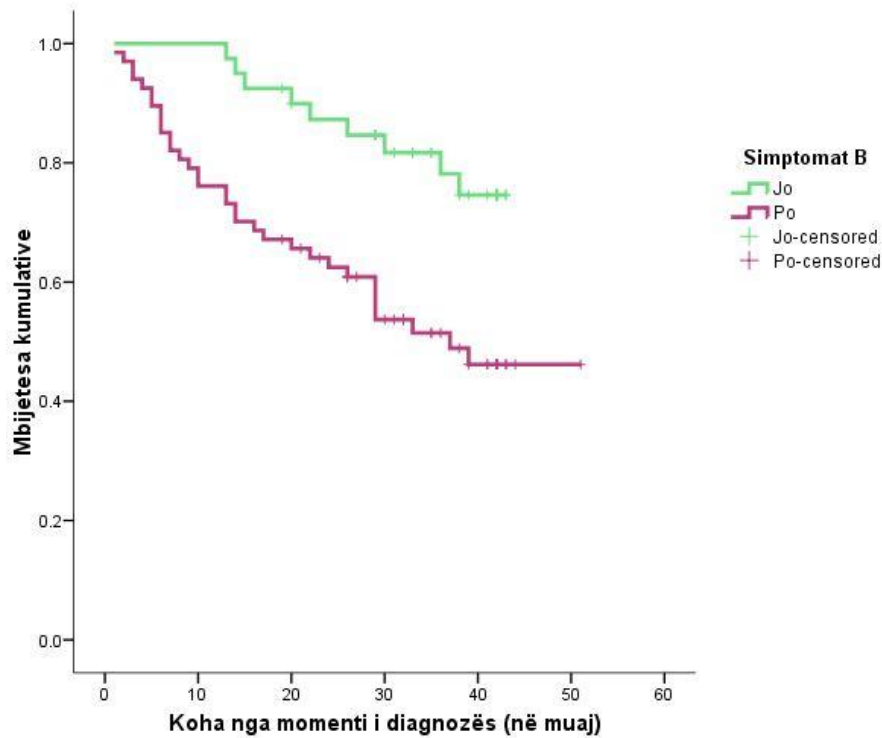


Figura 22. Mbijetesë e përgjithshme sipas statusit të simptomave B

Në Tabelën 26 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas statusit të simptomave B.

Tabela 26. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të simptomave B

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	9.138	1	0.003
Breslow (Generalized Wilcoxon)	10.343	1	0.001
Tarone-Ware	9.877	1	0.002

4.11.6 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të sëmundjeve shoqëruese në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas statusit të sëmundjeve shoqëruese në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 23 në vijim. Vihet re që kemi një ulje të mbijetesës tek pacientët me sëmundje shoqëruese kundrejt atyre pa sëmundje shoqëruese. Këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.05$) [Tabela 27].

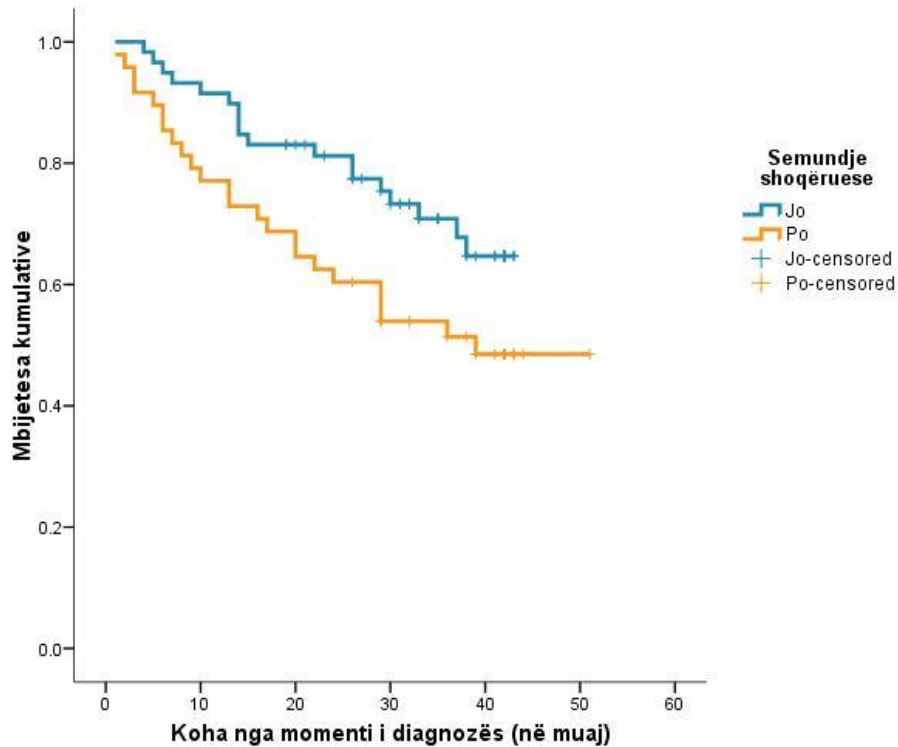


Figura 23. Mbijetesë e përgjithshme sipas pranisë së sëmundjeve shoqëruese

Në Tabelën 27 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas pranisë së sëmundjeve shoqëruese.

Tabela 27. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas pranisë së sëmundjeve shoqëruese

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	3.906	1	0.048
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4.798	1	0.029
Tarone-Ware	4.431	1	0.035

4.11.7 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas gjinisë së subjekteve në studim

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas gjinisë së subjekteve në studim paraqiten në Figurën 24 në vijim. Vihet re që mbijetesa kumulative është më e ulët tek meshkujt sesa tek femrat. Megjithatë, këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$) [Tabela 28].

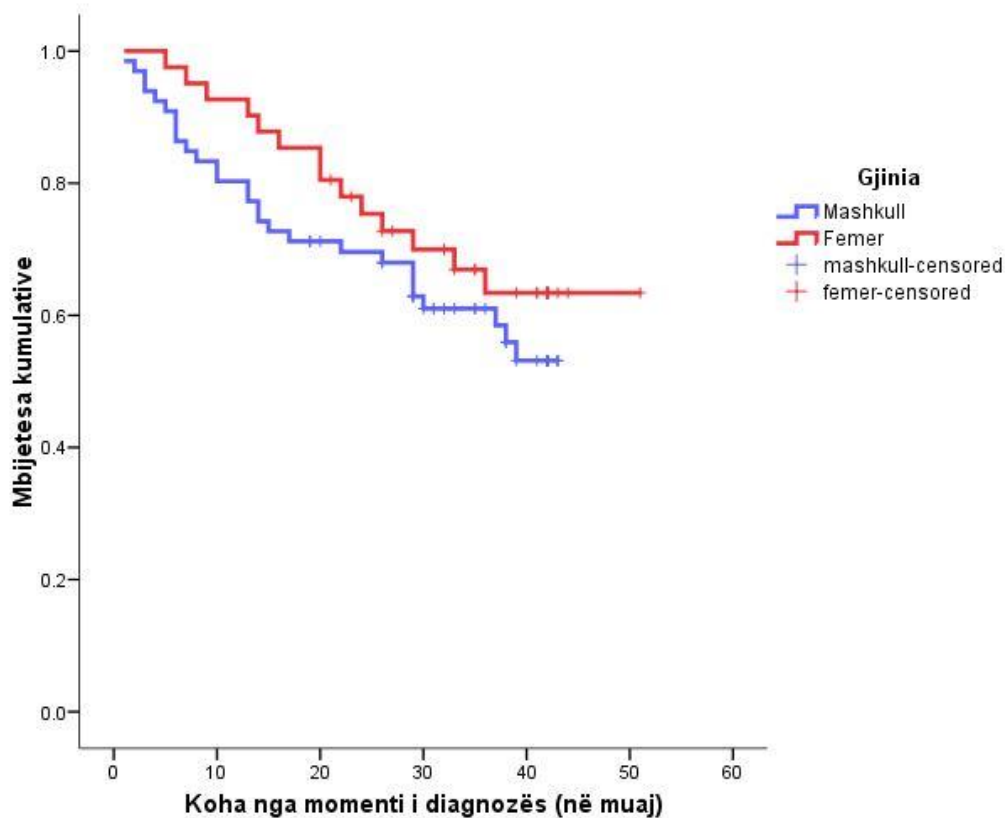


Figura 24. Mbijetesë e përgjithshme sipas gjinisë së pacientëve në studim

Në Tabelën 28 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas gjinisë së pacientëve në studim.

Tabela 28. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas gjinisë së pacientëve në studim

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	1.128	1	0.288
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1.450	1	0.228
Tarone-Ware	1.280	1	0.258

4.11.8 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas moshës së subjekteve në studim

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas moshës së subjekteve në studim paraqiten në Figurën 25 në vijim. Vihet re që mbijetesat kumulative është më e ulët tek moshat më të vjetra (64-78 vjec) por trendi nuk është i qartë pasi mbijetesat është më e ulët tek moshat 16-54 krahasuar me moshat 55-63 vjec. Megjithatë, këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$) [Tabela 29]. Kjo nënkupton që prognoza e sëmundjes nuk varet shumë nga moshë kur ajo shfaqet por janë faktorë të tjerë që përcaktojnë trajektoren e saj.

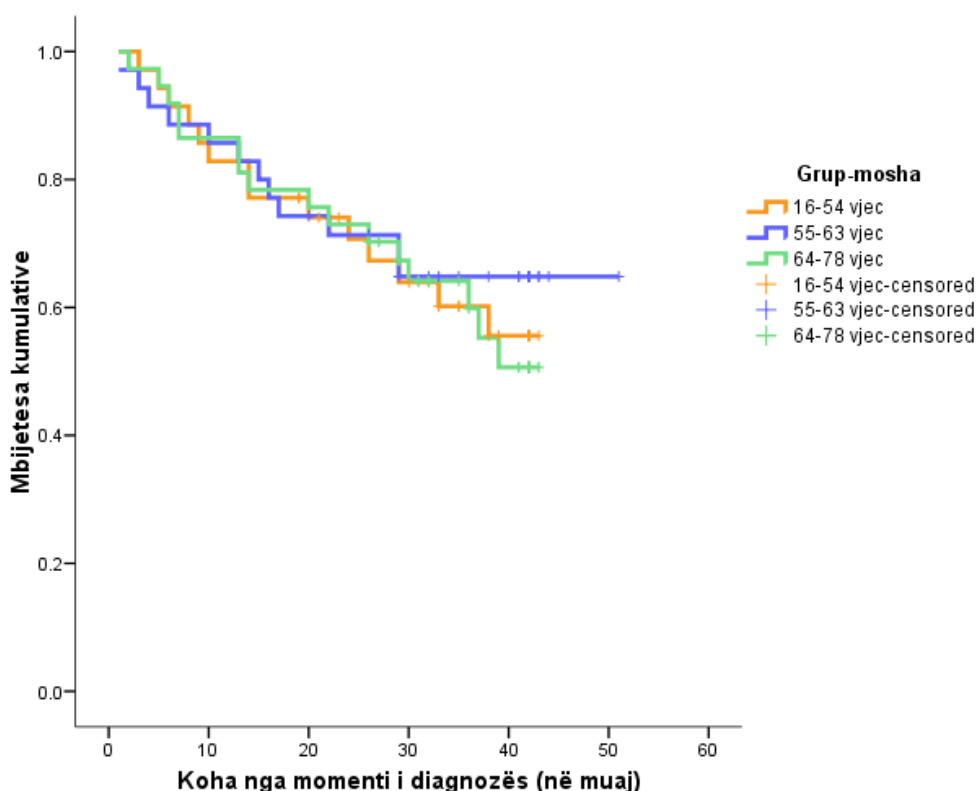


Figura 25. Mbijetesat e përgjithshme sipas moshës së pacientëve në studim

Në Tabelën 29 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas moshës së pacientëve në studim.

Tabela 29. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas moshës së pacientëve në studim

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
-------------------	-----------	-------------------	--------------

Log Rank (Mantel-Cox)	0.444	2	0.801
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0.098	2	0.952
Tarone-Ware	0.218	2	0.897

4.11.9 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së heparit në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së heparit në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 26 në vijim. Vihet re që mbijetesa kumulative është më e ulët tek pacientët ku është prekur hepari krahasuar me pacientët pa prekje të heparit. Këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.05$) [Tabela 30].

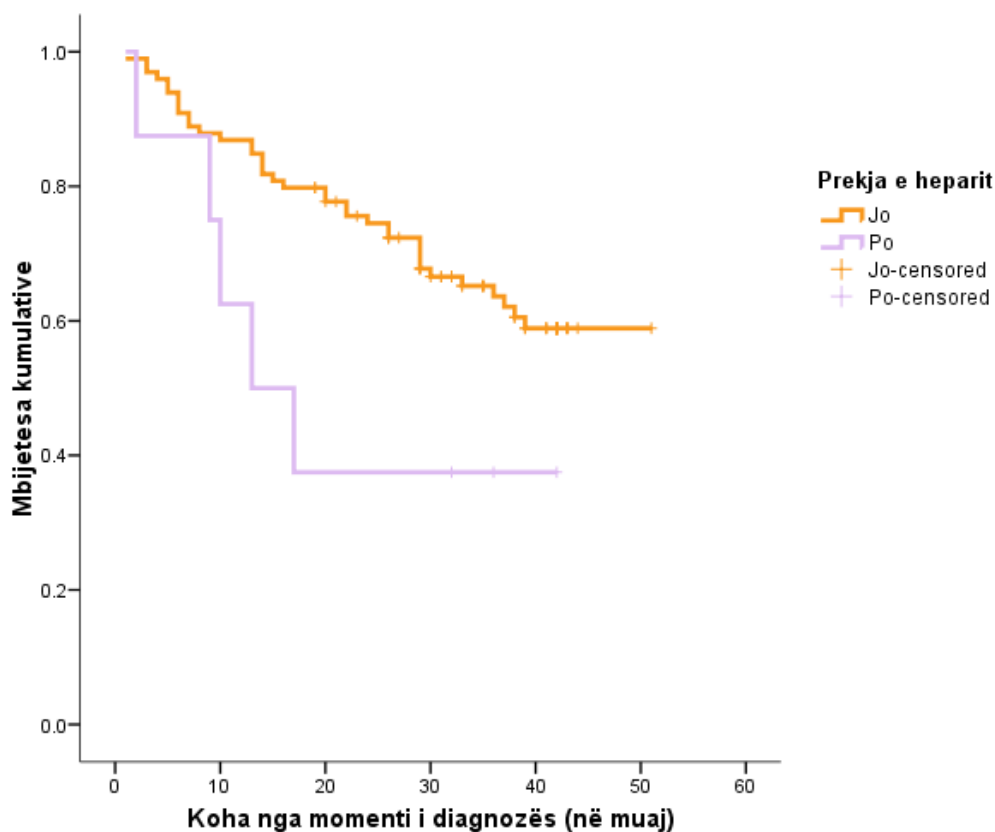


Figura 26. Mbijetesë e përgjithshme sipas statusit të prekjes së heparit

Në Tabelën 30 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas statusit të prekjes së heparit në momentin e diagnozës së LJH-së.

Tabela 30. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjes së heparit

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	3.677	1	0.055
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4.588	1	0.032
Tarone-Ware	4.224	1	0.040

4.11.10 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së pulmonit në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së pulmonit në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 27 në vijim. Vihet re që mbijetesat kumulative është më e ulët tek pacientët ku është prekur pulmoni krahasuar me pacientët pa prekje të tij. Këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$) [Tabela 31].

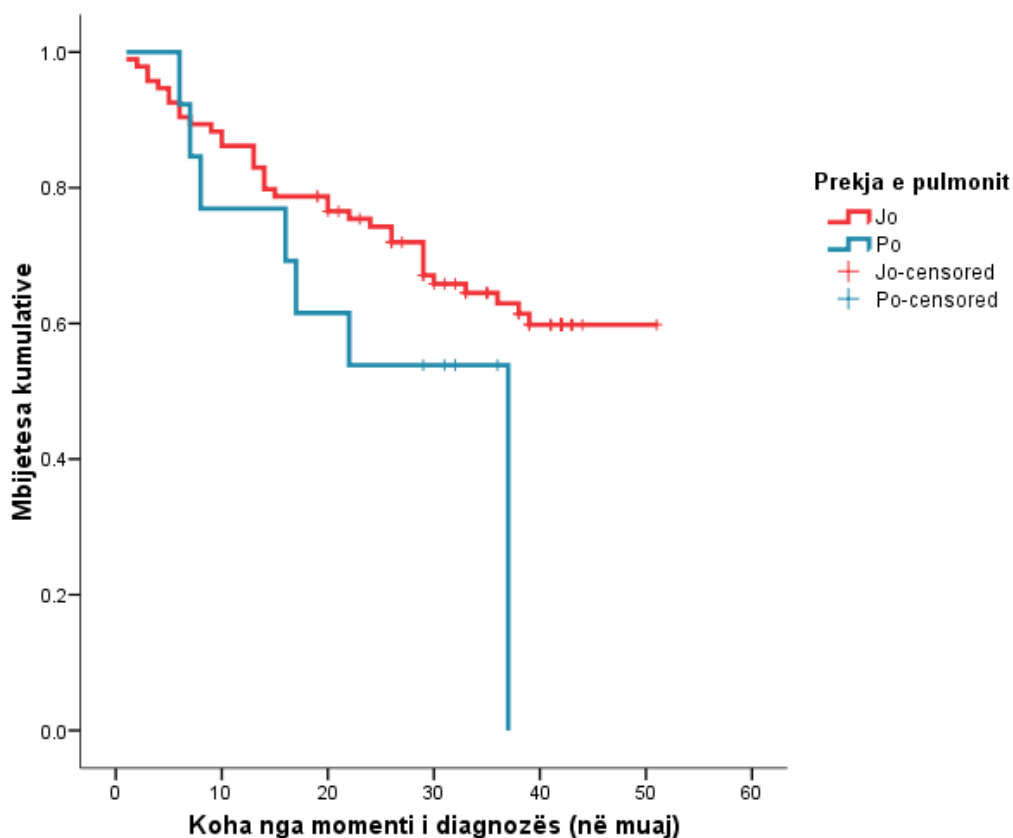


Figura 27. Mbijetesat e përgjithshme sipas statusit të prekjes së pulmonit

Në Tabelën 31 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas statusit të prekjes së pulmonit në momentin e diagnozës së LJV-së.

Tabela 31. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjes së pulmonit

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	1.940	1	0.164
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1.369	1	0.242
Tarone-Ware	1.613	1	0.204

4.11.11 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së limfonodulave në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së limfonodulave në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 28 në vijim. Vihet re që mbijetesat kumulative është më e ulët tek pacientët ku janë prekur limfonodulat krahasuar me pacientët pa prekje të tyre. Sidoqoftë, këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$) [Tabela 32].

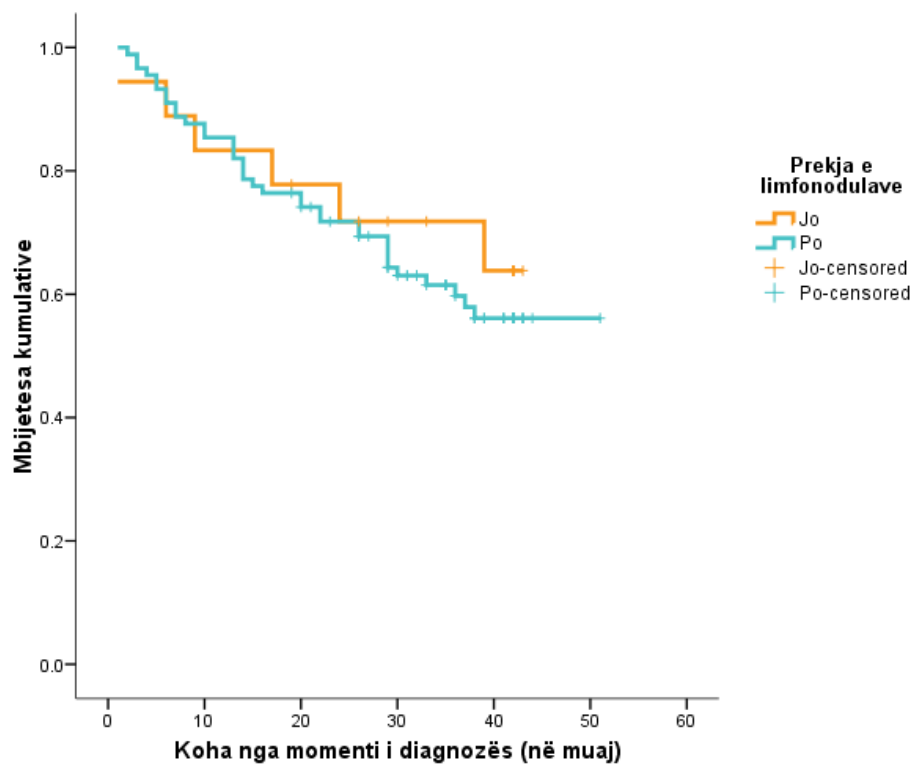


Figura 28. Mbijetesat e përgjithshme sipas statusit të prekjes së limfonodulave

Në Tabelën 32 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas statusit të prekjes së heparit në momentin e diagnozës së LJH-së.

Tabela 32. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjes së limfonodulave

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	0.276	1	0.599
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0.213	1	0.645
Tarone-Ware	0.253	1	0.615

4.11.12 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së palcës së kockës në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas statusit të prekjes së palcës së kockës në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 29 në vijim. Vihet re që mbijetesat kumulative është më e ulët tek pacientët ku është prekur palca e kockave krahasuar me pacientët pa prekje të palcës së kockës. Këto ndryshime rezultuan shumë domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.05$) [Tabela 33].

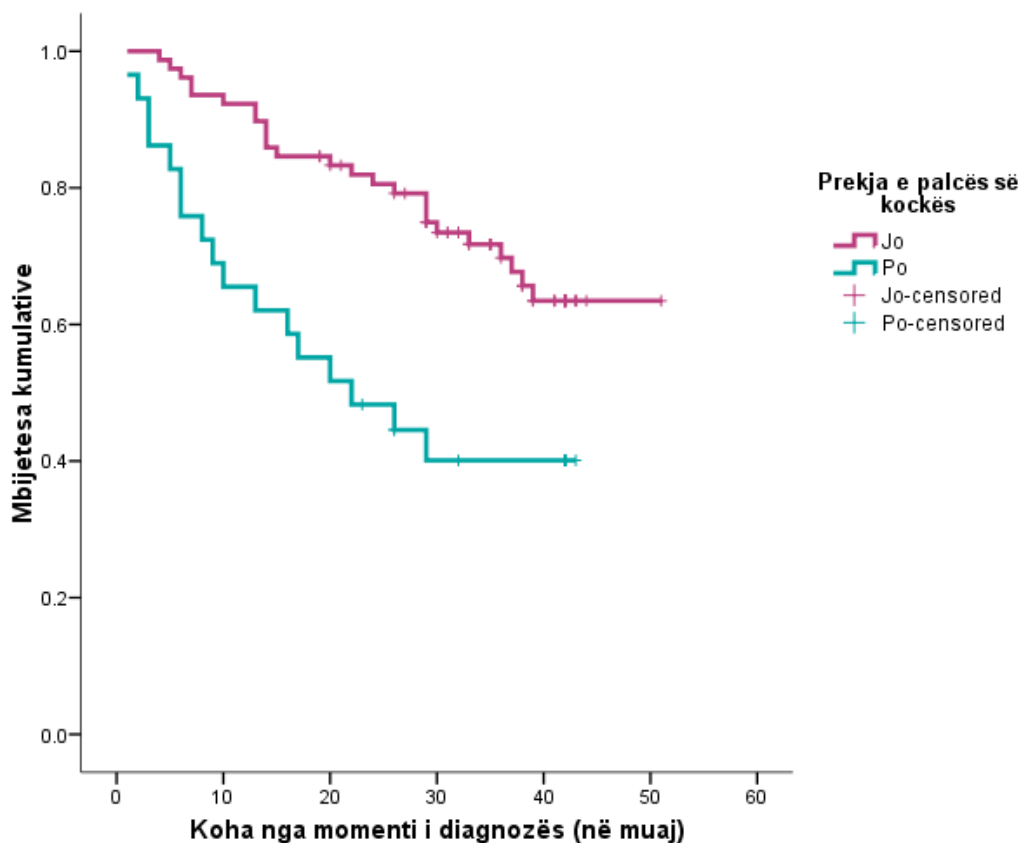


Figura 29. Mbijetesa e përgjithshme sipas statusit të prekjës së palcës së kockës

Në Tabelën 33 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas statusit të prekjës së palcës së kockës në momentin e diagnozës së LjH-së.

