



T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA TANI
ANINDAKİ PROGNOTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİN
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

GAZİ GİRAY TARHAN
ORCID ID: 0000-0002-0354-886X
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ŞERİFE SOLMAZ

YARDIMCI DANIŞMAN
UZM. DR. TUĞBA ÇETİNTEPE

İZMİR-2024

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA TANI
ANINDAKİ PROGNOTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİN
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

GAZİ GİRAY TARHAN
ORCID ID: 0000-0002-0354-886X