Tabela 33. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas statusit të prekjës së palcës së kockës

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	10.045	1	0.002
Breslow (Generalized Wilcoxon)	13.349	1	<0.001
Tarone-Ware	11.971	1	0.001

4.11.13 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas nivelit të LDH-së në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas nivelit të LDH-së në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 30 në vijim. Niveli i LDH-së u kategorizua sipas tercileve. Vihet re që mbijetesat kumulative është shumë më e ulët tek pacientët që kanë nivel të lartë LDH-je krahasuar me pacientët me nivel të ulët dhe mesatar LDH-je. Këto ndryshime rezultuan shumë domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.05$) [Tabela 34].

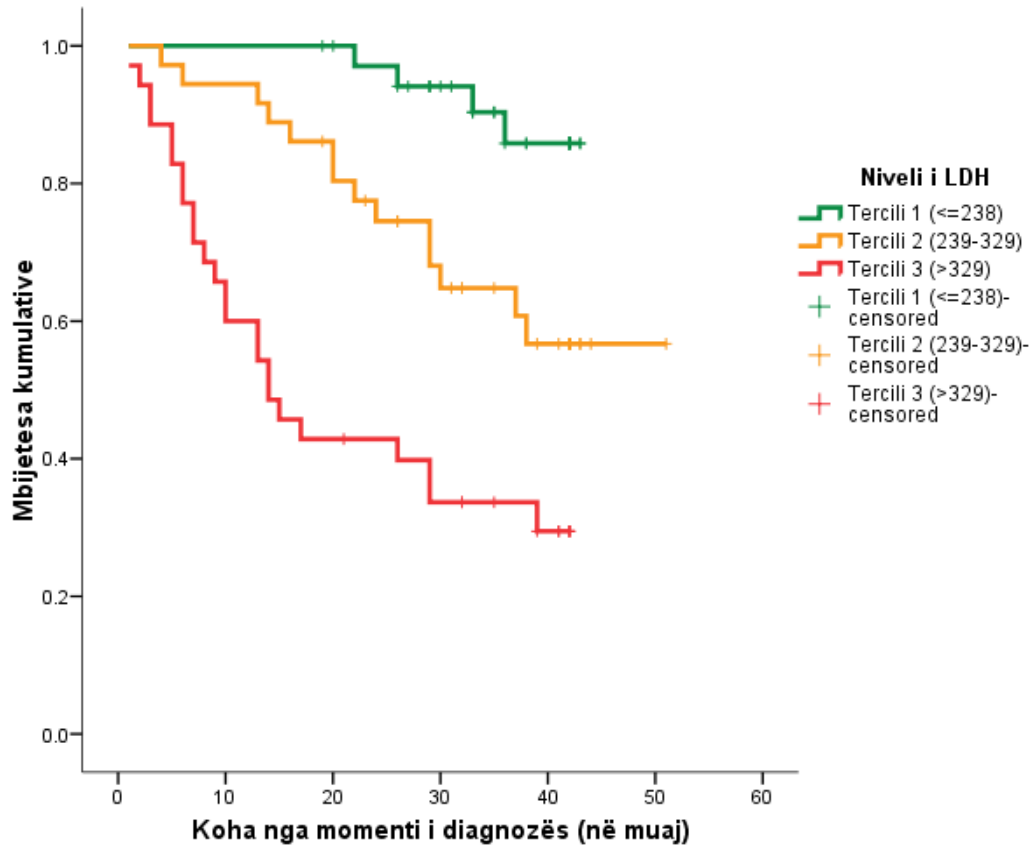


Figura 30. Mbijetesat e përgjithshme sipas nivelit të LDH-së

Në Tabelën 34 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas nivelit të LDH-së në momentin e diagnozës së LDH-së.

Tabela 34. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas nivelit të LDH

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	31.544	2	<0.001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	35.768	2	<0.001
Tarone-Ware	34.197	2	<0.001

4.11.13 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas përmasave të tumorit më të madh në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas përmasave të tumorit më të madh në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 31 në vijim. Përmasat e tumorit më të madh u kategorizuan sipas tercileve. Vihet re që mbijetesat kumulative është shumë më e ulët tek pacientët që kanë përmasa të mëdha të tumorit më të madh krahasuar me pacientët me përmasa mesatare dhe të vogla të këtyre tumoreve. Gjithsesi, këto ndryshime rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$) [Tabela 35].

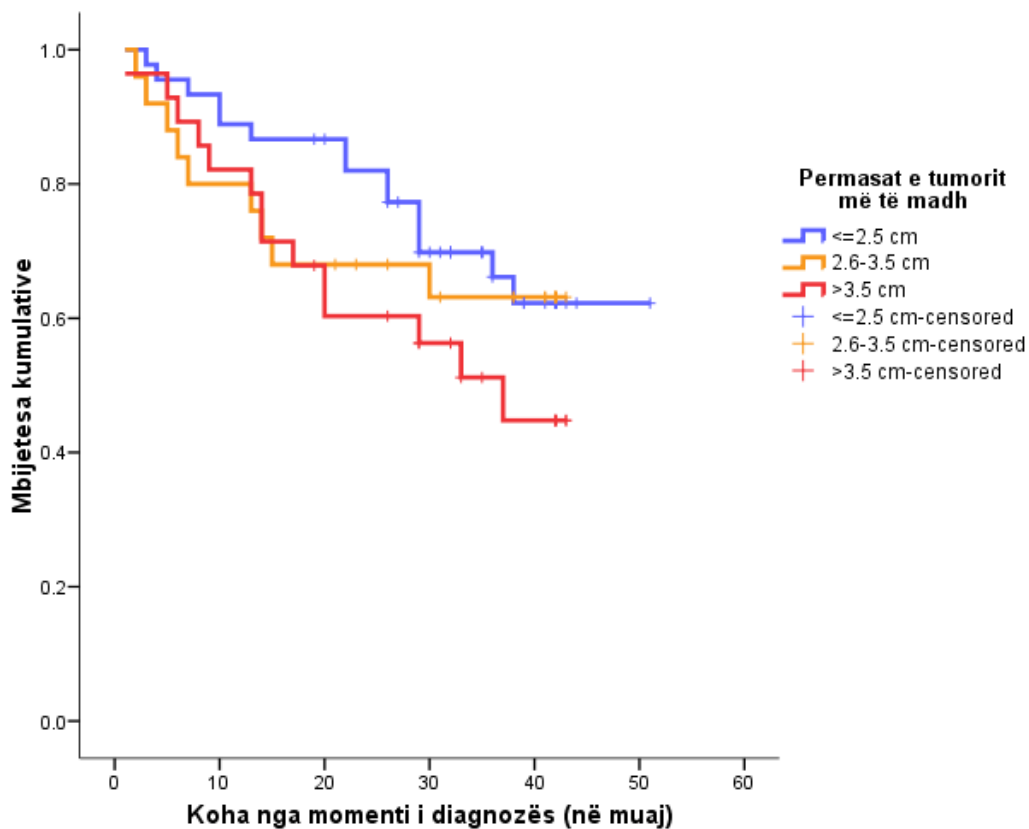


Figura 31. Mbijetesat e përgjithshme sipas përmasave të tumorit më të madh

Në Tabelën 35 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas përmasave të tumorit më të madh në momentin e diagnozës së LJM-së.

Tabela 35. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas përmasave të tumorit më të madh

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	2.446	2	0.294

Breslow (Generalized Wilcoxon)	2.619	2	0.270
Tarone-Ware	2.516	2	0.284

4.11.13 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas përmasave të lienit në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas përmasave të lienit në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 32 në vijim. Përmasat e lienit u kategorizuan sipas tercileve. Vihet re që mbijetesat kumulative është më e ulët tek pacientët që kanë përmasa mesatare të lienit krahasuar me pacientët me përmasa të mëdha dhe të vogla të lienit në momentin e diagnozës. Gjithsesi, këto ndryshime rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$) [Tabela 36].

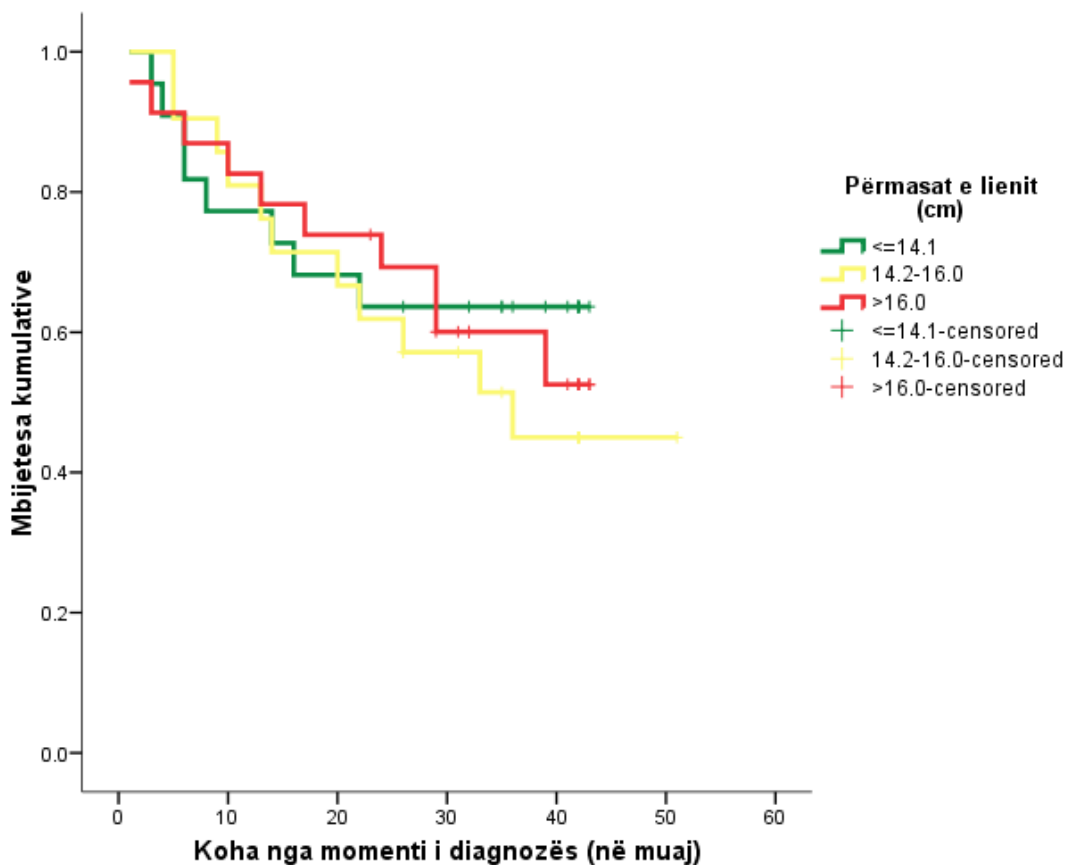


Figura 32. Mbijetesat e përgjithshme sipas përmasave të lienit

Në Tabelën 36 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas përmasave të lienit në momentin e diagnozës së LJH-së.

Tabela 36. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas përmasave të lienit

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	0.651	2	0.722
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0.223	2	0.895
Tarone-Ware	0.388	2	0.824

4.11.14 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas stadit të limfomës në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas stadit të limfomës në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 33 në vijim. Vihet re që mbijetesat kumulative është më e ulët tek pacientët që kanë limfomë në stad të lartë krahasuar me pacientët me limfomë në stad të ulët në momentin e diagnozës. Këto ndryshime rezultuan shumë domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.05$) [Tabela 37].

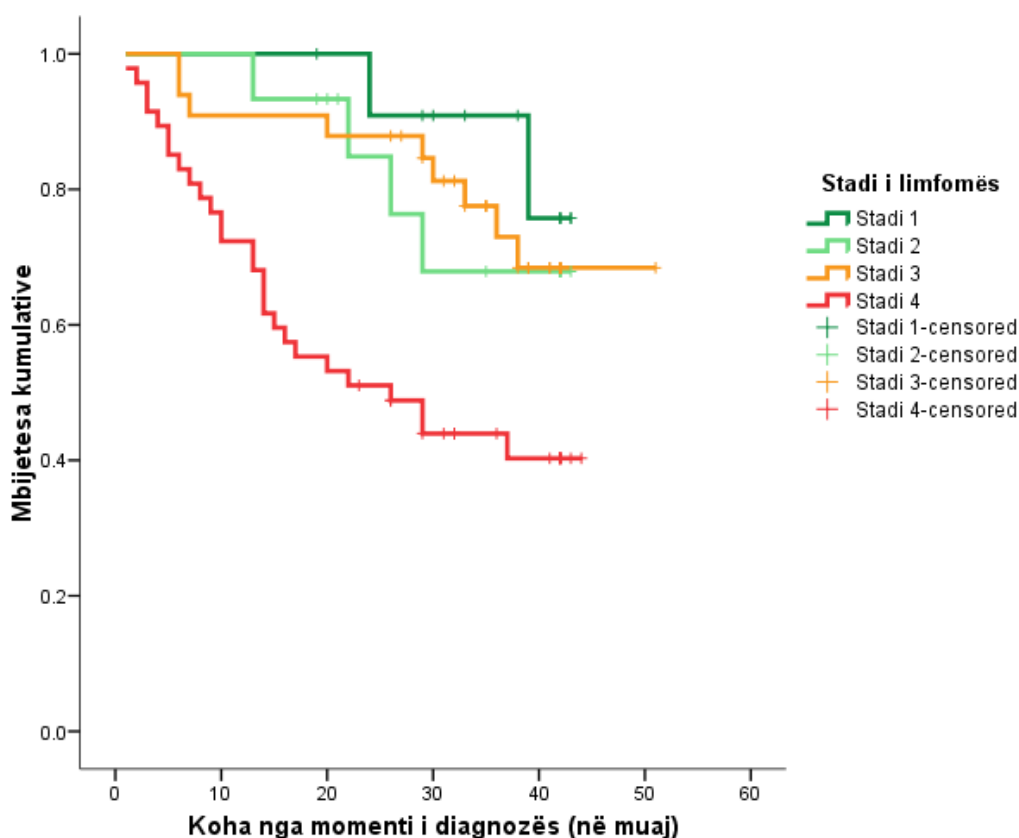


Figura 33. Mbijetesat e përgjithshme sipas stadit të limfomës

Në Tabelën 37 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas përmasave të lienit në momentin e diagnozës së LJH-së.

Tabela 37. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas stadit të limfomës

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	15.882	3	0.001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	19.225	3	<0.001
Tarone-Ware	17.927	3	<0.001

4.11.15 Vlerësimi i mbijetesës së përgjithshme së pacientëve në studim sipas indeksit IPI në momentin e diagnozës

Kurbat e mbijetesës së pacientëve në studim sipas nivelit të rrezikut bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës paraqiten në Figurën 38 në vijim. Vihet re që mbijetesat kumulative është më e ulët tek pacientët që rrezik të lartë dhe mesatar-të lartë bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës krahasuar me pacientët me rrezik të ulët në momentin e diagnozës. Këto ndryshime rezultuan shumë domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.05$) [Tabela 38].

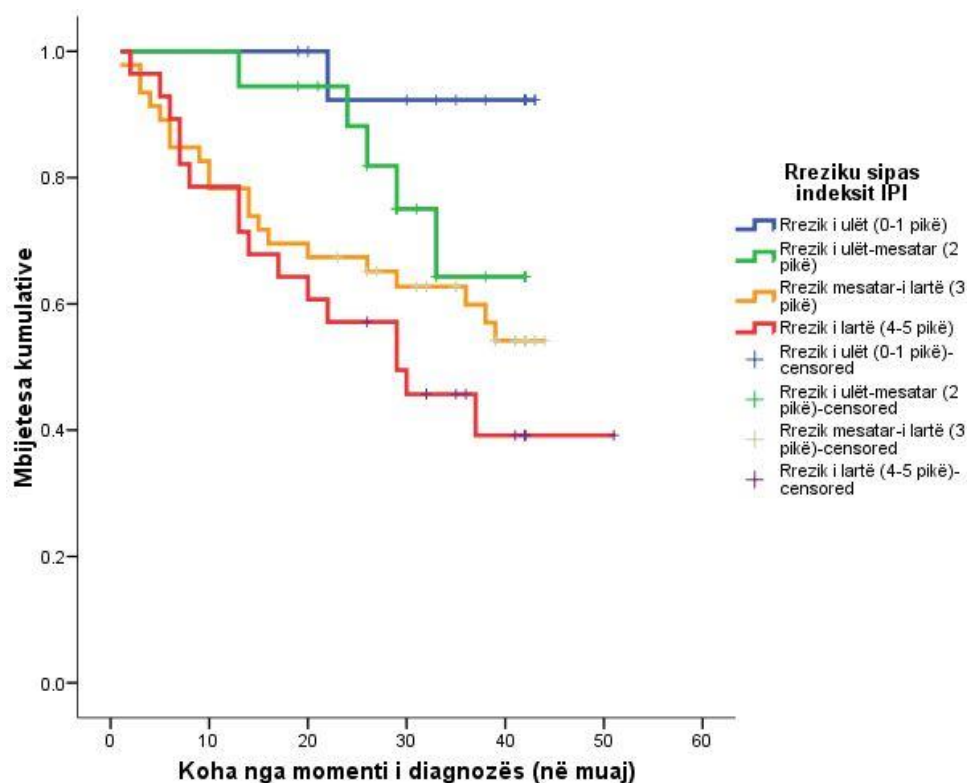


Figura 34. Mbijetesat e përgjithshme sipas rrezikut bazuar në indeksin IPI

Në Tabelën 38 paraqiten testet statistikore që vlerësojnë domethënien statistikore të ndryshimeve të mbijetesës së përgjithshme sipas rrezikut të sëmundjes bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës së LJH-së.

Tabela 38. Vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit të mbijetesës sipas rrezikut bazuar në indeksin IPI

Testi statistikor	Hi katror	Shkallët e lirisë	Vlera e P-së
Log Rank (Mantel-Cox)	10.724	3	0.013
Breslow (Generalized Wilcoxon)	10.888	3	0.012
Tarone-Ware	10.892	3	0.012

4.12 Vlerësimi i rrezikut për të vdekur sipas variableve të pavarur në studim

Duke qënë se të njëjtë pacientë u vlerësuan lidhur me një sërë parametrash në momentin e diagnozës dhe më pas edhe rreth 4 vjet pas këtij momenti, ishte e mundur të vlerësohej rreziku për të vdekur sipas variableve të ndryshëm të pavarur, nëpërmjet llogaritës së raportit të rrezikut (hazard ratio HR) për të vdekur, nëpërmjet procedurës Cox Regression, e cila merr në konsideratë kohën deri në shfaqjen e ngjarjes së interesit (në këtë rast, vdekja). Analizat në vijim i referohen pikërisht këtyre llogaritjeve.

4.12.1 Rreziku për të vdekur sipas nivelit të status-performancës në momentin e diagnozës

Në Tabelën 39 në vijim paraqiten llogaritjet e rrezikut për të vdekur të pacientëve me LJH pas një periudhe ndjekje rreth 4 vjecare, sipas nivelit të status-performancës në momentin e diagnozës. Mund të vihet re që rreziku për të vdekur rritet me përkeqësimin e status-performancës në momentin e diagnozës. Kështu, pacientët me status performancë të nivelit 2 dhe 3 kanë një rrezik për të vdekur 4.2 dhe 6.7 herë më të lartë sesa ata me nivel 0 (plotësisht aktiv), por këto ndryshime sidoqoftë nuk arrijnë domethënien statistikore as në modelin e paxhustuar (Modeli 1) as në modelin e axhustuar për gjininë dhe moshën (Modeli 2). Por, pacientët me nivel 4 të status-performancës (komplet shtrirë) kanë një rrezik 46 herë më të lartë për të vdekur krahasuar me pacientët me status-performancë të nivelit 1 dhe ky ndryshim është shumë domethënës statistikisht në të dy modelet në Tabelën 37 (HR=46.4; P<0.001 në Modelin 2). Në këtë mënyrë, status performanca jo e favorshme në momentin e diagnozës është një faktor madhor rreziku për të vdekur nga LJH pavarësisht mjekimit.

Tabela 39. Lidhja midis rrezikut për të vdekur dhe status-performancës në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression

Variabli	Modeli 1 ‡			Modeli 2 ¶		
	HR §	95% CI *	Vlera e P-së †	HR	95% CI *	Vlera e P-së †
Status performanca †			<0.001 (3)			<0.001 (3)
Jo aktivitet fizik i rëndë (1)	1.0	-	referencë	1.0	-	referencë
Ambulator (2)	4.1	0.6-30.7	0.167	4.2	0.6-31.3	0.163
Shtrirë >50% të ditës (3)	6.5	0.9-49.4	0.071	6.7	0.9-51.5	0.066
Komplet shtrirë (4)	43.2	5.2-360.5	0.001	46.4	5.5-391.6	<0.001

§ Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur kundrejt qëndrimit gjallë, sipas procedurës Cox Regression.

* Intervali i besimit 95% (95% CI) për HR

† Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas procedurës Cox Regression dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

‡ Modeli 1: i pa-axhustuar (pa-kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat mesatare bruto (krudo) të HR-së.

¶ Modeli 2: i axhustuar njëkohësisht për: moshën dhe gjininë.

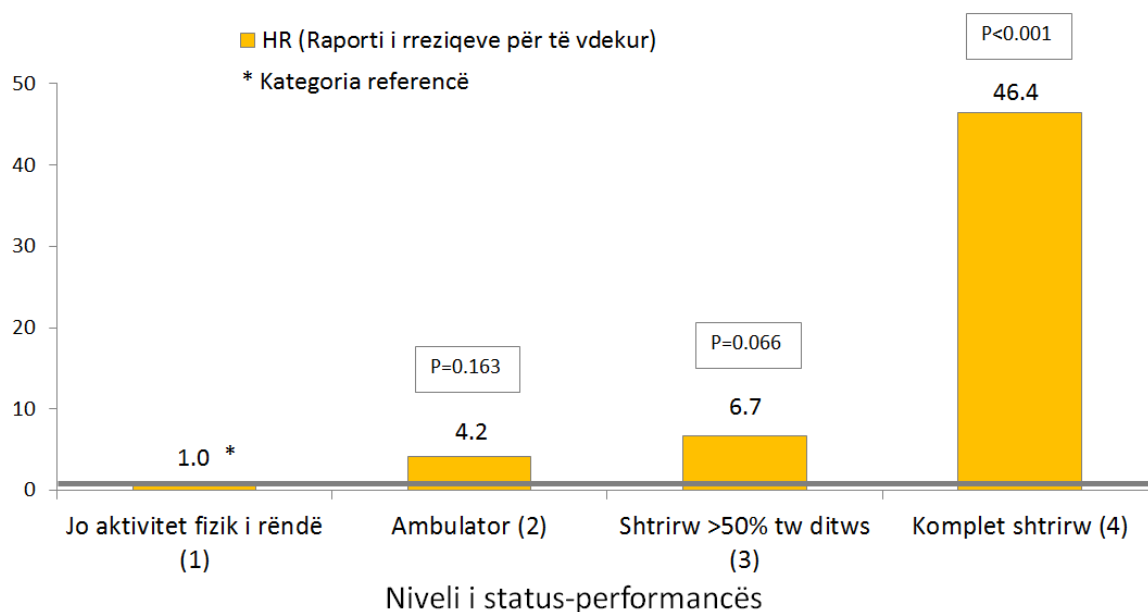


Figura 35. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas nivelit të status-performancës në momentin e diagnozës

4.12.2 Rreziku për të vdekur sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës

Në Tabelën 40 në vijim paraqiten llogaritjet e rrezikut për të vdekur të pacientëve me LJH pas një periudhe ndjekje rreth 4 vjecare, sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës. Mund të vihet re që rreziku për të vdekur rritet me rritjen e gradës së limfomës në momentin

e diagnozës. Lidhja e rrezikut për të vdekur me limfomën e gradës e ulët-mesatare, mesatare dhe mesatare-e lartë nuk arriti domethënien statistikore por pacientët më limfomë të gradës së lartë në momentin e diagnozës kanë një rrezik rreth 16 herë më të lartë për të vdekur krahasuar me ata me limfomës së gradës së ulët (HR=15.9; P=0.007 në Modelin 2, Tabela 40). Në këtë mënyrë, grada e lartë e limfomës në momentin e diagnozës është një faktor madhor rreziku për të vdekur nga LJH pavarësisht mjekimit.

Tabela 40. Lidhja midis rrezikut për të vdekur dhe gradës së limfomës në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression

Variabli	Modeli 1 ‡			Modeli 2 ¶		
	HR §	95% CI *	Vlera e P-së †	HR	95% CI *	Vlera e P-së †
Grada e limfomës †			<0.001 (4)			<0.001 (4)
E ulët	1.0	-	referencë	1.0	-	referencë
E ulët-mesatare	3.4	0.4-28.7	0.269	3.7	0.4-31.8	0.233
Mesatare	-	-	-	-	-	-
Mesatare-e lartë	3.6	0.5-27.4	0.222	3.9	0.5-30.2	0.190
E lartë	12.9	1.7-95.2	0.012	15.9	2.1-118.9	0.007

§ Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur kundrejt qëndrimit gjallë, sipas procedurës Cox Regression.

* Intervali i besimit 95% (95% CI) për HR

† Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas procedurës Cox Regression dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

‡ Modeli 1: i pa-axhustuar (pa-kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat mesatare bruto (krudo) të HR-së.

¶ Modeli 2: i axhustuar njëkohësisht për: moshën dhe gjininë.

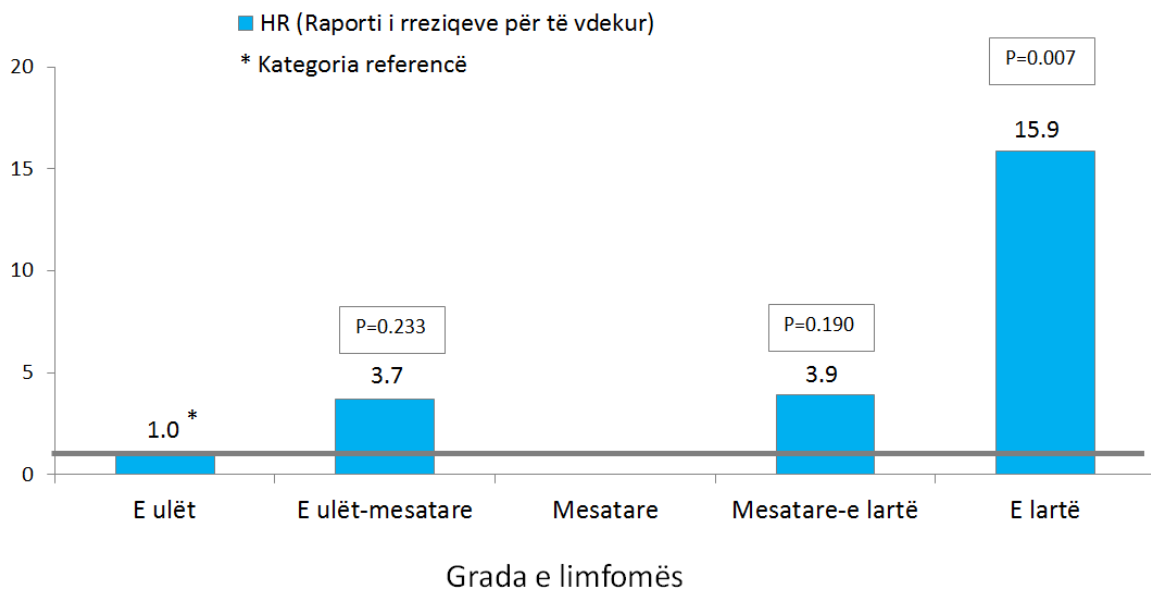


Figura 36. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës

4.12.3 Rreziku për të vdekur sipas stadi të limfomës në momentin e diagnozës

Në Tabelën 41 në vijim paraqiten llogaritjet e rrezikut për të vdekur të pacientëve me LJH pas një periudhe ndjekje rreth 4 vjecare, sipas stadi të limfomës në momentin e diagnozës. Mund të vihet re që rreziku për të vdekur rritet me rritjen e stadi të limfomës në momentin e diagnozës. Lidhja e rrezikut për të vdekur me limfomën e stadi 2 dhe 3 nuk arriti domethënien statistikore por pacientët më limfomë të stadi 4 në momentin e diagnozës kanë një rrezik rreth 6 herë më të lartë për të vdekur krahasuar me ata me limfomë të stadi të ulët (HR=5.7; P=0.018 në Modelin 2, Tabela 41). Në këtë mënyrë, stadi i lartë i limfomës në momentin e diagnozës është një faktor domethënës rreziku për të vdekur nga LJH pavarësisht mjekimit.

Tabela 41. Lidhja midis rrezikut për të vdekur dhe stadi të limfomës në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression

Variabli	Modeli 1 ‡			Modeli 2 ¶		
	HR §	95% CI *	Vlera e P-së †	HR	95% CI *	Vlera e P-së †
Stadi i limfomës †			0.003 (3)			0.003 (3)
Stadi 1	1.0	-	referencë	1.0	-	referencë
Stadi 2	1.8	0.3-9.8	0.501	1.9	0.4-10.9	0.429
Stadi 3	1.8	0.3-8.0	0.486	1.9	0.4-8.6	0.429
Stadi 4	5.3	1.3-22.2	0.024	5.7	1.3-24.2	0.018

§ Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur kundrejt qëndrimit gjallë, sipas procedurës Cox Regression.

* Intervali i besimit 95% (95% CI) për HR

† Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas procedurës Cox Regression dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

‡ Modeli 1: i pa-axhustuar (pa-kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat mesatare bruto (krudo) të HR-së.

¶ Modeli 2: i axhustuar njëkohësisht për: moshën dhe gjininë.

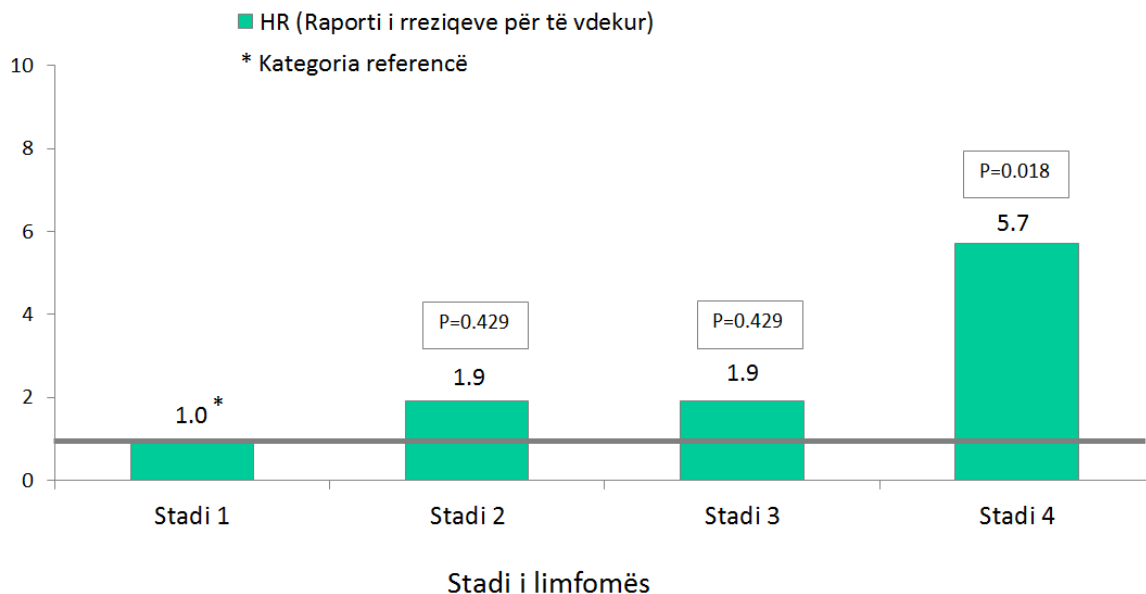


Figura 37. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas gradës së limfomës në momentin e diagnozës

4.12.4 Rreziku për të vdekur sipas statusit të prekjës ekstrasnodale dhe të simptomave B në momentin e diagnozës

Në Tabelën 42 në vijim paraqiten llogaritjet e rrezikut për të vdekur të pacientëve me LJH pas një periudhe ndjekje rreth 4 vjetecare, sipas statusit të prekjës ekstrasnodale dhe të simptomave B në momentin e diagnozës. Mund të vihet re që prekja ekstrasnodale në momentin e diagnozës e rrit me 1.6 herë rrezikun për të vdekur krahasuar me pacientët pa prekje ekstrasnodale por kjo lidhje ka vetëm domethënie statistikore në kufi ($P=0.119$ në Modelin 2, Tabela 42).

Kurse prania e simptomave B në momentin e diagnozës e rrit rrezikun e vdekjes me rreth 3 herë krahasuar me pacientët pa simptoma B dhe kjo lidhje është domethënëse nga ana statistikore ($HR=2.9$; $P=0.005$ në Modelin 2, Tabela 42).

Tabela 42. Lidhja e rrezikut për të vdekur, me prekjen ekstrasnodulare dhe praninë e simptomave B në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression

Variabli	Modeli 1 †			Modeli 2 ¶		
	HR §	95% CI *	Vlera e P-së †	HR	95% CI *	Vlera e P-së †
Prekja ekstrasnodale †						

Jo	1.0	-	0.122	1.0	-	0.119
Po	1.6	0.9-3.0		1.6	0.9-3.0	
Prania e simptomave B						
Jo	1.0	-	0.004	1.0	-	0.005
Po	2.9	1.4-6.2		2.9	1.4-6.1	

§ Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur kundrejt qëndrimit gjallë, sipas procedurës Cox Regression.

* Intervali i besimit 95% (95% CI) për HR

† Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas procedurës Cox Regression dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

‡ Modeli 1: i pa-axhustuar (pa-kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat mesatare bruto (krudo) të HR-së.

¶ Modeli 2: i axhustuar njëkohësisht për: moshën dhe gjininë.

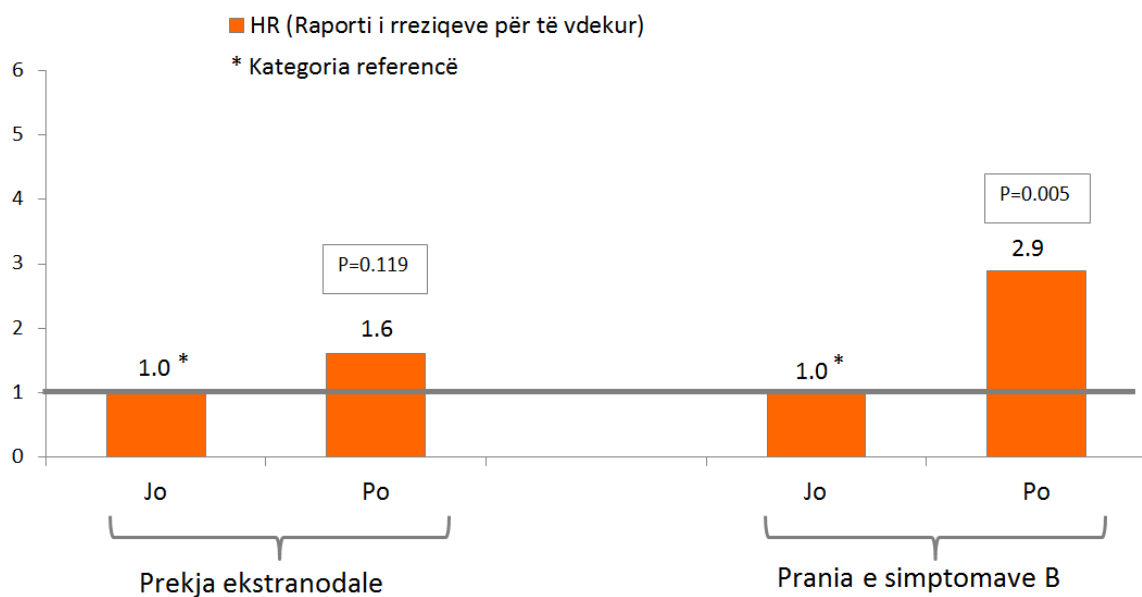


Figura 38. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas prekjes ekstrasnodale dhe pranisë së simptomave B në momentin e diagnozës

4.12.5 Rreziku për të vdekur sipas nivelit të LDH, përmasave të tumorit më të madh dhe përmasave të lienit në momentin e diagnozës

Në Tabelën 43 në vijim paraqiten llogaritjet e rrezikut për të vdekur të pacientëve me LJH pas një periudhe ndjekje rreth 4 vjetare, sipas nivelit të LDH, përmasave të tumorit më të madh dhe përmasave të lienit në momentin e diagnozës. Mund të vihet re që vetëm niveli i lartë i LDH është faktor domethënës rreziku për vdekjen e pacientëve me LJH kurse lidhja me përmasat e tumorit më të madh dhe përmasat e lienit në momentin e diagnozës nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore në të dy modelet e marrë në shqyrtim në Tabelën

43. Përsa i përket nivelit të LDH, pacientë që kanë nivel LDH-je në tercilin e dytë dhe të tretë kanë një rrezik 4 herë dhe 11 herë më të lartë, përkatësisht, për të vdekur gjatë një periudhë 4 vjecare krahasuar me pacientët me LDH në tercilin e parë dhe këto ndryshime janë domethënëse nga ana statistikore në të dy modelet në Tabelën 43.

Në këtë mënyrë, niveli i lartë i LDH në momentin e diagnozës së LJM-së është një faktor domethënës dhe madhor rreziku për të vdekur nga LJM-ja.

Tabela 43. Tabela 41. Lidhja midis rrezikut për të vdekur me nivelin e LDH, përmasat e tumorit më të madh dhe përmasat e lienit në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression

Variabli	Modeli 1 ‡			Modeli 2 ¶		
	HR §	95% CI *	Vlera e P-së †	HR	95% CI *	Vlera e P-së †
Niveli i LDH †			<0.001 (2)			<0.001 (2)
Tercili 1 (<=238)	1.0	-	referencë	1.0	-	referencë
Tercili 2 (239-329)	4.0	1.3-12.2	0.014	4.0	1.3-12.2	0.014
Tercili 3 (>329)	10.8	3.7-31.3	<0.001	11.0	3.8-32.0	<0.001
Përmasat e tumorit më të madh (cm)			0.308 (2)			0.397 (2)
Tercili 1 (<=2.5 cm)	1.0	-	referencë	1.0	-	referencë
Tercili 2 (2.6-3.5 cm)	1.2	0.5-2.7	0.664	1.2	0.5-2.7	0.730
Tercili 3 (>3.5 cm)	1.8	0.8-3.6	0.129	1.7	0.8-3.5	0.181
Përmasat e lienit (cm)			0.727 (2)			0.605 (2)
Tercili 1 (<=14.1 cm)	1.0	-	referencë	1.0	-	referencë
Tercili 2 (14.2-16.0 cm)	1.4	0.6-3.6	0.430	1.6	0.6-3.9	0.338
Tercili 3 (>16.0 cm)	1.2	0.5-3.0	0.726	1.2	0.5-2.9	0.772

§ Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur kundrejt qëndrimit gjallë, sipas procedurës Cox Regression.

* Intervali i besimit 95% (95% CI) për HR

† Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas procedurës Cox Regression dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

‡ Modeli 1: i pa-axhustuar (pa-kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat mesatare bruto (krudo) të HR-së.

¶ Modeli 2: i axhustuar njëkohësisht për: moshën dhe gjininë.

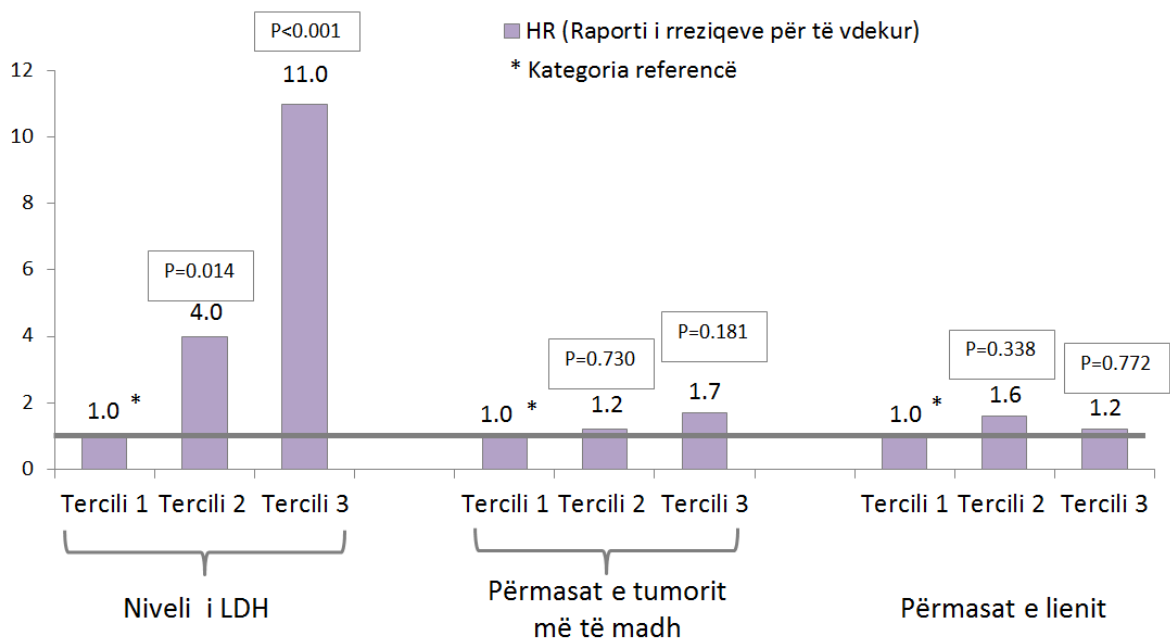


Figura 39. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas nivelit të LDH, përmasave të tumorit më të madh dhe përmasave të lienit në momentin e diagnozës

4.12.6 Rreziku për të vdekur sipas sëmundjeve shoqëruese dhe prekjes së organeve specifike në momentin e diagnozës

Në Tabelën 44 në vijim paraqiten llogaritjet e rrezikut për të vdekur të pacientëve me LJH pas një periudhe ndjekje rreth 4 vjetare, sipas sëmundjeve shoqëruese dhe prekjes së organeve specifike në momentin e diagnozës. Mund të vihet re që të vetmit faktorë që rrisin në mënyrë domethënëse rrezikun për të vdekur nga LJH-ja janë prania e sëmundjeve shoqëruese në momentin e diagnozës, që e rrit rrezikun për të vdekur me 2 herë krahasuar me pacientët pa sëmundje shoqëruese në momentin e diagnozës (HR=2.0; P=0.041 në Modelin 2, Tabela 44) dhe prekja e palcës së kockave në momentin e diagnozës, që e rrit rrezikun për të vdekur me rreth 3 herë krahasuar me pacientët pa prekje të palcës së kockave në momentin e diagnozës (HR=2.8; P=0.001 në Modelin 2, Tabela 44). Ndërkohë, prekja e heparit e rrit rrezikun për të vdekur me 2.4 herë dhe kjo lidhje ka domethënie statistikore në kufi (HR=2.4; P=0.073 në Modelin 2 Tabela 44).

Kurse prekja e pulmoneve dhe limfonodulave e rrit rrezikun për të vdekur me 1.7 herë dhe 1.3 herë, përkatësisht, krahasuar me pacientët pa prekje të këtyre organeve në momentin e diagnozës por këto lidhje rezultuan jo-domethënëse statistikiisht (P>0.05 në Modelin 2 të

Tabelës 44). Sidoqoftë, domethënia klinike është e qartë dhe sugjeron që edhe këto variable janë faktorë rreziku për të vdekur nga LJH-ja.

Tabela 44. Lidhja e rrezikut për të vdekur, me sëmundjet shoqëruese dhe prekjen e organeve specifike në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression

Variabli	Modeli 1 ‡			Modeli 2 ¶		
	HR §	95% CI *	Vlera e P-së †	HR	95% CI *	Vlera e P-së †
Sëmundje shoqëruese †						
Jo	1.0	-	0.053	1.0	-	0.041
Po	1.8	1.0-3.4		2.0	1.0-3.8	
Prekja e heparit						
Jo	1.0	-	0.065	1.0	-	0.073
Po	2.4	0.9-6.2		2.4	0.9-6.1	
Prekja e pulmonit						
Jo	1.0	-	0.172	1.0	-	0.187
Po	1.8	0.8-4.0		1.7	0.8-3.9	
Prekja e limfondoulit						
Jo	1.0	-	0.602	1.0	-	0.559
Po	1.3	0.5-3.0		1.3	0.5-3.1	
Prekja e palcës së kockës						
Jo	1.0	-	0.002	1.0	-	0.001
Po	2.6	1.4-4.8		2.8	1.5-5.1	

§ Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur kundrejt qëndrimit gjallë, sipas procedurës Cox Regression.

* Intervali i besimit 95% (95% CI) për HR

† Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas procedurës Cox Regression dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

‡ Modeli 1: i pa-axhustuar (pa-kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat mesatare bruto (krudo) të HR-së.

¶ Modeli 2: i axhustuar njëkohësisht për: moshën dhe gjininë.

4.12.7 Rreziku për të vdekur sipas rrezikut të sëmundjes bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës

Në Tabelën 45 në vijim paraqiten llogaritjet e rrezikut për të vdekur të pacientëve me LJH pas një periudhe ndjekje rreth 4 vjecare, sipas rrezikut të sëmundjes bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës. Mund të vihet re që me rritjen e rrezikut bazuar në indeksin IPI kemi një rritje domethënëse të rrezikut për të vdekur. Kështu, pacientët me rrezik mesatar-të lartë kanë një rrezik 8.7 herë më të lartë kurse ata me rrezik të lartë (IPI = 4-5 pikë) kanë një rrezik 14.1 herë më të lartë për të vdekur në fund të periudhës së ndjekjes krahasuar me pacientët

me rrezik të ulët (IPI = 0-1 pikë) në momentin e diagnozës dhe këto ndryshime janë domethënëse nga ana statistikore (Modeli 2, Tabela 45)

Tabela 45. Lidhja e rrezikut për të vdekur me rrezikun e sëmundjes bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës – Raporti i rreziqeve (HR) nga testi Cox regression

Variabli	Modeli 1 ‡			Modeli 2 ¶		
	HR §	95% CI *	Vlera e P-së †	HR	95% CI *	Vlera e P-së †
Rreziku i sëmundjes bazuar në indeksin IPI †			0.045 (3)			0.032 (3)
Rrezik i ulët	1.0	-	referencë	1.0	referencë	referencë
Rrezik i ulët-mesatar	4.8	0.5-40.8	0.154	5.1	0.6-43.6	0.139
Rrezik mesatar-i lartë	8.1	1.1-60.3	0.041	8.7	1.2-64.9	0.035
Rrezik i lartë	11.9	1.6-89.6	0.016	14.1	1.8-110.1	0.011

§ Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur kundrejt qëndrimit gjallë, sipas procedurës Cox Regression.

* Intervali i besimit 95% (95% CI) për HR

† Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas procedurës Cox Regression dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

‡ Modeli 1: i pa-axhustuar (pa-kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat mesatare bruto (krudo) të HR-së.

¶ Modeli 2: i axhustuar njëkohësisht për: moshën dhe gjininë.

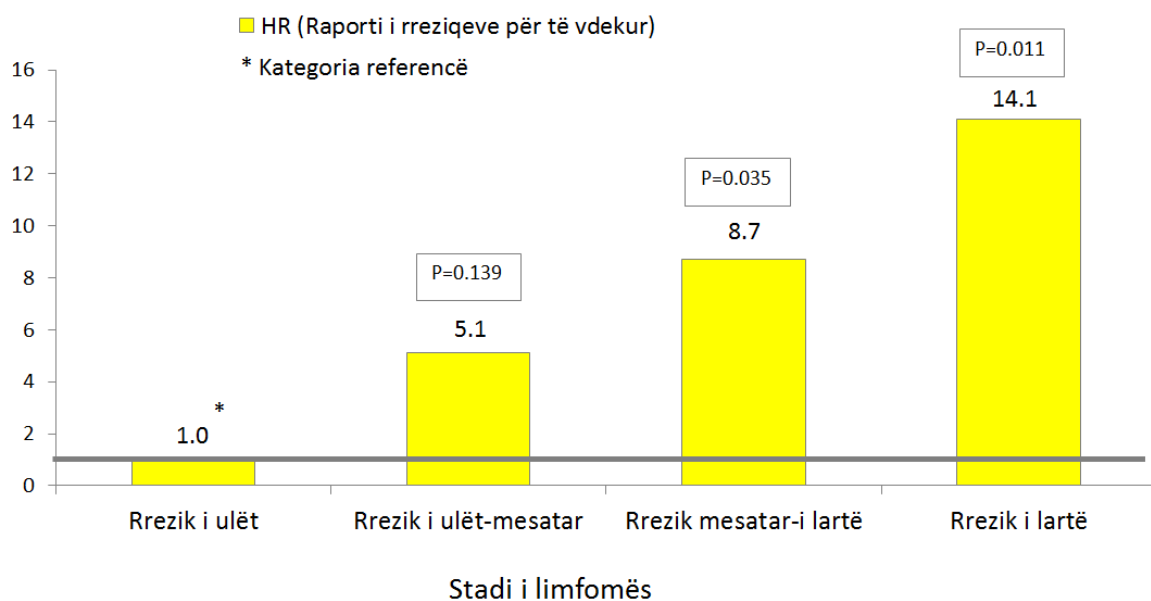


Figura 40. Raporti i rreziqeve (HR) për të vdekur (i axhustuar për moshë dhe gjini) sipas rrezikut të sëmundjes bazuar në indeksin IPI në momentin e diagnozës

V. DISKUTIMI

Studimi aktual që përfshiu 107 pacientë të diagnostikuar rishitas me limfomë malinje jo-Hodgkiniane në Shërbimin e Hematologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë dhe të ndjekur në dinamikë gjatë periudhës 2012-2016, ofroi gjetje interesante lidhur me faktorët e lidhur me efektivitetin e mjekimit, mbijetesën e këtyre pacientëve gjatë periudhës së ndjekjes dhe faktorët e rrezikut për të vdekur nga kjo sëmundje duke hedhur dritë lidhur me këtë fushë pak të trajtuar në vendin tonë.

5.1 Përmbledhje e gjetjeve të studimit

Ky është studimi i parë në dijeninë tonë i cili raporton në mënyrë shkencore lidhur me faktorët që ndikojnë në efektivitetin e trajtimit të limfomës malinje jo-Hodgkiniane, faktorët e lidhur me prognozën e kësaj sëmundjeve dhe faktorët e rrezikut për të vdekur nga LJH-ja tek një grup pacientësh të diagnostikuar rishitas me këtë sëmundje në Shërbimin e Hematologjisë në QSUT Tiranë. Kjo seri rastesh e ndjekur në dinamikë gjatë periudhës 2012-2016 dhe e analizuar në momente të ndryshme gjatë kësaj periudhe (pre test: vlerësimi në momentin e diagnostikimit, post-test: vlerësimi në momentet T1, T2, T3, dhe T4) mundësoi përcaktimin e prognozës së sëmundjes tek këta pacientë në varësi të faktorëve të ndryshëm si dhe vlerësimin e rrezikut për të vdekur gjatë periudhës së studimit, gjë që nuk është raportuar më parë në vendin tonë.

Më shumë se gjysma (61.7%) e pacientëve në studim ishin meshkuj. Ndërkohë, mosha mesatare e pacientëve ishte 57.7 vjec duke variuar nga 16 vjec në 78 vjec.

Lloji histologjik më i shpeshtë i limfomës ishte tipi DLBCL me 29.9% të të gjithë pacientëve në studim, pasuar nga limfomat e tjera të qelizave B (14% të të gjithë pacientëve), limfoma folikulare (13% të rasteve) dhe limfomat e qelizave T (13% të rasteve). Këto më pas ndahen në një numër të madh nën-tipesh të tjerë.

Lidhur me gradën e limfomës, pjesa dërrmuese e pacientëve (70.1%) rezultuan me limfomë të gradës mesatare-lartë dhe të lartë, kurse vetëm 11.2% e pacientëve të paraqitur rezultuan me limfomë në gradë të ulët. Kjo nënkupton që pjesa më e madhe e pacientëve paraqiten vonë në shërbimet e specializuara, domethënë në fazat kur sëmundja është përhapur në mënyrë të konsiderueshme. Përsa i përket stadi të limfomës, me sëmundje në stadin 3-4 rezultuan 74.7% e pacientëve, kurse në stadin 1 ishin vetëm 12 pacientë ose 11.2% e rasteve dhe në stadin 2 ishin 14% e pacientëve.

Në momentin e diagnozës, 36.4% e pacientëve rezultuan me nivelin 3-4 të status-performancës, 53.3% kishin status-performancë në stadin 2, 10.3% në nivelin 1 dhe asnjë

pacient nuk ishte plotësisht aktiv (status-performancë në nivelin zero). Kjo konfirmon që pacientët paraqiten vonë pranë shërbimeve të specializuara.

Në momentin e diagnozës, përmasata mesatare të tumorit më të madh ishin 4.39 cm, përmasat mesatare të lienit ishin 16.22 cm, niveli mesatar i LDH-së ishte 459.3 U/L dhe niveli mesatar i albuminës ishte 6.73 unite.

Në studimin tonë rreth 70% e pacientëve rezultuan me rrezik të lartë ose mesatar-të lartë bazuar në indeksin IPI. Kjo gjetje është në përputhje me të dhënat e tjera të pacientëve, duke qënë se IPI është një parametër i përbërë, duke dëshmuar për gjendjen e disfavorfshme të tyre në momentin e diagnozës.

Në momentin e diagnozës, 52.3% e pacientëve kishin prekje ekstranodale dhe 62.6% e tyre kishin simptoma B, hepari rezultoi i prekur në 7.5% të rasteve, pulmoni në 12.1% të rasteve, limfonodulat në 83.2% të rasteve, palca e kockave në 27.1% të rasteve dhe SNQ rezultoi i prekur nga sëmundja në 4.7% të rasteve. Gjithashtu, në momentin e diagnozës, 44.9% e pacientëve rezultoi me sëmundje shoqëruese (diabet, dhe/ose hipertension arterial dhe/ose cirrozë të mëlcisë).

Skema më e zakonshme e trajtimit ishte R-CHOP, e pranishme në 61.7% të rasteve, pasuar nga skema CHOP (në 17.8%) dhe R-CVP e aplikuar në 8.4% të pacientëve në studim.

Vlerësimi i efektivitetit të mjekimit sugjeroi që, 3 muaj pas mjekimit, u konstatua një reduktim domethënës i përmasave mesatare të tumorit më të madh (nga 4.39 cm në momentin e diagnozës në 2.9 cm), reduktim domethënës i përmasave mesatare të lienit (nga 16.22 cm në 14.22 cm), dhe reduktim domethënës i nivelit të LDH-së (nga 459.30 në 279.86). Po kështu, u rrit në mënyrë domethënëse përqindja e pacientëve me status-performance në nivel zero (nga 0% në momentin e diagnozës në 12.1%) dhe nivel 1 (nga 10.3% në 35.5%) dhe një reduktim domethënës i proporcionit të pacientëve me status-performancë në nivel 3-4 (nga 36.4% në 12.2%).

Tre muaj pas mjekimit prekja ekstranodale u reduktua në mënyrë domethënëse nga 52.3% në momentin e diagnozës në 30.2% të pacientëve; prania e simptomave B u reduktua në mënyrë domethënëse nga 62.6% të pacientëve në vetëm 10.4% të pacientëve; prekja e palcës së kockave u reduktua në mënyrë domethënëse nga 27.1% në momentin e diagnozës në 13.3%; kurse reduktimi i prekjes së heparit, pulmonit dhe limfonodulave nuk arriti domethënien statistikore.

Gjithashtu, 6 muaj pas mjekimit u konstatua një reduktim domethënës dhe i mëtejshëm i përmasave mesatare të tumorit më të madh (nga 4.39 cm në momentin e diagnozës në 2.15 cm), reduktim domethënës i përmasave mesatare të lienit (nga 16.22 cm në 12.98 cm), dhe reduktim domethënës i nivelit të LDH-së (nga 459.30 në 258.21). Po kështu, u rrit në mënyrë

domethënëse dhe më tej përqindja e pacientëve me status-performance në nivel zero (nga 0% në momentin e diagnozës në 26.2%) dhe nivel 1 (nga 10.3% në 43.9%) dhe një reduktim domethënës i proporcionit të pacientëve me status-performancë në nivel 3-4 (nga 36.4% në 4.7%).

Gjashtë muaj pas mjekimit prekja ekstranodale u reduktua në mënyrë domethënëse (dhe të mëtejshme krahasuar me rezultatet pas 3 muajsh) nga 52.3% në momentin e diagnozës në 13.7% të pacientëve; prania e simptomave B u reduktua në mënyrë domethënëse nga 62.6% të pacientëve në vetëm 2% të pacientëve; prekja e palcës së kockave u reduktua në mënyrë domethënëse nga 27.1% në momentin e diagnozës në vetëm 2%; prekja e pulmonit u reduktua në mënyrë domethënëse nga 12.1% në momentin e diagnozës në 0%; prekja e limfonodulave u reduktua në mënyrë domethënëse nga 83.2% në momentin e diagnozës në 52.9%; kurse reduktimi i prekjes së heparit nuk arriti domethënien statistikore.

Përqindja e fatalitetit të sëmundjes u rrit nga 2.8% tre muaj pas diagnozës, në 39.3% në fund të periudhës së studimit (rreth 51 muaj). Mbijetesja e përgjithshme gjatë periudhës 51 mujore të ndjekjes rezultoi 56%. Mbijetesja e përgjithshme ishte në mënyrë domethënëse më e ulët tek pacientët me limfomë në gradë të lartë në momentin e diagnozës, tek pacientët me status-performancë në nivelin 4 dhe 3 në momentin e diagnozës, tek pacientët me prekje ekstranodale në momentin e diagnozës, tek pacientët me prani të simptomave B në momentin e diagnozës, tek pacientët me prani të sëmundjeve shoqëruese në momentin e diagnozës, tek pacientët me prekje të heparit në momentin e diagnozës, tek pacientët me prekje të palcës së kockave në momentin e diagnozës, tek pacientët me nivel të lartë dhe mesatar të LDH-së (tercili i tretë dhe i dytë) në momentin e diagnozës, dhe tek pacientët me stad 4 të limfomës në momentin e diagnozës. Kurse ndryshimi i mbijetesës sipas gjinisë, moshës së pacientëve, prekjes pulmonit, prekjes së limfonodulave, përmasave të tumorit më të madh dhe përmasave të lienit në momentin e diagnozës nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore.

Së fundmi, rreziku për të vdekur nga limfoma përgjatë periudhës 51-mujore të ndjekjes rritej në mënyrë domethënëse tek pacientët me nivel 4 të status-performancës (HR=46.4), tek pacientët me gradë të lartë të limfomës (HR=15.9), tek pacientët me limfomë në stadin 4 (HR=5.7), pacienët me prani të simptomave B (HR=2.9), pacientët me rrezik të lartë dhe mesatar-të lartë sipas indeksit IPI (HR=14.1 dhe HR=8.7, përkatësisht), pacientët me nivele mesatare (tercili 2, HR=4.0) dhe të larta (tercili 3, HR=11.0) të lienit, tek pacientët me sëmundje shoqëruese (HR=2.0), pacientët me prekje të palcës së kockave në momentin e diagnozës (HR=2.8) dhe tek pacientët me prekje të heparit në momentin e e diagnozës (HR=2.4; vlerë statistikore në kufi).

5.2 Krahasimi i rezultateve të studimit tonë me rezultatet e studimeve të tjera

Sic e kemi përmendur më herët në këtë punim shkencor, limfomat malinje jo-Hodgkiniane përfaqësojnë një grup sëmundjesh me larmishmëri tepër të madhe përsa i përket paraqitjes klinike, morfologjisë, gjenetikës dhe ndryshimeve molekulare të tyre, duke përbërë një grup heterogjen neoplazmash sesa një entitet klinikopatologjik të përcaktuar qartë (210). Midis limfomave malinje jo-Hodgkiniane, limfoma difuze e qelizave B të mëdha (DLBCL) përfaqëson nëntipin më të shpeshtë, duke përbërë 25-35% të të gjithë rasteve me LJH (211-213). Në mënyrë të ngjashme me raportimet ndërkombëtare, në studimin tonë rreth 29.9% e të gjithë pacientëve të përfshirë në studim rezultuan me limfomë DLBCL dhe nën-tipe të saj, duke qënë në këtë mënyrë krejtësisht në përputhje me literaturën ndërkombëtare. Sidoqoftë, në Egjipt limfoma DLBCL është më e shpeshtë duke përfaqësuar rreth 49% të të gjithë rasteve me LJH që paraqiten në Institutin Kombëtar të Kancerit në këtë vend (214). Kurse limfoma folikulare është më e rrallë sesa DLBCL-ja, duke përfaqësuar rreth 11-19% të rasteve me LJH në rajonin EU5 (Franca, Gjermania, Italia, Spanja dhe Mbretëria e Bashkuar) dhe rreth 20-25% të rasteve në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (211). Në studimin tonë limfoma folikulare ishte e pranishme në rreth 13% të pacientëve, duke qënë në përputhje me të dhënat për barrën e kësaj sëmundjeje në rajonin Europian, si më lart. Ndërkohë, limfomat e qelizave T janë patologji më të shpeshta në kontekstin e LJH-ve, duke zënë rreth 10-15% të të gjithë limfomave malinje jo-Hodgkiniane, por me variacion të lartë gjeografik (215-217). Në studimin tonë pacientët me limfomë të qelizave T (dhe nën-tipe të kësaj patologjie) përbënin 13% të të gjithë pacientëve në studim. Edhe lidhur me këtë patologji, të dhënat tona janë krejtësisht në përputhje me literaturën ndërkombëtare.

Në studimin tonë pjesa më e madhe e pacientëve ishin meshkuj (rreth dy të tretat ose 61.7%). Një gjë e tillë, edhe pse me një diferencë gjinore më të vogël në favor të meshkujve, raportohet edhe në literaturën ndërkombëtare (218-220) kurse në një studim midis 4961 pacientëve me limfoma malinje jo-Hodgkiniane përgjatë viteve 2004-2012 raportoi që 52.7% e të gjithë pacientëve ishin meshkuj (221). Megjithatë, ka edhe limfoma që janë më të shpeshta tek femrat dhe arsytet për këto diferenca gjinore nuk dihen.

Në studimin tonë moshën mesatare të pacientëve me LJH të përfshirë në studim rezultoi 57.7 vjeç, duke qënë në përputhje me literaturën ndërkombëtare që sugjeron se pjesa më e madhe e LJH-ve shfaqen pas moshës 60 vjeç edhe pse në disa raste limfomat shfaqen edhe në moshën më të reja (4,218-220).

Në studimin tonë ne raportuam që mbi dy të tretat e pacientëve në studim (70.1%) e kishin sëmundje në gradën mesatare-e lartë dhe e lartë dhe rreth tre të katërtat e të gjithë pacientëve (74.7%) ishin me limfomë në stadin 3-4 në momentin e diagnozës, duke sugjeruar që këta pacientë në vendin tonë e lënë shumë pas dore sëmundjen dhe paraqiten pranë shërbimeve të kujdesit shëndetësorë përkatës atëherë kur sëmundja ka përparuar në mënyrë të

konsiderueshme. Këto fakte, domethënë grada dhe stadi i avancuar i LJH-së, sic është evidentuar edhe nga rezultatet e këtij punimi shkencor, janë faktorë madhorë në përcaktimin e prognozës së sëmundjes, mbijetesës pas mjekimit dhe rrezikut për të vdekur nga diagnoza. Lidhur me paraqitjen e vonuar të pacientëve me LJH pranë shërbimeve të kujdesit shëndetësor duket se Shqipëria nuk bën përjashtim nga vendet e tjera të rajonit dhe me gjerë, pasi edhe në këto shtete këta pacientët zakonisht e neglizhojnë sëmundjen dhe po ashtu paraqiten vonë pranë shërbimeve hematologjike ose onkologjike përkatëse. Për shembull, në një studim të 168 pacientëve me limfoma të qelizave T periferike, autorët raportuan që rreth 64% e të gjithë pacientëve ishin në stadin 3-4 të sëmundjes në momentin e diagnozës (222). Në një tjetër studim midis pacientëve me limfomë malinjë jo-Hodgkiniane sugjeroi që 78% e pacientëve e kishin sëmundjen në stadin 3-4 (223) dhe rreth 80% e pacientëve në Europë po kështu e kishin sëmundjen në stadet 3-4 sic raportoi një tjetër studim (224). Po kështu, studimet të tjera kanë raportuar që mbi dy të tretat e pacientëve me LJH paraqiten me sëmundjen në stadin 3-4 pranë shërbimeve të kujdesit shëndetësor (220,225). Në një studim tjetër ndërkombëtar, rreth 50% e pacientëve e kishin sëmundjen në gradat mesatare-e lartë dhe e lartë (226), krahasuar me 70.1% të pacientëve në studimin tonë. Kjo është një e dhënë tjetër që tregon që pacientët tek ne e neglizhojnë sëmundjen për një kohë më të gjatë krahasuar me pacientët në vende të tjera.

Përsa i përket status-performancës, në studimin tonë ne raportuam që, në momentin e diagnozës rreth 36.4% e pacientëve kishin nivelin 3-4 të këtij indikator, duke nënkuptuar gjendjen e rëndë të tyre, qëndrimin shtrirë për mbi 50% të ditës apo qëndrimin komplet shtrirë dhe pamundësisë për t'u kujdesur për veten. Studime të ndryshme tek pacientët me LJH kanë raportuar prevalenca të ndryshme të niveleve të këtij indikator. Kështu, në një studim midis pacientëve me limfomë PTCL të identifikuar nga regjistrat e Departamentit të Patologjisë në Qendrën Mjekësore Universitare Vanderbilt në SHBA, raportoi që 30% e pacientëve me limfomë të tipit ALCL kishin nivelin ≥ 2 të status performancës, kurse 33% e pacientëve me limfomë ALK1-negative dhe 43% e atyre me limfomë ALK1 pozitive kishin po këtë nivel status-performance (226). Një tjetër studim midis 317 pacientëve Europianë me limfomë të qelizave T raportoi që 21% e tyre kishin status-performancë në nivelin ≥ 1 dhe po 21% e 152 pacientëve Amerikanë me limfomë të qelizave T kishin po këtë nivel status-performance (224). Një tjetër artikull shkencor midis që shqyrtoi dy studime me 1650 dhe 1138 pacientë me limfomë DLBCL raportoi që niveli ≥ 2 i status-performancës ishte 11% dhe 37%, përkatësisht (227). Kurse një studim midis 92 pacientëve me LJH të tipit PTCL raportoi që niveli ≥ 2 i status-performancës u evidentua në 23% të këtyre subjekteve, kurse 29% e pacientëve limfomë klasike anaplastike të qelizave të mëdha (ALCL) kishin nivel status-performance ≥ 2 krahasuar me 57% të pacientëve me variantin me qeliza të vogla të ALCL-së (226). Për krahasim, në studimin tonë pacientët me nivel ≥ 1 të status-performancës përbënin 100% të të gjithë pacientëve në studim (domethënë asnjë pacient nuk ishte plotësisht aktiv në momentin e diagnozës (niveli 0 i status-performancës) kurse pacientët me

nivel ≥ 2 të status-performancës përbënin 89.7% të të gjithë pacientëve. Pavarësisht ndryshimeve të mëdha në nivelin e status-performancës në bazë të llojit të limfomës së përfshirë dhe stadi apo gradës së saj dhe faktorëve të tjerë shoqëruar të rrezikut, është e qartë që në vendin tonë pacientët e kanë neglizhuar jashtëzakonisht shumë sëmundjen e tyre dhe janë paraqitur tek mjeku vetëm pasi ajo është kthyer në invalidizuese plotësisht apo pjesërisht.

Në studimin tonë ne raportuam që vlera mesatare e LDH-së në studimin tonë ishte 459.3 U/L, duke qënë shumë më e lartë sesa shifrat normale të këtij indikator (125-250 U/L) [228]. Niveli i LDH-së rritet në sëmundjet tumorale duke shërbyer dhe si një marker i tyre (223,229,230). Në këtë mënyrë, të dhënat tona janë në përputhje me literaturën ndërkombëtare duke sugjeruar një rritje të madhe të nivelit të LDH-së tek pacientët me LNH në vendin tonë.

Lieni është organi më i madh limfoid i trupit të njeriut dhe luan një rol të rëndësishëm në mbrojtjen imunologjike. Lieni mund të ndikohet nga shumë sëmundje malinje të gjakut, por kryesisht nga limfoma malinje jo-Hodgkiniane dhe vecanërisht nën-tipi DLBCL (231). Lieni tek adultët zakonisht ka përmasa rreth 11 cm, kursë në LNH lieni mund të rritet (232). Në këtë mënyrë, edhe lieni i rritur në studimin tonë (në vlera mesatare) është në përputhje me të dhënat e literaturës ndërkombëtare. Megjithatë, përmasat e rritura të lienit zakonisht konsiderohen si një indikator jo i besueshëm i limfomave jo-Hodgkiniane (233).

Sic e kemi përmendur, paraqitja klinike e limfomave jo-Hodgkiniane mund të jetë shumë e larshmishme, duke variuar nga adenopati të palpueshme që zbulohen nga vetë pacienti ose mjeku gjatë ekzaminimit; adenopatia mund të paraqitet në cdo pjesë periferike të trupit, duke përfshirë zonat cervikale, aksilare dhe inguinale. Shpesh adenopatia është intermitente, me simptoma që ikin e vijnë pa ndonjë arsye të caktuar. Në raste të caktuara ato mund të paraqiten si masa abdominale të palpueshme që mund të jenë asimptomatike ose të shoqëruara me simptoma obstruktive në traktin gastrointestinal ose genitourinar, etj. (234). Në këtë mënyrë, tumori më i madh mund të identifikohet dhe përmasat e tij të matën. Në studimin tonë, përmasat mesatare të tumorit më të madh rezultuan 4.39 cm.

Prania e simptomave B ose ankesa sistematike raportohet relativisht shpesh tek pacientët me LNH. Sic e kemi përmendur, simptomat B përfshijnë temperaturën, humbjen e pashpjegueshme të peshës trupore dhe djersitje profuze gjatë natës. Në studimin tonë simptomat B ishin të pranishme në rreth dy të tretat e pacientëve në studim (62.6%). Studimet të tjera ndërkombëtare kanë raportuar praninë e simptomave B në 20% të pacientëve me limfomë folikulare (235), në 53% të pacientëve Europiane me limfomë jo-Hodgkiniane të qelizave T dhe 54% të pacientëve Amerikanë me limfomë të qelizave T (224), në 28% të pacientëve me limfomë DLBCL dhe 56% të pacientëve me limfomë PTCL (223) dhe në 29.5% të pacientëve me limfomë DLBCL në Egjipt (214). Një tjetër studim midis 92

pacientësh me limfomë të tipit PTCL raportoi që simptomat B ishin të pranishme në 52% të tyre në momentin e diagnozës (226). Në këtë drejtim, prania e simptomave B tek pacientët tanë në momentin e diagnozës duket e ngjashme me ato të raportuara në literaturën ndërkombëtare por gjithsesi mbetet më e lartë, duke sugjeruar edhe një herë që pacientët në vendin tonë e neglizhojnë për një kohë më të gjatë sëmundjen krahasuar me pacientët e vendeve të tjera.

Pjesa më e madhe e limfomave jo-Hodgkiniane origjinojnë në nyjet limfatike ose inde të tjera limfatike të tilla si lieni, timusi, unaza e Waldeyerit, etj. (236). Në studimin tonë prekja e limfonodulave u evidentua në 83.2% të pacientëve me LNH, ndërkohë që në literaturën ndërkombëtare kjo shifër raportohet deri në 100% (237).

Përveç nyjave limfatike, LNH-ja mund të përfshijë edhe vende ose organe të tjera ekstranodale, madje sëmundja mund ta marrë origjinën pikërisht nga këto vende ekstranodale në 25-40% të rasteve (238). Pothuajse çdo organ i trupit mund të preket nga limfoma. Organet apo sistemet që preken më shpesh përfshijnë traktin gastrointestinal (më zakonisht stomaku), pulmoni, hepari, palca e kockave, sistemi nervor qendror dhe lëkura (236). Pacientët me prekje ekstranodale zakonisht paraqiten pranë shërbimeve të kujdesit shëndetësor në stade më të ulëta krahasuar me pacientët më sëmundje primare nodale (239).

Përfshirja ekstranodale në studimin tonë ishte e pranishme në 52.3% të pacientëve me LNH. Në studime të tjera përfshirja ekstranodale raportohet në 15% të pacientëve me limfomë DLBCL dhe 16% të atyre me limfomë PTCL (223), në 36% të 1650 pacientëve dhe 25% të 1138 pacientëve me limfomë malinje jo-Hodgkiniane të tipit DLBCL (227), në 41.5% të pacientëve me limfomë DLBCL në Egjipt (214). Një studim që rishikoi regjistrat e pacientëve me limfomë jo-Hodgkiniane raportoi që prekja ekstranodale ishte e pranishme në 34% të rasteve (240) kurse një tjetër studim raportoi që prekja ekstranodale ishte e pranishme në 50.8% të pacientëve me NHL të llojeve të ndryshme (241). Midis pacientëve me LNH të tipit PTCL prekja ekstranodale ishte e pranishme në 39% të tyre, kurse tek pacientët me limfomë angioimunoblastike të qelizave T prekja ekstranodale ishte më e rrallë, në 8% (226). Mund të themi që prekja ekstranodale në pacientët me LNH në vendin tonë është relativisht e lartë krahasuar me raportimet e studimeve ndërkombëtare por gjithsesi e ngjashme me disa prej këtyre raportimeve.

Prekja e heparit, pulmonit, palcës së kockave dhe SNQ-së nga limfoma u evidentua në 7.5%, 12.1%, 27.1% dhe 4.7%, përkatësisht, të të gjithë pacientëve me LNH të përfshirë në studimin tonë. Këto të dhëna janë të krahasueshme me raportimet e literaturës. Kështu, një studim midis 185 pacientëve me limfomë malinje jo-Hodgkiniane raportoi që prekja e heparit u evidentua në 8.5% të këtyre pacientëve, në 3.1% të rasteve u vu re prekja e pulmoneve, prekja e palcës së kockave në 7.4% të rasteve dhe prekja e SNQ-së në 2.1% të rasteve (241). Prekja e heparit mund të haset në 6-20% të pacientëve me limfoma (242). Nëse limfoma jo-

Hodgkiniane nuk trajtohet, atëhere hepari mund të preket deri në 16% të pacientëve me LJH (243). Prekja e pulmonit tek pacientët me LJH mund të haset deri në 24% të rasteve (244). Një studim midis 317 pacientësh me limfomë jo-Hodgkiniane raportoi që prekja e paclcës së kockës u evidentua në 32% të rasteve (245) kurse një tjetër studim midis pacientëve me LJH të tipit PTCL raportoi që palca e kockave rezultoi e prekur në 14% të rasteve (226). Një studim midis 592 pacientësh me LJH midis viteve 1967-1977 raportoi prekjën e SNQ në 9% të rasteve (246). Në rast se preket SNQ-ja, atëherë prognoza e pacientëve me LJH është shumë e keqë (247). Në këtë mënyrë, prekja e organeve specifike nga LJH-ja varion sipas studimeve të ndryshme dhe grupit të pacientëve të përzgjedhur në studim (llojet dhe nën-llojet e LJH-ve). Në këtë dritë, të dhënat e studimit tonë lidhur me prekjën e organeve specifike nga LJH-ja janë të krahasueshme me të dhënat e literaturës ndërkombëtare.

Përsa i përket sëmundjeve shoqëruese, literatura ndërkombëtare sugjeron që pacientët me LJH dhe sëmundje shoqëruese kanë një mbijetesë më të ulët, rrezik më të lartë për të vdekur nga terapia krahasuar me pacientët me LJH por pa sëmundje shoqëruese (248). Një rishiki literature që vlerësoi lidhjen midis diabetit dhe rrezikut të limfomës jo-Hodgkiniane raportoi që, studimet prospektive sugjerojnë që diabeti e rrit në mënyrë domethënëse me rreth 1.2 herë rrezikun për zhvillimin e LJH-së (249). Edhe studime të tjera sugjerojnë që diabeti është faktor rreziku për LJH-në (250). Bashkëshoqërimi i LJH-së me cirrozën hepatike gjithashtu është raportuar në literaturë (251-253). Një studim midis 904 pacientëve me limfomë jo-Hodgkiniane të diagnostikuar midis viteve 1993-1996 në Hollandë raportoi që prevalenca e sëmundjeve shoqëruese tek këta pacientë ishte 20% tek pacientët nën 60 vjec, por 43% tek pacientët e moshës 60-69 vjec dhe 61% tek pacientët e moshës ≥ 70 vjec (254). Sëmundjet shoqëruese më të shpeshta ishin sëmundjet e zemrës, hipertensioni arterial, diabeti melitus, etj. (254). Një tjetër studim raportoi që rreth 45% e pacientëve me LJH të moshës mbi 60 vjec kishin një ose më shumë sëmundje shoqëruese në momentin e diagnozës së limfomës (255). Në studimin tonë ne evidentuam që rreth 44.9% e pacientëve me LJH kishin gjithashtu një ose më shumë sëmundje shoqëruese, duke qënë krejtësisht të krahasueshme me raportimet e literaturës ndërkombëtare.

5.3 Krahasimi i rezultateve të studimit tonë me rezultatet e studimeve të tjera lidhur me trajtimin e LJH-ve

Sic e kemi përmendur më herët në këtë punim shkencor, limfomat malinje jo-Hodgkiniane trajtohen në mënyra të ndryshme, në varësi të stadit të tumorit, fenotipit të sëmundjes, tipit histologjik të saj, simptomave, status-performancs, moshës së pacientëve dhe sëmundjeve shoqëruese. Pjesa më e madhe e trajtimit të LJH-ve, qoftë trajtimetme një agjent të vetëm ose me kombinim agjentsh, mund të administrohet në klinikat ambulatorë. Në klinikat e infuzionit, infermieret onkologe të specializuara dhe të mbikqyrura nga onkologët,

administrojnë kimiterapinë. Kurse kimioterapia në doza të larta dhe transplant i palcës së kockave ose qelizave burimore duhet të realizohet në spitalet terciare të kualifikuara për këto procedura.

Kimioterapia vetëm me një agjent është e dobishme tek pacientët e moshuar me sëmundje bashkëshoqëruese, por sidoqoftë vetëm pak prej tyre arrijnë remisionin e plotë pasi shumica arrijnë vetëm lehtësimin e sëmundjes. Kimioterapia e kombinuar përdoret tek pacientët më të rinj në moshë me synimin për të arritur remisionin e plotë. Regjimet e kombinuara më të shpeshta janë: CHOP, CVP, ose fludarabina e vetme ose e kombinuar me ciklofosfamidin ose mitoksantronin. Terapia e kombinuar është e dobishme në sëmundjet masive dhe që progresojnë shpejt dhe këto terapi arrijnë nivele përgjigje më të larta sesa terapitë me një agjent, por gjithsesi nuk përmirësojnë mbijetesën e përgjithshme (256).

Përdorimi i rituximab-it, i kombinuar me kimioterapinë sistemike rezulton në zgjatjen e periudhës së remisionit dhe mbijetesës së pacientëve me limfoma të qelizave B krahasuar me kimioterapinë. Studimet prospektive dhe meta-analizat sugjerojnë që kombinimi i rituximab-it me kimioterapinë (ose ndryshe kimio-imunoterapia) po ndryshon progresin natyral të limfomave dembele ose me aktivitet të ulët. Eksperimentet me randomizim kanë treguar që shtimi i rituximab-it në regjimet kimioterapeutike con në nivele më të larta përgjigjeje, zgjat kohën e progresit të sëmundjes dhe kohën e mbijetesës. Për shembull, një studim raportoi një nivel përgjigjeje ndaj mjekimit prej 95% dhe rritje të kohës së progresit të sëmundjes me shtimin e rituximabit në kimioterapinë CHOP (257). Rituximab si agjent i vetëm është gjithashtu i dobishëm tek pacientët që nuk mund të tolerojnë kimioterapinë ose tek pacientët që vendosin të trajtohen edhe në mungesë të barrës së lartë tumorale.

Bendamustina e kombinuar me rituximabin është treguar efektive si mjekim i linjës së parë për limfomat folikulare dhe limfomat e qelizave të mantelit (172). Udhëzimet aktuale të Rrjetit Kombëtar Gjithëpërfshirës të Kancerit rekomandojnë bendamustine plus rituximab, R-CHOP dhe R-CVP si trajtime të vijes së parë për limfomat folikulare. Nga ana tjetër, rezultate inkurajuese janë vënë re nga kombinimi i lenalidomidit me rituximabin për LJM refraktare dhe jo-refraktare ndaj rituximabit (258).

Një tjetër studim raportoi që rituximab plus CHOP me dozë të ulët (R-miniCHOP) ofron një kompromis të mirë midis efektivitetit dhe sigurisë tek pacienët mbi 80 vjec, duke sugjeruar që R-miniCHOP duhet të konsiderohet si standardi i ri i trajtimit tek këta pacientë (186).

Nga ana tjetër, terapia mbajtëse vetëm me rituximab pas kimioterapisë së fillimit mund të zgjasë mbijetesën pa progres të sëmundjes krahasuar me observimin e pacientëve me limfoma që progredojnë ngadalë. Sidoqoftë, studimet eksperimentale me randomizim treguan që dhënia e rituximabit cdo javë cdo javë muaj për dy vjet nuk e përmirësoi mbijetesën e përgjithshme, edhe pse mbijetesë pa progres të sëmundjes u arrit të mbahej. Prandaj kërkuesit

arritën në konkluzionin që terapia mbajtëse me rituximab duhet të konsiderohet një trajtim opsional për pacientët me limfoma të qelizave B që progredojnë ngadalë (259). Tek pacientët me L₁JH dembele që është refraktare ndaj rituximabit, kombinimi i obinutuzumabit plus bendamustine ndjekur nga terapia mbajtëse me obinutuzumab ka përmirësuar efektivitetin kundrejt monoterapisë me bendamustine, dhe me toksicitet të pranueshëm. Kështu, një eksperiment me randomizim në fazën e tretë raportoi mbijetesë pa progres të sëmundjes në mënyrë domethënëse më të gjatë me këtë kombinim krahasuar me monotrapinë me bendamustine (260).

Trajtimi i llojeve të tjera të limfomave, sic e kemi përmendur në këtë punim shkencor, është shumë i larmishëm bazuar në kriteret e sipër përmendura. Për shkak të sfidave të shumta lidhur me skemat terapeutike të përdorura deri më sot, si për shembull rezistenca ndaj rituximabit, toksiciteti i lartë, etj. po bëhen përpjekje për të zbuluar agjentë të rinj efektiv për trajtimin e llojeve të ndryshme të L₁JH-ve (261).

Në pjesën më të madhe të rasteve, këto regjime të përshkruara me sipër dhe regjimet që në përgjithësi rekomandohen për trajtimin e L₁JH-ve, përdoren për mjekimin e pacientëve me L₁JH edhe në praktikën tonë klinike. Megjithatë, agjentët shumë të rinj të zbuluar kohët e fundit nuk janë futur ende në përdorim në vendin tonë për arsye të kostove ekonomike, mungesës së eksperiencës me këta agjentë, etj.

Lidhur me trajtimin e L₁JH-ve, të dhënat e studimit tonë janë në përputhje me të dhënat e literaturës ndërkombëtare duke qënë se në rreth dy të tretat e rasteve (62.6%) të përfshira në studimin tonë u përdor kombinimi i Rituximab-it me skemën CHOP. Rituximab-i, sic e kemi përmendur edhe më herët në këtë punim shkencor, përfaqëson antitruapat monoklonalë anti-CD20, duke përfaqësuar zhvillimin më thelbësor në trajtimin e sëmundjeve malinje të qelizave B që prej shpikjes së kimioterapisë së kombinuar (262). Më pas skemat e mjekimit ndryshojnë në varësi të prekjes së organeve të caktuara, si për shembull prekjes së heparit, dhe karakteristikave dhe vecorive të tjera të pacientëve.

Lidhur me efektivitetin e trajtimit, reduktimi domethënës i nivelit të LDH-së pas trajtimit, reduktimi i niveleve të larta të status-performancës, reduktimi domethënës i prekjes së palcës së kockave, reduktimi domethënës i prekjes ekstranodale, reduktimi domethënës i përmasave të tumorit më të madh, të vëna re në studimin tonë, janë raportuar edhe në literaturën ndërkombëtare (228,263-266).

5.4 Krahasimi i rezultateve të studimit tonë me rezultatet e studimeve të tjera lidhur me mbijetesën pas diagnozës së LJH-së dhe faktorët e rrezikut për të vdekur nga LJH-të

Të dhënat tona lidhur me mbijetesën e përgjithshme të pacientëve me limfomë jo-Hodgkininae janë të krahasueshme me të dhënat e literaturës, edhe pse ka variacione për shkak të patologjive të përfshira, skemave të ndryshme të mjekimit dhe grupit të pacientëve të përfshirë në studime të ndryshme. Në një studim midis 560 pacientësh (68 me limfomë PTCL dhe 492 me limfomë DLBCL) raportoi që mbijetesa 5 vjecare e pacientëve me PTCL ishte 39% kurse e pacientëve me limfomë jo-Hodgkiniane të tipit DLBCL ishte 62% (223). Një studim tjetër raportoi që mbijetesa 5-vjecare e pacientëve me limfomë të tipit PTCL ishte 49%, mbijetesa 5-vjecare tek pacientët me limfomë klasike ALCL ishte 58% pas terapisë agresive të kombinuar, mbijetesa 5-vjecare tek pacientët me limfomë ALCL me qeliza të vogla ishte 57% kurse mbijetesa 5-vjecare e pacientëve me limfomë angioimunoblastike që qelizave T ishte rreth 26% (226).

Një tjetër studim midis 1320 pacientëve me lloje të ndryshme të limfomës malinje jo-Hodgkiniane raportoi të mbijetesa 5-vjecare për limfomat e tipit PTCL-NOS, limfomat angioimunoblastike dhe limfomat e qelizave T vrasës natyralë (NKTCL) ishte 32% krahasuar me vetëm 14% midis pacientëve me limfomë/leukemi adultë të qelizave T (220). Mbijetesën më të lartë 5-vjecare e paraqitën pacientët me limfomë anaplastike të qelizave të mëdha, ALK-pozitive (me rreth 70%) kurse pacientët me limfomë ALCL ALK-negative e kishin mbijetesën 5-vjecare rreth 49%. Pacientët me limfomë ALCL kutane kishin një mbijetesë mesatare të shkëlqyer prej 90%, dhe po kështu ishte e mirë për pacientët me PTCL të ngashme me panikulitin subkutan (64%) por e ulët tek pacientët me PTCL të tipit enteropatik (20%) dhe hepatosplenik (7%) [220]. Mbijetesa 5-vjecare e pacientëve me limfomë të qelizave T vrasës natyralë (NKTCL) rezultoi 42% për pacientët me NKTCL nazale, por vetëm 9% tek pacientët me NKTCL ekstrandazale dhe leucemi/limfoma agresive ose të paklasifikueshme të qelizave vrasëse natyrale (220).

Një tjetër studim midis 5796 pacientëve me limfoma të ndryshme në momentin e diagnozës përgjatë viteve 2004-2012 raportoi që 85.6% e tyre rezultuan limfoma malinje jo-Hodgkiniane. Sipas këtij studimi, mbijetesa e përgjithshme 5-vjecare e të gjithë pacientëve me LJH rezultoi 53.7% (53.4% tek meshkujt dhe 54% tek femrat) [221]. Mbijetesa 5-vjecare për pacientët me limfomë DLBCL rezultoi 46.3%, tek pacientët me DLBCL-NOS rezultoi 46.6%, tek pacientët me limfoma të qelizave T ishte 64.5%, tek pacientët me limfomë folikulare ishte 75.2%, tek pacientët me limfomë folikulare të qelizave të mëdha ishte 88.6%, tek pacientët me limfoma të qelizave të mantelit (Mantle) ishte 25%, tek pacientët me limfomë të qelizave T rezultoi 39.5%, tek pacientët me limfomë angioimunoblastike rezultoi 24.2%, tek pacientët me limfomë ALCL rezultoi 46.5%, (17.6% tek pacientët me ALCL ALK-negative dhe 75% te pacientët me ALCL ALK-pozitive) [221]. Pavarësisht diferencave

gjinore dhe moshore në hasjen e limfomave, nuk ka diferenca gjinore në mbijetesën e përgjithshme të pacientëve (221). Një tjetër studim raportoi që tek pacientët me LJH dembele ose që zhvillohet ngadalë, mbijetesja 3-vjecare ishte 82% për pacientët e moshës 40-60 vjec dhe 64% për ata të moshës mbi 60 vjec kurse tek pacientet me LJH agresive mbijetesja tre vjecare ishte 62% tek pacientet e moshës 40-60 vjec dhe vetëm 41% tek pacientët e moshës mbi 60 vjec (255). Në një studim midis 111 pacientëve me limfomë jo-Hodgkiniane të qelizave T, mbijetesja 3 vjecare e përgjithshme e tyre ishte 45% (267). Në studimin tonë, mbijetesja e përgjithshme 51 mujore e pacientëve të përfshirë në studim (me cdo tip histologjik të LJH-ve) ishte 56%, duke qënë e krahasueshme me raportimet ndërkombëtare si më sipër.

Shtimi i rituximabit në përgjithësi ka efekte pozitive në mbijetesën e pacientëve me LJH. Këhstu studimi gjerman i Grupit të Studimit të Limfomës së Gradës së Ulët krahasoi kombinimin R-CHOP me kimioterapinë CHOP për trajtimin e limfomës folikulare. Rezultatet sugjeruan që nivelet e përgjithshme të përgjigjes ndaj trajtimit ishin të ngjashme por mbijetesja e përgjithshme ishte më e lartë tek pacientët që morën kombinimin R-CHOP (268). Gjithashtu, kombinimi R-MCP duket se është superior ndaj kimioterapisë MCP pasi rezultoi rritjen e mbijetesës së përgjithshme 4-vjecare (268). Kombinimi R-CVP është gjithashtu superior ndaj kimioterapisë CVP pasi rrit mbijetesën e përgjithshme (269). Gjithashtu, kombinimi R-CHVP rezultoi në një nivel përgjigje ndaj trajtimit më të lartë dhe në një periudhë më të gjatë pa sëmundjen por jo në mbijetesën e përgjithshme tek pacientët me limfomë folikulare (270). Studime të tjera që faktojnë avantazhet e shtimit të rituximabit në skemat e kimioterapisë janë të shumta (271-273). Në përfundim, shtimi i rituximabit nuk çoi në kurimin definitiv të limfomave folikulare, por ai zgjati në mënyrë të konsiderueshme periudhën pa progres të sëmundjes dhe mbijetesën e përgjithshme të pacientëve me limfoma folikulare.

Përsa i përket limfomave agresive, përdorimi vetëm i rituximabit ose shtimi i rituximabit në skemat e kimioterapisë gjithashtu ka avantazhe në drejtim të rritjes së nivelit të përgjithshëm të përgjigjes ndaj trajtimit dhe nivelit të mbijetesës së përgjithshme (274-279). Po kështu, rituximabi i vetëm ose i kombinuar me skemat e kimioterapisë është superior për trajtimin e limfomave të qelizave të mantelit, leucemive limfocitike kronike dhe limfomave limfocitike të vogla (280-282), dhe limfomave të tjera jo-Hodgkiniane.

Prandaj, futja në përdorim e rituximabit dhe e kombinimit të tij me skemat të ndryshme kimioterapeutike në varësi të nevojave të pacientëve edhe në praktikën tonë klinike është i bazuar në literaturën ndërkombëtare, duke ndikuar padyshim në trajtimin më efektiv të këtyre pacientëve dhe rritjen e mbijetesës së tyre.

Përsa i përket mbijetesës së pacientëve me LJH në varësi të faktorëve të tjerë të pavarur, në studimin tonë ne evidentuam që mbijetesja e pacientëve me LJH është në mënyrë domethënëse

më e ulët tek pacientët me gradë të lartë të limfomës, ata me stad të lartë të saj në momentin e diagnozës, tek pacientët me LDH të lartë në momentin e diagnozës, tek pacientët me status-performancë në nivele të larta në momentin e diagnozës, tek pacientët me prekje ekstranodale në momentin e diagnozës, tek pacientët me prani të simptomave B në momentin e diagnozës, tek ata me rrezik të lartë sipas indeksit IPI, tek pacientët me sëmundje shoqëruese në momentin e diagnozës, tek pacientët me prekje të heparit në momentin e diagnozës dhe tek pacientët me prekje të palcës së kockave në momentin e diagnozës. Këto gjetje mbështeten edhe nga literatura ndërkombëtare.

Lidhja midis uljes së mbijetesës së përgjithshme dhe pranisë së sëmundjeve shoqëruese të tjera në momentin e diagnozës është verifikuar në studime të ndryshme ndërkombëtare. Një studim midis 381 pacientëve të diagnostikuar me L₁JH në periudhën 1995-1999 në Hollandë raportoi që rreziku për të vdekur nga L₁JH-ja ishte dy herë më i lartë tek pacientët me sëmundje shoqëruese në momentin e diagnozës krahasuar me pacientët pa sëmundje shoqëruese (255), një rezultat ky krejtësisht i ngjashëm me rezultatet e studimit tonë (HR=2.0, P=0.041) i cili gjithashtu zbuloi se pacientët me sëmundje shoqëruese në momentin e diagnozës kanë një rrezik dy herë më të lartë për të vdekur nga L₁JH-ja krahasuar me pacientët pa sëmundje shoqëruese, pas kontrollit të efektit të moshës dhe gjinisë, dhe ky ndryshim ishte domethënës nga ana statistikore.

Po kështu, pacientët me gradë të lartë të limfomave që progresojnë ngadalë kishin një rrezik 2.9 herë më të lartë për të vdekur nga L₁JH-ja kurse ata me limfoma agresive kishin një rrezik 3.2 herë më të lartë për të vdekur nga L₁JH-ja e tyre krahasuar me pacientët përkatës me gradë të ulët të limfomës (255). Një studim në Egjipt gjithashtu raportoi që mbijetesë e përgjithshme e pacientët me limfomë jo-Hodgkiniane të tipit DLBCL dhe me gradë të lartë të sëmundjes është në mënyrë domethënëse më e ulët krahasuar me pacientët me sëmundje në gradë të ulët (214). Një tjetër studim midis pacientëve me limfomë jo-Hodgkiniane të qelizave T raportoi që pacientët me limfomë në gradë mesatare-të lartë dhe në gradë të lartë kishin një rrezik 6.7 herë dhe 20.2 herë më të lartë për të vdekur nga limfoma krahasuar me pacientët me sëmundje në gradë të ulët (226). Në studimin tonë, këto lidhje u paraqitën gjithashtu shumë të forta duke qënë se pacientët me limfomë me gradë të lartë kishin një rrezik rreth 16 herë më të lartë për të vdekur krahasuar me pacientët me limfomë në gradë të ulët. Në këtë mënyrë të dhënat tona janë krejtësisht në përputhje me disa nga raportimet ndërkombëtare.

Ulja domethënëse e mbijetesës tek pacientët me gradë të lartë të limfomës, nivele të larta të LDH-së në momentin e diagnozës, stadi të lartë të sëmundjes, prekjës ekstranodale dhe nivelit të lartë të status-performancës në momentin e diagnozës, që u evidentua në studimin tonë, është raportuar edhe në studimet ndërkombëtare (214,220, 227,283). Kështu, një studim midis pacientëve me limfomë jo-Hodgkiniane raportoi që niveli mesatar dhe i lartë i LDH-së e rriste me 2.1 herë dhe 3.3 herë, përkatësisht, rrezikun për të vdekur nga L₁JH-ja krahasuar

me pacientët me nivel normal të LDH-së (227), një gjetje e ngjashme me studimin tonë që raportoi një rrezik për të vdekur 4 herë dhe 11 herë më të lartë, përkatësisht. Një studim i kohëve të fundit ka evidentuar rritjen e rrezikut për të vdekur me 2.52 herë tek pacientët me nivel të lartë të LDH-së krahasuar me pacientët ku niveli i LDH-së është normal (283). Gjithashtu, studime të tjera kanë evidentuar lidhjen midis nivelit të lartë të LDH-se me dështimin e trajtimit, uljen e mbijetesës së pacientëve me LJV dhe rritjen e rrezikut për të vdekur nga LJV-ja (284-288).

Gjithashtu, literatura ndërkombëtare sugjeron që pacientët me nivel të lartë të status performancës (≥ 2) kanë një rrezik 1.9 herë më të lartë për të vdekur krahasuar me pacientët me status-performancë në nivelin 0-1 (227). Një tjetër studim raportoi që pacientët me status-performancë në nivelin 2-4 kanë një rrezik 4.36 herë më të lartë për të vdekur nga LJV-ja krahasuar me pacientët me nivelin 0-1 të status-performancës (283). Këto gjetje janë të ngjashme me studimin tonë ku ne raportuam që pacientët me status-performancë në nivelin 3 kishin një rrezik 6.7 herë më të lartë për të vdekur dhe ata në nivelin 4 një rrezik 46 herë më të lartë për të vdekur krahasuar me me pacientët me status-performancë në nivelin 1.

Gjetja që prania e simptomave B në momentin e diagnozës është lidhur me uljen e mbijetesës së këtyre pacientëve dhe rritjen e rrezikut për të vdekur është evidentuar edhe në arenën ndërkombëtare ku prania e simptomave B rrit rrezikun e vdekje me 3.2-3.38 herë krahasuar me pacientët pa simptoma B në momentin e diagnozës (287,288), gjetje kjo e ngjashme me atë të studimit tonë që sugjeroi një rritje të rrezikut për të vdekur prej 2.9 herësh tek pacientët me simptoma B në momentin e diagnozës.

Gjithashtu, në arenën ndërkombëtare pacientët me stad të lartë të sëmundjes sipas Ann-Arbor (stadi 3-4) dhe ata me prekje ekstranodale në momentin e diagnozës kanë një rrezik domethënës rreth 1.5 herë më të lartë për të vdekur nga LJV-ja krahasuar me pacientët me stad të ulët të sëmundjes (stadi 1-2) dhe pacientët pa prekje ekstranodale (227), lidhje këto të evidentuara edhe në studimin tonë, ku ne raportuam që pacientët me LJV në stadin 4 në momentin e diagnozës kanë një rrezik 5.7 herë më të lartë për të vdekur nga LJV-ja krahasuar me pacientët me sëmundje në stadin 1 në momentin e diagnozës dhe ky ndryshim ishte domethënës nga ana statistikore; dhe pacientët me prekje ekstranodale kanë një rrezik 1.6 herë më të lartë për të vdekur nga LJV-ja krahasuar me pacientët pa prekje ekstranodale. Lidhje të ngjashme me mbijetesën e përgjithshme dhe rrezikun për të vdekur me stadin e sëmundjes janë raportuar edhe nga studime të tjera, ku pacientët me sëmundje në stadin 3-4 kishin një rrezik 4.7 herë më të lartë për të vdekur nga LJV-ja krahasuar me pacientët me sëmundje në stadin 1-2 (214). Kurse një studim tjetër i kohëve të fundit raportoi që pacientët me LJV në stadin 3-4 kishin një rrezik në mënyrë domethënëse 3.4 herë më të lartë për të vdekur nga LJV-ja krahasuar me pacientët me stadin 1-2 të sëmundjes (283).

Në studimin tonë pacientët me rrezik të lartë dhe mesatar-të lartë sipas indeksit IPI ishin 14.1 dhe 8.7 herë, përkatësisht, më të rrezikuar nga vdekja krahasuar me pacientët me rrezik të ulët, dhe këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore. Këto gjetje janë në përputhje me të dhënat e literaturës ndërkombëtare (214,220, 227,283).

Ulja e mbijetesës së përgjithshme me rritjen e përmasave të tumorit më të madh është evidentuar edhe në studimet ndërkombëtare, me domethënie statistikore në kufi (214), në mënyrë të ngjashme me studimin tonë.

Së fundmi, lidhja midis uljes së mbijetesës së përgjithshme dhe prekjes së palcës së kockave tek pacientët me LJH, e evidentuar në studimin tonë, është raportuar edhe në arenën ndërkombëtare (283,289). Kështu, në një studim të kohëve të fundit u raportua që prekja e palcës së kockës në momentin e diagnozës e rrit rrezikun për të vdekur nga LJH-ja me 2.02 herë (283), një gjetje shumë e ngjashme me studimin tonë ku u raportua që prekja e palcës së kockës e rrit rrezikun për të vdekur me 2.8 herë krahasuar me pacientët ku nuk është prekur palca e kockave dhe ky ndryshim është domethënës nga ana statistikore.

VI. KONKLUZIONE

Studimi aktual lidhur me faktorët që ndikojnë në efektivitetin e trajtimit të limfomës malinjë jo-Hodgkiniane dhe vlerësimin e faktorëve që ndikojnë në prognozën e sëmundjeve dhe rrezikun për të vdekur nga LJH-ja, i realizuar tek 107 pacientë të paraqitur pranë Shërbimit të Hematologjisë në QSUT “Nënë Tereza” të diagnostikuar rishtas me limfomë malinje jo-Hodgkiniane dhe të ndjekur në dinamikë përgjatë një periudhe 51 mujore gjatë viteve 2012-2016 ofroi për herë të parë një tablo të detajuar lidhur me këto çështje pak të studiuara në vendin tonë.

Mund të pohojmë që studimi aktual është është ndër studimet e vetme shkencore në Shqipëri i cili jep informacione shumë të detajuara lidhur me limfomat malinje jo-Hodgkiniane dhe tipin histologjik të tyre, skemat e përdorura për mjekimin e tyre, si dhe një informacion shumë të detajuar lidhur me një sërë parametrash të tjerë, duke përfshirë: gradën e limfomës, stadin e limfomës, status-performancën e pacientëve me LJH, përmasat e tumorit më të madh, përmasat mesatare të lienit, nivelin e LDH-së, nivelin e albuminës, prekjes ekstranodale, prekjen e heparit, pulmonit, limfondoulave, palcës së kockave dhe SNQ-së, praninë e sëmundjeve shoqëruese, praninë e simptomave B, etj. Për më tepër, pjesa më e madhe e këtyre parametrave u matën jo vetëm në momentin e diagnozës por edhe 3 muaj dhe sërisht 6 muaj pas fillimit të mjekimit, duke mundësuar në këtë mënyrë llogaritjen e efektivitet të mjekimit në pika të ndryshme kohore. Nga ana tjetër, marrja e informacionit për statusin jetësor të pacientëve edhe 1 vit pas mjekimit të fundit dhe dy vjet pas periudhës T3 mundësoi llogaritjen e mbijetesës së pacientëve në përgjithësi dhe sipas faktorëve të pavarur si dhe llogaritjen e rrezikut për të vdekur në varësi të faktorëve të pavarur. Këto informacione janë shumë të rëndësishme për të përcaktuar drejt prognozën e pacientëve dhe për t’u përqëndruar në faktorën që kanë efektivitetin më të madh në rezultatet e mjekimit dhe faktorët që ndikojnë më shumë në mbijetesën e pacientëve të prekur nga këto sëmundje. Studimi aktual hedh dritë pikërisht mbi këto çështje dhe i shqyrton e krahason ato përsa i përket një numri të konsiderueshëm faktorësh të pavarur. Duke qënë se nuk ka studime të tjera shkencore që të referojnë lidhur me këtë çështje në vendin tonë dhe aq më tepër të krahasojnë parametra të ndryshëm në kohë të ndryshme pas mjekimit dhe mbijetesën dhe rrezikun për të vdekur sipas faktorëve të ndryshëm të pavarur, atëherë ky studim merr një rëndësi edhe më të madhe në kontekstin e ofrimit të kujdesit shëndetësor më efektiv të mundshëm dhe me përfitimin më të madh për këta pacientë. Për këtë arsye, studimi aktual përfaqëson një risi absolute në vendin tonë duke ofruar një panoramë mjaft të detajuar të profilit të pacientëve të diagnostikuar rishtas me limfomë malinje jo-Hodgkiniane, si dhe të dhëna të plota lidhur me sëmundjen tumorale të interesit (tipi histologjik, grada, stadi, përmasat e tumorit, prekja e organeve të ndryshme), status-performancën, praninë e sëmundjeve shoqëruese, praninë e simptomave B, përmasat e lienit, nivelin e LDH-së, statusin jetësor të pacientëve me LJH, ecurinë e tyre në momente të ndryshme pas mjekimit, mbijetesën e tyre pas mjekimit, dhe vlerësimin e rrezikut për të vdekur. Prandaj studimi ynë është i vetmi studim në dijeninë tonë i cili raporton krahasime shkencore të parametrave të përmendur më sipër në momente të ndryshme pas

mjekimit (3 dhe 6 muaj pas mjekimit), vlerësimin e mbijetesës së përgjithshme të pacientëve me LJM dhe sipas mbijetesës sipas variableve të pavarur në studim si dhe vlerësimin e rrezikut për të vdekur sipas po këtyre variableve. Nga ana tjetër, numri i pacientëve në studim është i kënaqshëm (107 për një periudhë kohore 6-vjecare), duke qënë se këto ngjarje shëndetësore janë relativisht të rralla, duke mundësuar në këtë mënyrë përgjithësimin, edhe pse me rezerva, të rezultateve përtej popullatës së studimit.

Shqyrtimi i gjerë në thellësi dhe gjerësi i literaturës ndërkombëtare më cilësore dhe koherente hodhi dritë lidhur me panoramën e përgjithshme të limfomave jo-Hodgkiniane, epidemiologjinë e tyre, klasifikimin histologjik dhe vendet e sëmundjes, incidencën e saj, dhe tendencat kohore të sëmundjes, për të kaluar më pas në mënyrë të natyrshme në përshkrimin e detajuar etiologjisë së limfomave jo-Hodgkiniane. Më pas është përshkruar patologjia e limfomave të qelizave B, diagnoza dhe biomarkerat, duke përfshirë limfomat folikulare, limfopalmacitike, limfomat qelizore Mantle, limfomat difuze të qelizave B të mëdha, limfomat primare mediastinale të qelizave B të mëdha, limfoma Burkitt, limfoma e qelizave B, e paklasifikuar, me tipare të ndërmjetme midis limfomës me qeliza B të mëdha dhe limfomës Burkitt. Gjithashtu, janë përshkruar dhe patologjitë e limfomave të qelizave T, duke përfshirë përshkrimin e leucemisë prolimfocitike të qelizave T, leucemisë limfocitike granulare e madhe e qelizave T, leucemia e qelizave T të adultëve, sindroma Sezary, limfoma anaplastike e qelizave të mëdha ALK-pozitive dhe ALK-negative, limfoma e qelizave T e lidhur me enteropatinë, fungoidet mykotike, limfomat e qelizave T të ngjashme me panikulitin subkutan, limfomat e qelizave të mëdha anaplastike primare kutane. Më pas përshkruhet rëndësia e imazherisë në diagnozën dhe strategjitë e përgjigjes ndaj limfomave malinje jo-Hodgkiniane, duke dhënë detaje për llojet e ndryshme të ekzaminimeve imazherike sipas llojeve të ndryshme të limfomave, dhe përdorimin e imazherisë për trajtimin e hershëm dhe përshtatjen e terapisë dhe vlerësimin e përgjigjes së limfomave pas terapisë. Në vazhdim përshkruhen në mënyrë të gjerë skemat e trajtimit të limfomave malinje jo-Hodgkiniane duke u ndalur në parimet kryesore dhe më pas duke përshkruar në vecanti mënyrën e trajtimit të llojeve kryesore të limfomave malinje jo-Hodgkiniane. Së fundmi, është analizuar situata lidhur me informacionin e disponueshëm rreth këtyre limfomave dhe faktorët e lidhur efektivitetin e mjekimit ndaj tyre, mbijetesën pas mjekimit dhe faktorët e lidhur me rrezikun për të vdekur nga limfomat malinje jo-Hodgkiniane në vendin tonë. Shqyrtimi mjaft i gjerë i literaturës bashkëkohore ndihmoi për të sjellë një tablo të plotë të aspekteve të ndryshme të limfomës malinje jo-Hodgkiniane, duke u përqëndruar tek etiologjia e tyre, larmishmëria e tyre tepër e madhe histologjike, diagnoza dhe trajtimi i tyre. Përveç kësaj, është rishikuar i gjithë informacioni i disponueshëm në vendin tonë (edhe pse shumë i paktë, në mos inekzistent) lidhur me studime të mëparshme mbi këto tema duke plotësuar në këtë mënyrë panoramën e përgjithshme lidhur me këto gjendje shëndetësore si në arenën ndërkombëtare ashtu dhe në vendin tonë.

Konkluzionet e studimit tonë mund të përmbliken si vijon:

- Rreth dy të tretat e pacientëve me limfomë malinje jo-Hodgkiniane në vendin tonë janë meshkuj, dhe mosha mesatare e tyre është rreth 60 vjec (57.7 vjec), gjetje të ngjashme me raportimet ndërkombëtare.
- Lloji histologjik më i shpeshtë i limfomave malinje jo-Hodgkiniane tek pacientët tanë është ai DLBCL, pasuar nga limfomat e tjera të qelizave B, limfoma folikulare dhe limfomat e qelizat T.
- Pjesa dërrmuese e pacientëve me LJH paraqiten vonë pranë shërbimeve të kujdesit shëndetësor duke qënë se rreth 70% e tyre rezultojnë me limfomë të gradës mesatare-të lartë dhe të lartë kurse rreth 75% e tyre kanë sëmundjen në stadin 3-4 në momentin e diagnozës. Po kështu, rreth 90% e pacientëve rezultojnë në nivelin ≥ 2 të status-performancës (53.3% në nivelin 3-4) në momentin e diagnozës, nivel ku sëmundja ka filluar të reduktojë aftësitë fizike të tyre duke nënkuptuar gjithashtu një neglizhencë të theksuar për sëmundjen
- Po kështu, niveli mesatar i LDH-së në momentin e diagnozës paraqitet shumë i lartë tek pacienët me LJH në vendin tonë, duke nënkuptuar sërish lënie pas dore të sëmundjes dhe rritjen e rrezikut për pasoja të padëshirueshme të sëmundjes, përfshirë rritjen e rrezikut të vdekjes së parakohshme dhe uljen e mbijetesës.
- Në kontesktin e neglizhencës së sëmundjes, në momentin e diagnozës mbi 50% e pacientëve paraqesin prekje ekstranodale, 63% kanë prani të simptomave B, 83% kanë prekje të limfonodulave, 27% kanë prekje të palcës së kockave, 12% kanë prekje të pulmonit.
- Rreth 45% e pacienteve me LJH në vendin tonë ka dhe sëmundje të tjera shoqëruese në momentin e diagnozës, fakt ky që mund të rrisë rreziqet e trajtimit dhe uljen e mbijetesës së tyre.
- Duket që rituximabi plus kimioterapinë e kombinuar CHOP (R-CHOP) është trajtimi kryesor i pacientëve me LJH duke u aplikuar në pothuajse dy të tretat e rasteve (rreth 62%). Në këtë mënyrë, skemat e trajtimit të LJH-ve në vendin tonë ndjekin udhëzimet më të fundit të autoriteteve shëndetësore ndërkombëtare përkatëse.
- Mjekimi i përshtatshëm i LJH-ve duket se është efektiv pasi ai redukton në mënyrë domethënëse përmasat mesatare të tumorit më të madh, përmasat mesatare të lienit, nivelin mesatar të LDH-së, rrit në mënyrë domethënëse përqindjen e pacientëve me nivel 0-1 dhe ul përqindjen e atyre me nivel 3-4 të status-performancës, redukton në

mënyrë domethënëse përqindjen e pacientëve me prekje ekstranodale, me prani të simptomave B dhe përqindje e pacientëve me prekje të palcës së kockave. Duket që 6 muaj mjekim (6 cikle) janë më efektive lidhur me këto efekte pozitive të trajtimit krahasuar me 3 muaj mjekim (3 cikle mjekimi).

- Pavarësisht mjekimit intensiv dhe agresiv, përqindja e fatalitetit nga LJM-të duket se rritet në mënyrë të pandalshme nga 2.8% tre muaj pas mjekimit në vlerën maksimale prej 39.3% pas rreth 51 muajsh ndjekjeje. Kjo është në përputhje me prognozën e rëndë të limfomave malinje jo-Hodgkiniane në përgjithësi.
- Mbijetesja e përgjithshme e pacientëve me LJM gjatë një periudhe 51 mujore ndjekjeje rezultoi 56%.
- Mbijetesja e pacientëve me LJM është në mënyrë domethënëse më e ulët tek pacientët që në momentin e diagnozës paraqesin këto karakteristika: gradë e lartë e limfomës, stadi i lartë (stadi 4) i limfomës, niveli 3-4 i status-performancës, prani të simptomave B, prani të sëmundjeve shoqëruese, nivel mesatar dhe të lartë të LDH-së, prekje ekstranodale, prekje të heparit dhe prekje të palcës së kockave.
- Mbijetesja e pacientëve me LJM nuk ndryshon në mënyrë domethënëse sipas gjinisë, moshës së pacientëve, prekjes së pulmonit, prekjes së limfonodulave, përmasave të tumorit më të madh dhe përmasave të lienit në momentin e diagnozës, edhe pse domethënia klinike sugjeron që këta parametra janë faktorë rreziku për uljen e mbijetesës tek këta pacientë.
- Faktorët që në mënyrë domethënëse rrisin rrezikun për të vdekur në mënyrë të parakohshme nga LJM-të përfshijnë: niveli i lartë (niveli 4) i status-performancës (HR=46.4), grada e lartë e limfomës (HR=15.9), rreziku i lartë dhe mesatar-i lartë i sëmundjes bazuar në indeksin IPI (HR=14.1 dhe HR=8.7, përkatësisht), niveli i lartë i LDH-së (tercili i tretë, HR=11.0) dhe niveli mesatar i LDH-së (tercili i dytë, HR=4.0), stadi 4 i limfomës (HR=5.7), prania e simptomave B (HR=2.9), prekja e palcës së kockave (HR=2.8) dhe prania e sëmundjeve shoqëruese (HR=2.0).

VII. REKOMANDIME

Bazuar në rezultatet dhe konkluzionet e këtij punimi shkencor, ne rekomandojmë si vijon:

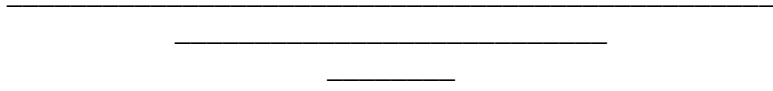
- Duke qënë se rreth dy të tretat e pacientëve me LJH janë meshkuj dhe moshë mesatare e tyre është rreth 60 vjeç, atëherë ne rekomandojmë që vëmendja për zbulimin e këtyre sëmundjeve të përqëndrohet në këto grupe të popullatës.
- Në këtë drejtim, mund të ndihmojë së tepërmi check-up-i i popullatës së moshës 35-70 vjeç në vendin tonë, ku stafi shëndetësor që realizon këtë ushtrim të gjerë në popullatë mund të trajnohet në mënyrë që të rrisin aftësitë e tyre për të marrë anamnezën lidhur me faktorët e rrezikut dhe për të zbuluar në mënyrë objektive pacientët më të prirur për të zhvilluar këto sëmundje.
- Ne rekomandojmë që vlerësimi i indeksit IPI të bëhet pjesë e vlerësimit rutinë të pacientëve të diagnostikuar me LJH, bazuar në rezultatet e studimit tonë, si një faktor prognostik i rëndësishëm për diagnozën dhe ndjekjen e pacientëve me LJH, si dhe një metodë e thjeshtë për të vlerësuar në mënyrë korrekte shanset e mbijetesës së pacientëve dhe përshtatjen e skemave të mjekimit bazuar në parametrat klinikë dhe laboratorikë të tyre.
- Duke qënë se profili histologjik i limfomave malinje jo-Hodgkiniane në vendin tonë është në përputhje me raportimet ndërkombëtare, ne sugjerojmë që të rriten aftësitë diagnostikuese histologjike imazherike dhe të tjera të stafit përkatës të kujdesit shëndetësor në mënyrë që këto diagnoza të vendosen saktë pasi vendosja e saktë e diagnozës mundëson fillimin e trajtimit të përshtatshëm dhe efektivitetin e tij.
- Për shkak se pacientët me LJH paraqiten për herë të parë pranë shërbimeve të kujdesit shëndetësor në momentin kur sëmundja ka përparuar shumë dhe ka filluar të përkeqësojë aktivitetin fizik të tyre, dhe për shkak se grada e limfomës, stadi i saj dhe status-performancës në momentin e diagnozës janë faktorë madhorë rreziku për vdekjen e parakohshme nga LJH-të, ne mendojmë se kjo duhet të shërbejë si një moment reflektimi për stafin e kujdesit shëndetësor, punonjësit e promocionit të shëndetit dhe parandalimit të sëmundjeve si dhe për politikë-bërësit dhe vendim-marrësit në vendin tonë në mënyrë që kjo situatë të ndryshojë. Për këtë ne rekomandojmë trajnim të mëtejshëm të stafit shëndetësor në përgjithësi dhe stafit që angazhohet drejtëpërdrejtë me checkup-in në popullatën 35-70 vjeç në mënyrë që ata

të ndërgjegjësojnë klientët lidhur me këto sëmundje dhe të rrisin aftësitë e tyre për t'i zbuluar herët ato.

- Ndërkohë, nëse është e nevojshme, mund të propozohen ndryshime në rregulloret shëndetësore që mundësojnë kapjen më të hershme të këtyre patologjive.
- Për shkak se niveli mesatar i LDH-së tek pacientët me LJM është shumë i lartë, ne rekomandojmë shtimin e këtij ekzaminimi në skemën e checkup-it të popullatës 35-70 vjeç në Shqipëri, pasi rritja e LDH-së është një marker i mirë i sëmundjeve tumorale dhe kjo do ndihmonte diagonalizimin më të hershme dhe fillimin më shpejt të mjekimit të këtyre patologjive.
- Duke qënë se rreth dy të tretat e pacientëve me LJM kishin prani të simptomave B në momentin e diagnozës atëherë është e nevojshme që publiku, vecanërisht personat mbi moshën 50 vjeç, të ndërgjegjësohen lidhur me rëndësinë e këtyre simptomave dhe paraqitjen e shpejtë tek mjeku në rast të konstatimit të tyre. Kjo gjë mund të realizohet dhe nëpërmjet checkup-it të përgjithshëm të popullatës 35-70 vjeç por edhe nëpërmjet sistemi të kujdesit shëndetësor parësor, mjeteve të tjera të komunikimit, etj.
- Duke qënë se rreth gjysma e pacientëve me LJM kanë dhe sëmundje të tjera shoqëruese, atëherë është e domosdoshme që tek këta pacientët, sidomos kur janë mbi 55-60 vjeç, të dyshohet për mundësinë e pranisë së LJM-ve nga ana e stafit mjekësor.
- Ne rekomandojmë që rituximabi të përdoret gjerësisht në praktikën klinike për trajtimin e LJM-ve, atëherë kur kjo është e mundur dhe kushtet e pacientit e lejojnë, duke ndjekur eksperiencat më të mira ndërkombëtare që kanë evidentuar benefitet e përdorimit të këtij agjenti, vetëm ose në kombinim me skemat e përshtatshme të kimioterapisë.
- Sidoqoftë, një sërë agjentësh të rinj apo edhe kombinime të reja midis agjentëve ekzistues duket se janë efektive në mjekimin e LJM-ve, prandaj në këtë kontekst, ne rekomandojmë që stafi shëndetësor përkatës të trajnohet lidhur me këto zhvillime të fundit dhe aplikimin e tyre në praktikën tonë klinike. Njëkohësisht duhen marrë masat përkatëse që agjentët e rinj terapeutik të përfshihen në skemën e medikamenteve të rimbursuara nga Fondi i Sigurimeve të Kujdesit Shëndetësor.
- Ne rekomandojmë që mjekimi i LJM-ve të bëhet me 6 cikle, kurdoherë që kjo është e mundur, pasi mjekimi 6-mujor jo vetëm përmirëson një sërë parametrash të

rëndësishëm tek pacientët me LJV por i përmirosen në nivele më të larta krahasuar me mjekimin me 3 cikle.

- Edhe pse fataliteti i LJV-ve është i lartë (rreth 56% pas 51 muajsh nga diagnoza) dhe pavarësisht mjekimit të përshtatshëm, ne rekomandojmë që mjekimi të vazhdojë sipas skemave të paracaktuara pasi i përmirëson dukshëm periudhën pa progres të sëmundjes, përmirëson cilësinë e jetës së pacientëve, rrit aftësitë fizike të tyre dhe ul në mënyrë të konsiderueshme praninë e simptomave B.



REFERENCAT

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2011. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2014.
2. Swerdlow SH, Campo E. WHO classification: pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2008.
3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012; 380(9844):848–857.
4. Evens AM, Winter JN, Gordon LI, Chiu BC-H, Tsang R, Rosen ST. Non-Hodgkin lymphoma. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ (eds) *Cancer management: a multidisciplinary approach*. UBM Medica, Norwalk, CT, 2013.
5. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375-2390.
7. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011; 117(19):5019-32.
8. Hartge P, Wang SS, Bracci PM, Devesa SS, Holly EA. Non-Hodgkin lymphoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JFJ (eds) *Cancer epidemiology and prevention*, 3rd edn. Oxford University Press, New York, 2006.
9. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(15):1240–1251.
10. Chiu BC, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4(3):161–168.
11. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107(1):265–276.
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
13. Yang QP, Zhang WY, Yu JB, Zhao S, Xu H, Wang WY et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a

- single institution. *Diagn Pathol* 2011; 6:77.
14. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1,028 cases. *Blood* 2012; 120(24):4795–4801.
 15. Yoon SO, Suh C, Lee DH, Chi HS, Park CJ, Jang SS et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: analysis of 5,318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol* 2010; 85(10):760–764.
 16. Clarke CA, Glaser SL, Gomez SL, Wang SS, Keegan TH, Yang J et al. Lymphoid malignancies in U.S. Asians: incidence rate differences by birthplace and acculturation. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2011; 20(6):1064–1077.
 17. Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma—a review. *Acta Oncol* 2006; 45(3):258–271.
 18. Shiels MS, Engels EA, Linet MS, Clarke CA, Li J, Hall HI et al. The epidemic of non-Hodgkin lymphoma in the United States: disentangling the effect of HIV, 1992–2009. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2013; 22(6):1069–1078.
 19. Aschebrook-Kilfoy B, Caces DB, Ollberding NJ, Smith SM, Chiu BC. An upward trend in the age-specific incidence patterns for mantle cell lymphoma in the USA. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(8):1677–1683.
 20. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin’s lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992; 52(19 Supplement):5432s–5440s
 21. Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002; 95(7):1504–1510.
 22. Morton LM, Sampson JN, Cerhan JR, Turner JJ, Vajdic CM, Wang SS et al. Rationale and design of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014(48):1–14.
 23. Bassig BA, Lan Q, Rothman N, Zhang Y, Zheng T. Current understanding of lifestyle and environmental factors and risk of non-hodgkin lymphoma: an epidemiological update. *J Cancer Epidemiol* 2012; 2012:978930.
 24. Rabkin CS, Ward MH, Manns A, Blattner WA. Epidemiology of non-Hodgkin’s lymphomas. In: Magrath IT (ed) *The non-Hodgkin’s lymphomas*, 2nd edn. Oxford University Press, New York, 1997.
 25. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52(19S):5465–5467.
 26. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a metaanalysis. *Lancet* 2007; 370(9581):59–67.

27. Shiels MS, Cole SR, Wegner S, Armenian H, Chmiel JS, Ganesan A et al. Effect of HAART on incident cancer and noncancer AIDS events among male HIV seroconverters. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(4):485–490.
28. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel, Timothy S, Scoppa SM et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS (London, England)* 2006; 20(12):1645–1654.
29. Palackdharry CS. The epidemiology of non-Hodgkin’s lymphoma: why the increased incidence? *Oncology* 1994; 8(8):67–78.
30. Gibson TM, Engels EA, Clarke CA, Lynch CF, Weisenburger DD, Morton LM. Risk of diffuse large B-cell lymphoma after solid organ transplantation in the United States. *Am J Hematol* 2014; 89(7):714–720.
31. Kim CJ, Freedman DM, Curtis RE, Berrington de Gonzalez A, Morton LM. Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(8): 1691–1697.
32. Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK. Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Blood* 2010; 116(16):2897–2907.
33. Chow EJ, Holly EA. Blood transfusions as a risk factor for non-Hodgkin’s lymphoma in the San Francisco Bay Area: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 155(8):725–731.
34. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph non-hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014(48):41–51.
35. Bracci PM, Benavente Y, Turner JJ, Paltiel O, Slager SL, Vajdic CM et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: the InterLymph non-hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014 (48):52–65.
36. Vajdic CM, Landgren O, McMaster ML, Slager SL, Brooks-Wilson A, Smith A et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for lymphoplasmacytic lymphoma/waldenstrom’s macroglobulinemia: the InterLymph nonhodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014(48):87–97.
37. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph consortium. *Blood* 2008; 111(8):4029–3408.
38. Oertel SH, Riess H. Immunosurveillance, immunodeficiency and lymphoproliferations. *Recent Results Cancer Res* 2002; 159:1–8.
39. Cleghorn FR, Manns A, Falk R, Hartge P, Hanchard B, Jack N et al. Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin’s lymphoma incidence. *J Natl*

- Cancer Inst 1995; 87(13):1009–1014.
40. Giam CZ, Jeang KT. HTLV-1 tax and adult T-cell leukemia. *Front Biosci* 2007; 12:1496–1507.
 41. Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, Davis S, Cozen W, Severson RK et al. Hepatitis C virus infection and non-hodgkin lymphoma: results of the NCI-seer multi-center casecontrol study. *Int J Cancer* 2004; 111(1):76–80.
 42. Pioltelli P, Gargantini L, Cassi E, Santoleri L, Bellati G, Magliano EM et al. Hepatitis C virus in non-Hodgkin's lymphoma. A reappraisal after a prospective case-control study of 300 patients. Lombard study group of HCV-lymphoma. *Am J Hematol* 2000; 64(2):95–100.
 43. Montella M, Crispo A, de Bellis G, Izzo F, Frigeri F, Ronga D et al. HCV and cancer: a case-control study in a high-endemic area. *Liver* 2001; 21(5):335–341.
 44. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006; 15(11):2078–2085.
 45. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med* 1998; 49:289–299.
 46. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Ling C, MacKenzie C, Christie I et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(9):1279–1285.
 47. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, Bertoni F, Valsangiacomo C, Pedrinis E et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000; 31(2):263–268.
 48. Sergeantanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, Petridou ET. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22(2):131–150.
 49. Stagnaro E, Tumino R, Parodi S, Crosignani P, Fontana A, Masala G et al. Non-Hodgkin's lymphoma and type of tobacco smoke. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004; 13(3):431–437.
 50. Chiu BC, Dave BJ, Blair A, Gapstur SM, Chmiel JS, Fought AJ et al. Cigarette smoking, familial hematopoietic cancer, hair dye use, and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol* 2007; 165(6):652–659.
 51. Diver WR, Teras LR, Gaudet MM, Gapstur SM. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of non-Hodgkin lymphoma in nonsmoking men and women. *Am J Epidemiol* 2014; 179(8):987–995.
 52. Chang ET, Clarke CA, Canchola AJ, Lu Y, Wang SS, Ursin G et al. Alcohol consumption over time and risk of lymphoid malignancies in the California teachers study cohort. *Am J Epidemiol* 2010; 172(12):1373–1383.

53. Lim U, Morton LM, Subar AF, Baris D, Stolzenberg-Solomon R, Leitzmann M et al. Alcohol, smoking, and body size in relation to incident Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma risk. *Am J Epidemiol* 2007; 166(6):697–708.
54. De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A. Tobacco, alcohol, diet and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study in Uruguay. *Leuk Res* 1998; 22(5):445–452.
55. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph non-hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014 (48):26–40.
56. Wang SS, Flowers CR, Kadin ME, Chang ET, Hughes AM, Ansell SM et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for peripheral T-cell lymphomas: the InterLymph non-hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014(48):66–75.
57. Besson H, Brennan P, Becker N, Nieters A, De Sanjose S, Font R et al. Tobacco smoking, alcohol drinking and non-Hodgkin's lymphoma: a European multicenter casecontrol study (EpiLymph). *Int J Cancer* 2006; 119(4):901–908.
58. Aschebrook-Kilfoy B, Ollberding NJ, Kolar C, Lawson TA, Smith SM, Weisenburger DD et al. Meat intake and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2012; 23 (10):1681–1692.
59. Daniel CR, Sinha R, Park Y, Graubard BI, Hollenbeck AR, Morton LM et al. Meat intake is not associated with risk of non-Hodgkin lymphoma in a large prospective cohort of U.S. men and women. *J Nutr* 2012; 142(6):1074–1080.
60. Charbonneau B, O'connor HM, Wang AH, Liebow M, Thompson CA, Fredericksen ZS et al. Trans fatty acid intake is associated with increased risk and n3 fatty acid intake with reduced risk of non-hodgkin lymphoma. *J Nutr* 2013; 143(5):672–681.
61. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr* 2002; 88:S165–S177.
62. Ollberding NJ, Maskarinec G, Conroy SM, Morimoto Y, Franke AA, Cooney RV et al. Prediagnostic circulating carotenoid levels and the risk of non-Hodgkin lymphoma: the Multiethnic Cohort. *Blood* 2012; 119(24):5817–5823.
63. Thompson CA, Habermann TM, Wang AH, Vierkant RA, Folsom AR, Ross JA et al. Antioxidant intake from fruits, vegetables and other sources and risk of non-Hodgkin's lymphoma: the Iowa Women's health study. *Int J Cancer* 2010; 126(4):992–1003.
64. Erber E, Maskarinec G, Gill JK, Park SY, Kolonel LN. Dietary patterns and the risk of non-Hodgkin lymphoma: the multiethnic cohort. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(8):1269–1275.
65. Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev* 2001; 2(2):131–140.

66. Mbulaiteye SM, Morton LM, Sampson JN, Chang ET, Costas L, de Sanjose S et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for sporadic burkitt lymphoma/leukemia: the InterLymph non-hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014(48):106–114.
67. Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME (eds.). *Lymphoma, Second Edition*, Cambridge University Press, 2014.
68. Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (11):1321–1331.
69. Melbye M, Adami HO, Hjalgrim H, Glimelius B. Ultraviolet light and non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 1996; 35(6):655–657.
70. Hartge P, Lim U, Freedman DM, Colt JS, Cerhan JR, Cozen W et al. Ultraviolet radiation, dietary vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17(8):1045–1052.
71. Luczynska A, Kaaks R, Rohrmann S, Becker S, Linseisen J, Buijsse B et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J clin Nutr* 2013; 98(3):827–838.
72. Espinosa A, Zock JP, Benavente Y, Boffetta P, Becker N, Brennan P et al. Occupational exposure to immunologically active agents and risk for lymphoma: the European Epilymph case-control study. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(4):378–384.
73. Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, et al. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1992; 52(9):2447–2455.
74. Deng Q, Zheng T, Lan Q, Lan Y, Holford T, Chen Y, et al. Occupational solvent exposure, genetic variation in immune genes, and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22(1):77–82).
75. Casey R, Brennan P, Becker N, Boffetta P, Cocco P, Domingo-Domenech E, et al. Influence of familial cancer history on lymphoid neoplasms risk validated in the large European case-control study epilymph. *Eur J Cancer* 2006; 42(15):2570–2576.
76. Wang SS, Slager SL, Brennan P, Holly EA, De Sanjose S, Bernstein L, 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.
77. Zhu K, Levine RS, Brann EA, Gu Y, Caplan LS, Hall I, et al. Risk factors for non-Hodgkin's lymphoma according to family history of haematolymphoproliferative malignancies. *Int J Epidemiol* 2001; 30:818–824.
78. Skibola CF, Curry JD, Nieters A. Genetic susceptibility to lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(7):960–969.

79. Lim U, Kocarnik JM, Bush WS, Matise TC, Caberto C, Park SL, et al. Pleiotropy of cancer susceptibility variants on the risk of non-Hodgkin lymphoma: the PAGE consortium. *PLoS One* 2014; 9(3):e89791.
80. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, Morgan G, Lan Q, Smith MT, et al. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol* 2006; 7(1):27–38.
81. Turner JJ, Morton LM, Linet MS, Clarke CA, Kadin ME, Vajdic CM, et al. InterLymph hierarchical classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research based on the WHO classification (2008): update and future directions. *Blood* 2010; 116(20): e90–e98.
82. Younes SF, Beck AH, Lossos IS, Levy R, Warnke RA, Natkunam Y. Immunoarchitectural patterns in follicular lymphoma: Efficacy of HGAL and LMO2 in the detection of the interfollicular and diffuse components. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(9):1266–1276.
83. Guo Y, Karube K, Kawano R, Yamaguchi T, Suzumiya J, Huang GS, Ohshima K. Low-grade follicular lymphoma with t(14;18) presents a homogeneous disease entity otherwise the rest comprises minor groups of heterogeneous disease entities with Bcl2 amplification, Bcl6 translocation or other gene aberrances. *Leukemia* 2005; 19(6):1058–1063.
84. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5):1258–1265.
85. Hernandez-Ilizaliturri FJ. Follicular Lymphoma (Non-Hodgkin Lymphoma) Staging. E disponueshme në: <http://emedicine.medscape.com/article/2007038-overview>. Konsultuar në Dhjetor 2017.
86. Ryan RJ, Nitta M, Borger D, Zukerberg LR, Ferry JA, Harris NL, Iafrate AJ, Bernstein BE, Sohani AR, Le LP. EZH2 codon 641 mutations are common in BCL2-rearranged germinal center B cell lymphomas. *PLoS ONE* 2011; 6(12):e28585.
87. Swerdlow SH, Berger F, Pileri S, Harris N, Jaffe E, Stein H. Lymphoplasmacytic lymphoma. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al (eds) *Of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, fourth edition, 2008.
88. Braggio E, Dogan A, Keats JJ, Chng WJ, Huang G, Matthews JM, Maurer MJ, Law ME, Bosler DS, Barrett M, et al. Genomic analysis of marginal zone and lymphoplasmacytic lymphomas identified common and disease-specific abnormalities. *Mod Pathol* 2012; 25(5):651–660.
89. Swerdlow S, Campo E, Seto M, Muller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al (eds) *WHO classification of tumours of the hematopoietic and lymphoid tissues*, 4th edn. IARC, Lyon, 2008.
90. Ott G, Kalla J, Ott MM, Schryen B, Katzenberger T, Muller JG, Muller-Hermelink HK. Blastoid variants of mantle cell lymphoma: Frequent bcl-1 rearrangements at the major translocation cluster region and tetraploid chromosome clones. *Blood* 1997; 89

- (4):1421–1429.
91. Komatsu H, Iida S, Yamamoto K, Mikuni C, Nitta M, Takahashi T, Ueda R, Seto M. A variant chromosome translocation at 11q13 identifying PRAD1/cyclin D1 as the BCL-1 gene. *Blood* 1994; 84(4):1226–1231.
 92. Fernandez V, Salamero O, Espinet B, Sole F, Royo C, Navarro A, Camacho F, Bea S, Hartmann E, Amador V, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010; 70(4):1408–1418.
 93. Niitsu N. Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas. *Int J Hematol* 2010; 92(2):231–237.
 94. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, 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(5):1857–1861.
 95. Gaulard P, Harris NL, Pileri SA, Kutok J, Stein H, Kovrigina AM, Jaffe ES, Moller P. Primary mediastinal (thymic) large B cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds) WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edn. IARC, Lyon, 2008.
 96. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P, Gascoyne RD, Chan WC, Zhao T, Haioun C, Greiner TC, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198(6):851–862.
 97. Leoncini L, Raphael M, Stein H, Harris N, Jaffe E, Kluin P. Burkitt lymphoma. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al (eds) WHO classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edn. IARC, Lyon, 2008.
 98. Salaverria I, Zettl A, Bea S, Hartmann EM, Dave SS, Wright GW, Boerma EJ, Kluin PM, Ott G, Chan WC, et al. Chromosomal alterations detected by comparative genomic hybridization in subgroups of gene expression-defined Burkitt's lymphoma. *Haematologica* 2008; 93(9):1327–1334.
 99. Pott C, Bruggemann M, Ritgen M, van der Velden VH, van Dongen JJ, Kneba M. MRD detection in B-cell non-Hodgkin lymphomas using Ig gene rearrangements and chromosomal translocations as targets for real-time quantitative PCR. *Methods Mol Biol* 2013; 971:175–200.
 100. Jaffe ES. Introduction and overview of the classification of lymphoid neoplasms, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008.
 101. Chen X, Cherian S. Immunophenotypic characterization of T-cell prolymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2013; 140(5):727–735.
 102. Dungarwalla M, Matutes E, Dearden CE. Prolymphocytic leukaemia of B-and T-cell subtype: a state-of-the-art paper. *Eur J Haematol* 2008; 80(6):469–476
 103. Herling M, Valbuena JR, Jones D, Medeiros LJ. Skin involvement in T-cell

- prolymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(3):533–534.
104. Attygalle AD, Cabecadas J, Gaulard P, et al. Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas and their mimics; taking a step forward—report on the lymphoma workshop of the XVIth meeting of the European Association for haematopathology and the society for hematopathology. *Histopathology* 2014; 64(2):171–199.
 105. Ishida F, Matsuda K, Sekiguchi N, et al. STAT3 gene mutations and their association with pure red cell aplasia in large granular lymphocyte leukemia. *Cancer Sci* 2014; 105(3):342–346.
 106. Go RS, Lust JA, Phyliky RL. Aplastic anemia and pure red cell aplasia associated with large granular lymphocyte leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40(3):196–200.
 107. Osuji N, Matutes E, Catovsky D, Lampert I, Wotherspoon A. Histopathology of the spleen in T-cell large granular lymphocyte leukemia and T-cell prolymphocytic leukemia: a comparative review. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(7):935–941.
 108. Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. *Adult T-cell leukaemia/lymphoma*, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008.
 109. Tajima K, Ito S. Epidemiology of HTLV-I. *Uirusu* 1992; 42(1):49–57.
 110. Tokura Y, Sawada Y, Shimauchi T. Skin manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma: clinical, cytological and immunological features. *J Dermatol* 2014; 41(1):19–25.
 111. Karube K, Suzumiya J, Okamoto M, et al. Adult T-cell lymphoma/leukemia with angioimmunoblastic T-cell lymphomalike features: Report of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 (2):216–223.
 112. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW. Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European association for haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol* 2013; 139(4):466–490.
 113. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10):3768–3785.
 114. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma. ALKpositive. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2012; 83(2):293–302.
 115. Fraga M, Brousset P, Schlaifer D, et al. Bone marrow involvement in anaplastic large cell lymphoma. Immunohistochemical detection of minimal disease and its prognostic significance. *Am J Clin Pathol* 1995; 103(1):82–89.
 116. Vassallo J, Lamant L, Brugieres L, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosis Hodgkin’s lymphoma: report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30 (2):223–229.
 117. Oschlies I, Lisfeld J, Lamant L, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALCL99 study. *Haematologica* 2013; 98(1):50–56.

118. Mason DY, Harris NL, Delsol G, et al. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008.
119. Eberle FC, Song JY, Xi L, et al. Nodal involvement by cutaneous CD30-positive T-cell lymphoma mimicking classical Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(5):716–725.
120. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2014; 123(17):2636–2644.
121. Taylor CR, Siddiqi IN, Brody GS. Anaplastic large cell lymphoma occurring in association with breast implants: review of pathologic and immunohistochemical features in 103 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol (AIMM)* 2013; 21(1):13–20.
122. Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol* 2013; 31(2):240–246.
123. Attygalle AD, Chuang SS, Diss TC, Du MQ, Isaacson PG, Dogan A. Distinguishing angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified, using morphology, immunophenotype and molecular genetics. *Histopathology* 2007; 50(4):498–508.
124. Balaraman B, Conley JA, Sheinbein DM. Evaluation of cutaneous angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(4):855–862.
125. Visnyei K, Grossbard ML, Shapira I. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: an overview. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(4):360–369.
126. Clarke CA, Morton LM, Lynch C, et al. Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br J Cancer* 2013; 109(1):280–288.
127. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2012; 83(2):283–292.
128. Suarez F, Wlodarska I, Rigal-Huguet F, et al. Hepatosplenic alphabeta T-cell lymphoma: an unusual case with clinical, histologic, and cytogenetic features of gammadelta hepatosplenic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(7):1027–1032.
129. Vega F, Medeiros LJ, Gaulard P. Hepatosplenic and other gammadelta T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(6):869–880.
130. Raza A, Zu Y. Enteropathy-associated T-cell lymphoma, type II (monomorphic variant). *Blood* 2014; 123(14):2136.
131. Berman EL, Zauber NP, Rickert RR, Diss TC, Isaacson PG. Enteropathy-associated T cell lymphoma with brain involvement. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26(4):337–341.
132. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Arch Dermatol* 2007; 143(7):854–859.

133. Shibata S, Sugaya M, Minatani Y, et al. Folliculotropic mycosis fungoides with severe hepatic failure due to hepatic involvement. *Acta Dermato-Venereol* 2009; 89(4):423–424.
134. Acree SC, Tovar JP, Pattengale PK, et al. Subcutaneous Panniculitis-like T-cell lymphoma in two pediatric patients: an HIV-positive adolescent and a 4-month-old infant. *Fetal Pediatr Pathol* 2013; 32(3):175–183.
135. Voelkl A, Then C, Schmidmaier R, Seibold C, Reincke M, Oduncu F. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with fulminant relapse during corticosteroid treatment and fatal outcome. *Leuk Res* 2011; 35(9):e154–e156.
136. Booken N, Goerdts S, Klemke CD. Clinical spectrum of primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: an analysis of the Mannheim Cutaneous Lymphoma Registry. *J Ger Soc Dermatol (JDDG)* 2012; 10(5):331–339.
137. Kinney MC, Higgins RA, Medina EA. Anaplastic large cell lymphoma: twenty-five years of discovery. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(1):19–43.
138. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK– anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International peripheral T-cell lymphoma project. *Blood* 2008; 111(12):5496–5504.
139. Karlin L, Coiffier B. The changing landscape of peripheral T-cell lymphoma in the era of novel therapies. *Semin Hematol* 2014; 51(1):25–34.
140. Flowers CR, Armitage JO. A decade of progress in lymphoma: advances and continuing challenges. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10(6):414–423.
141. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol* 2014; 2(27):3048–3058.
142. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(suppl 3):iii76–82.
143. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2):558–565.
144. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):3059–3068.
145. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008; 111(2):504–516.

146. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. 18F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 2010; 51(1):25–30.
147. Le Dortz L, de Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(12):2307–2314.
148. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, et al. The use of FDGPET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 2013; 24 (8):2108–2112.
149. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19(10):1770–1773.
150. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PETCT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122(1):61–67.
151. Casulo C, Schoder H, Feeney J, Lim R, Maragulia J, Zelenetz AD, et al. 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(10):2163–2167.
152. Moon SH, Cho SK, Kim WS, Kim SJ, Chan Ahn Y, Choe YS, et al. The role of 18FFDG PET/CT for initial staging of nasal type natural killer/t-cell lymphoma: a comparison with conventional staging methods. *J Nucl Med* 2003; 54(7):1039–1044.
153. Rankin SC. Assessment of response to therapy using conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(1):S56–S64.
154. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006; 107(11):2678–2687.
155. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI sponsored international working group. *J Clin Oncol* 1999; 17(4):1244.
156. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):579–586.
157. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J, et al. Aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: response assessment by integrated international workshop criteria. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(8):1522–1530.
158. Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, Kotzerke J, Wurziger I, Glatting G, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003; 44(9):1426–1431.

159. Shields AF, Mankoff DA, Link JM, Graham MM, Eary JF, Kozawa SM, et al. Carbon-11-thymidine and FDG to measure therapy response. *J Nucl Med* 1998; 39(10):1757–1762.
160. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998; 4(11):1334–1336.
161. Leskinen-Kallio S, Ruotsalainen U, Nagren K, Teras M, Joensuu H. Uptake of carbon-11-methionine and fluorodeoxyglucose in non-Hodgkin's lymphoma: a PET study. *J Nucl Med* 1991; 32(6):1211–1218.
162. van Ufford HMEQ, Kwee TC, Beek FJ, van Leeuwen MS, Takahara T, Fijnheer R, et al. Newly diagnosed lymphoma: initial results with whole-body T1-weighted, STIR, and diffusion-weighted MRI compared with 18F-FDG PET/CT. *Am J Roentgenol* 2011; 196(3):662–669.
163. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013; 31(12):1506–1513.
164. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol* 1998; 16 (7):2332–2338.
165. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1202–1208.
166. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9383):516–522.
167. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012; 30 (31):3848–3853.
168. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9759):42–51.
169. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4):424–435.
170. Kahl BS. Eastern Cooperative Oncology Group 4402: rituximab extended schedule or retreatment trial (RESORT). *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(5):423–426.
171. Li ZM, Ghielmini M, Moccia AA. Managing newly diagnosed follicular lymphoma: state of the art and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13(3):313–

325.

172. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 381(9873):1203-10.
173. Advani A, Coiffier B, Czuczman MS, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary clinical activity of inotuzumab ozogamicin, a novel immunoconjugate for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase I study. *J Clin Oncol* 2010; 28(12):2085–2093.
174. Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2014; 123(22):3406–3413.
175. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. *Ann Oncol* 1997; 8(2):49–54.
176. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104:634–641.
177. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24:561–576.
178. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the mabthera international trial (MInT) group. *Lancet Oncol* 2011; 12:1013–1022.
179. 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; 26:2258–2263.
180. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1858–1867.
181. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368:1408–1416.
182. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3

- trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012; 13:1250–1259.
183. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:525–533.
 184. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:1112–1118.
 185. Held G, Zeinalova S, Murawski N, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013; 31:4115–4122.
 186. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, Coiffier B, Haioun C, Bologna S, Fitoussi O, Lepeu G, Fruchart C, Bordessoule D, Blanc M, Delarue R, Janvier M, Salles B, André M, Fournier M, Gaulard P, Tilly H; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5):460-8.
 187. Mounier N, El GT, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematol* 2013; 98:1726–1731.
 188. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343(24):1750–1757.
 189. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, Kranzhöfer N, Rohrberg R, Söling U, Burkhard O, Westermann A, Goede V, Schweighofer CD, Fischer K, Fink A-M, Wendtner CM, Brittinger G, Döhner H, Emmerich B, Hallek M, Group tGCS. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114(16):3382–3391.
 190. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do K-A, Thomas DA, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112(4):975–980.
 191. Fink A-M, Busch R, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner C, Klapper W, Kreuzer K-A, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL study group (GCLLSG). *Blood* 2013; 122(21):526.

192. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy M-S, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer K-A, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12):1101–1110.
193. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, Burger J, Koller C, Lerner S, Kantarjian H, Wierda WG. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011; 117(11):3016–3024.
194. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet J-L, Hillmen P, Byrd J, Albitar M, Brettman L, Santabarbara P, Wacker B, Rai KR. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99 (10):3554–3561.
195. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Sukbuntherng J, Chang BY, Clow F, Hedrick E, Buggy JJ, James DF, O'Brien S. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369(1):32–42.
196. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, Sargent R, Burger JA, Ferrajoli . Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31(5):584– 591.
197. Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Stuart MJ, Hegenbart U, Agura E, Chauncey TR, Leis J, Pulsipher M, McSweeney P, Radich JP, Bredeson C, Bruno B, Langston A, Loken MR, Al-Ali H, Blume KG, Storb R, Maloney DG. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):3819–3829.
198. Broussais-Guillaumot F, et al. Peripheral T-cell lymphomas: analysis of histology, staging and response to treatment of 208 cases at a single institution. *Leuk Lymphoma* 2013; 54:2392–2398.
199. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116:3418–3425.
200. Mahadevan D, Unger JM, Spier CM, Persky DO, Young F, LeBlanc M, Fisher RI, Miller TP. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. *Cancer* 2013; 119:371–379.
201. Gallamini A, Zaja F, Patti C, Billio A, Specchia MR, Tucci A, Levis A, Manna A, Secondo V, Rigacci L, Pinto A, Iannitto E, Zoli V, Torchio P, Pileri S, Tarella C. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of

- peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007; 110:2316–2323.
202. Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, Kim JS, Park SK, Kim HJ, Lee J, Ryoo BY, Ko YH, Huh J, Yang WI, Kim HK, Min SK, Lee SS, Do IG, Suh C, Kim WS; Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) investigators. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2012; (48):3223–3231.
 203. Ahn J-S, Yang DH, Jung SH, Chae YS, Sohn SK, Yhim HY, Kwak JY, Lee SR, Kim YK, Kim HJ, Lee JJ. Autologous stem cell transplantation with busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as an intensifying frontline treatment in patients with peripheral T cell lymphomas: a multicenter retrospective trial. *Ann Hematol* 2013; 92:789–797.
 204. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, Holte H, Österborg A, Merup M, Brown P, Kuittinen O, Erlanson M, Østenstad B, Fagerli UM, Gadeberg OV, Sundström C, Delabie J, Ralfkiaer E, Vornanen M, Toldbod HE. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; 30:3093–3099.
 205. Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD, Tsai HL, Davis-Sproul J, Ghosh N, Symons H, Bolaños-Meade J, Gladstone DE, Swinnen LJ, Luznik L, Fuchs EJ, Jones RJ, Ambinder RF. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2013; 19:602–606.
 206. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, De Latour RP, Vernant JP, Mohty M, Moles MP, Bouabdallah K, Bulabois CE, Dupuis J, Rio B, Gratecos N, Yakoub-Agha I, Attal M, Tournilhac O, Decaudin D, Bourhis JH, Blaise D, Volteau C, Michallet M; Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008; 26:2264–2271.
 207. Yao Y, Tang Y, Zhu Q, Zhuang Y, Cheng YM, Wang L, Zou LF. Gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone as salvage treatment for elderly patients with refractory and relapsed peripheral T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54:1194–1200.
 208. Forero-Torres A, Foss F, Olsen E, Pinter-Brown L, Kim Y. Long-term treatment of CTCL with the oral PNP inhibitor, forodesine. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s
 209. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, Siddiqi T, Kennedy DA, Oki Y. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014; 123:3095–3100.
 210. Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, Nanjangud G, Chaganti RS, Kuipers R, Dalla-Favera R. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphoma. *Nature* 2001; 412:341–6.

211. Dulac III Ej, Joy KA, Ndindjock R, Boyla KB, Wade RL. The Burden Of Illness and Prevalence In Diffuse Large B-Cell (DLBCL) and Follicular (FL) Lymphomas. *Blood* 2013; 122:5619.
212. Armitage JO . My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(2):161-71.
213. Frideberg JW. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(5):941-9.
214. Abdelhamid T, Samraa M, Ramadana H, Mehessinb M, Mokhtarc N. Clinical prognostic factors of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma: A retrospective study. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* 2011; 23(1):17-24.
215. Rüdiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, Armitage JO, Diebold J, MacLennan KA, Nathwani BN, Ullrich F, Müller-Hermelink HK, Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol.* 2002; 13(1): 140-9.
216. Liang R. State of art on T-cell lymphomas: the epidemiology. *Haematologica Reports.* 2006; 2(13): 1-3.
217. Vose JM. Peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008; 22(5): 997-1005.
218. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016.* Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.
219. Luminari S, Federico M. Other peripheral T-cell lymphomas In: Magrath IT. *The lymphoid neoplasms.* 3th ed London: Edward Arnold, 2010.
220. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25): 4124-30.
221. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015; 112(9):1575-84.
222. Ascani S, PZinzani PL, Gherlinzoni F, Sabattini E, Briskomatis A, DeVivo A, Piccioli M, Fraternali Orcioni G, Pieri F, Goldoni A, Piccaluga PP, Zallocco D, Burnelli R, Leoncini L, Falini B, Tura' S, Pileri' SA. Peripheral T-cell lymphomas. Clinico-pathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Annals of Oncology* 1997; 8:583-592.
223. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabannillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89(12):4514-20).

224. Bellei M, Chiattoni CS, Luminari S, Pesce EA, Cabrera ME, de Souza CA, Gabús R, Zoppegno L, Zoppegno L, Milone J, Pavlovsky A, Connors JM, Foss FM, Horwitz SM, Liang R, Montoto S, Pileri SA, Polliack A, Vose JM, Zinzani PL, Zucca E, Federico M. T-cell lymphomas in South America and Europe. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34(1):42-7.
225. López-Guillermo A, Cid J, Salar A, López A, Montalbán C, Castrillo JM, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998; 9(8): 849-55.
226. Arrowsmith ER, Macon WR, Kinney MC, Stein RS, Goodman SA, Morgan DS, et al. Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(2): 241-9.
227. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A, Kaminski MS, Czuczman MS, Millenson M, Niland J, Gascoyne RD, Connors JM, Friedberg JW, Winter JN. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123(6):837-42.
228. Waits TM, Greco FA, Greer JP, Johnson DH, Wolff SN, Stein RS, McMaster ML, Hainsworth JD. Effective therapy for poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma with 8 weeks of high-dose-intensity combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11(5):943-9.
229. Ferraris AM, Giuntini P, Gaetani GF. Serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 1979;54(4):928-932.
230. Fasola G, Fanin R, Gherlinzoni F, Galieni P, Taruscio D, Frezza G, Mazza P, Pileri S, Baccarani M. Serum LDH concentration in non-Hodgkin's lymphomas. Relationship to histologic type, tumor mass, and presentation features. *Acta Haematol* 1984; 72(4):231-8.
231. Strijk SP, Theo Wagener DJ, Bogman MJ. The spleen in Hodgkin's disease: diagnostic value of CT. *Radiology* 1985;154:753-7.
232. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino A, Brown JR, Ramaiya N, Jagannathan JP. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol* 2012; 85(1009):81-92.
233. Strijk SP, Boetes C, Bogman MJJT, De Pauw BE, Wobbes Th. The spleen in non-Hodgkin lymphoma. *Acta Radiologica* 1987; 28(2):139-144.
234. Krikorian JG, Portlock CS, Cooney P, Rosenberg SA. Spontaneous regression of non-Hodgkin's lymphoma: a report of nine cases. *Cancer* 1980 Nov 1;46(9):2093-9.
235. Anderson T, Chabner BA, Young RC, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982; 50(12):2699-707.
236. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal

- involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics* 2010;30:269–91.
237. Syrjänen KJ. The pattern of human lymph node involvement by the non-Hodgkin lymphomas of B-cell lineage. *Neoplasma* 1979; 26(5):589-96.
 238. d'Amore F, Christensen BE, Brincker H et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer* 1991; 27:1201–1208.
 239. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1997;80:2311–20.
 240. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol* 2003; 14(1):131-9.
 241. Das J, Ray S, Sen S, Chandy M. Extranodal involvement in lymphoma - A Pictorial Essay and Retrospective Analysis of 281 PET/CT studies. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2014; 2(1):42-56.
 242. Lee W-K, Lau EWF, Duddalwar VA, Stanley AJ, Ho YY. Abdominal manifestations of extranodal lymphoma: spectrum of imaging findings. *American Journal of Roentgenology* 2008; 191(1):198–206.
 243. Soyer P, Van Beers B, Teillet-Thiébaud F, et al. Hodgkin's and non-Hodgkin's hepatic lymphoma: sonographic findings. *Abdom Imaging* 1993;18:339-43.
 244. Berkman N, Breuer R, Kramer MR, Polliack A. Pulmonary involvement in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996; 20(3-4):229-37.
 245. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Onco.* 1990; 8(7):1163-72.
 246. Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS, Moloney WC. CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1980; 45(3):545-52.
 247. MacKintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, Burke JS, Hoppe RT, Rosenfelt FP, Rosenberg SA, Kaplan HS. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982; 49(3):586-95.
 248. Attarbaschi A, Carraro E, Abla O, Barzilai-Birenboim S, Bomken S, Brugieres L, Bubanska E, Burkhardt B, Chiang AK, Csoka M, Fedorova A, Jazbec J, Kabickova E, Krenova Z, Lazic J, Loeffen J, Mann G, Niggli F, Miakova N, Osumi T, Ronceray L, Uyttebroeck A, Williams D, Woessmann W, Wrobel G, Pillon M; European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the International Berlin-Frankfur t-Münster (i-BFM) Study Group. Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents. *Haematologica* 2016; 101(12):1581-1591.

249. Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of Non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31(12):2391-7.
250. Tseng CH. Diabetes and non-Hodgkin's lymphoma: analyses of prevalence and annual incidence in 2005 using the National Health Insurance database in Taiwan. *Ann Oncol* 2012; 23(1):153-8.
251. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Hansmann ML, Zeuzem S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol* 2013; 59(1):169-77.
252. Hartridge-Lambert SK, Stein EM, Markowitz AJ, Portlock CS. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma: the clinical perspective. *Hepatology* 2012; 55(2):634-41.
253. Ulcickas Yood M, Quesenberry CP Jr, Guo D, Caldwell C, Wells K, Shan J, Sanders L, Skovron ML, Iloeje U, Manos MM. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007; 46(1):107-12.
254. van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML, Breed WP, Coebergh JW. Prevalence of comorbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993-1996. *Ann Hematol.* 1999; 78(7):315-9.
255. Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ, Lemmens VE, Houterman S, Verheij KD, Coebergh JW. A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. *Br J Haematol* 2005; 129(5):597-606.
256. Horváth B, Demeter J, Eros N, Hársing J, Csomor J, Matolcsy A, Bottlik G, Gyori G, Marschalkó M, Kárpáti S. Intravascular large B-cell lymphoma: remission after rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(5):885-8.
257. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, Bernstein ZP, McCarthy P, Alam A, Hernandez-Ilizaliturri F, Skipper M, Brown K, Chanan-Khan A, Klippenstein D, Loud P, Rock MK, Benyunes M, Grillo-Lopez A, Bernstein SH. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(4):694-704.
258. Czuczman MS, Rummel MJ. Clinical Roundtable Monograph: recent advances in NHL. Highlights from the 51st ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2009, New Orleans, Louisiana. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8(2):A1-11.
259. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(30):3990-8.
260. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, Fowler N, Delwail V, Press O, Salles G, Gribben J, Lennard A, Lugtenburg PJ, Dimier N, Wassner-Fritsch E, Fingerle-Rowson G, Cheson BD. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin

- lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8):1081-93.
261. Chao MP. Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma - novel and emerging therapies. *Cancer Manag Res* 2013; 5:251-69.
 262. Dotan E, Aggarwal C, Smith MR. Impact of Rituximab (Rituxan) on the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *P T* 2010; 35(3):148-57.
 263. Vannata B, Zucca E2. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol* 2015; 4(1):10.
 264. Walker MS, Stepanski EJ, Reyes C, Satram-Hoang S, Houts AC, Schwartzberg LS. Symptom Burden and Quality of Life in Patients with Follicular Lymphoma undergoing Maintenance Treatment with Rituximab Compared with Observation. *Ther Adv Hematol* 2011; 2(3):129-39.
 265. Shamoon RP, Plus RK. Serum Lactic Dehydrogenase (LDH) Activity in Lymphomas: Prognostic Significance and Relation ship to Presentation, Stage and Histologic Type. *Zanco J Med Sci* 2010; 14(Special issue 1):85-89.
 266. Oh KC, Zang DY. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bladder with bone marrow involvement. *Korean J Intern Med* 2003; 18(1):40-4.
 267. Huang Y, Lin TY, Wu QL, Su ZL, Huang HQ, Xia ZJ, Sun XF, Jiang WQ, Guan ZZ. Survival outcomes of T-cell non-Hodgkin's lymphoma: a report of 111 cases. *Ai Zheng* 2005; 24(4):470-4.
 268. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725–32.
 269. Marcus RE, Solal-Celigny P, Imrie K, et al. MabThera (rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (cyp) chemotherapy improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ASH Annual Meeting Abstracts 2006;108:481.
 270. Salles GA, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: final Analysis of the GELA-GOELAMS FL2000 study with a 5-year follow-up. ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110:792.
 271. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295–301.
 272. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a

- combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) *Blood* 2006;108:4003.
273. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416–23.
 274. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20 B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60) *Lancet Oncol.* 2008;9:105–16.
 275. Tarella C, Zanni M, Magni M, et al. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei linfomi survey. *J Clin Oncol.* 2008;26:3166–75.
 276. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Estimating the impact of rituximab on bcl-2-associated resistance to CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2006;91:715–6.
 277. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235–42.
 278. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:389–97.
 279. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood.* 1998;92:1927–32.
 280. Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2007;79:107–13.
 281. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) *J Clin Oncol.* 2005;23:1984–92.
 282. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2003;21:1746–51.

283. Cho SF, Liu YC, Hsiao HH, Huang CT, Tsai YF, Wang HC, Lin SF, Liu TC. Investigation on treatment strategy, prognostic factors, and risk factors for early death in elderly Taiwanese patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep.* 2017; 7:44282.
284. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, Pinkerton R, Raphael M, McCarthy K, Perkins SL, Patte C. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(4):387-93.
285. Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: It is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood.* 2007;109:2773–2780.
286. Mani R, S. Sudha Murthy S, Jamil K. Role of Serum Lactate Dehydrogenase as a Bio-Marker in Therapy Related Hematological Malignancies. *International Journal of Cancer Research* 2006; 2:383-389.
287. Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, Colomer R, Pen DL, Otero J, Rodríguez W, Carracedo C, Cortés-Funes H, Vallejos C. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol.* 1998; 16(6):2065-9.
288. d'Amore F, Brincker H, Grønbaek K, Thorling K, Pedersen M, Jensen MK, Andersen E, Pedersen NT, Mortensen LS. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 1994; 12(8):1673-84.
289. Han JY, Suh JK, Lee SW, Koh KN, Im HJ, Seo JJ. Clinical characteristics and treatment outcomes of children with anaplastic large cell lymphoma: a single center experience. *Blood Res.* 2014; 49(4):246-52.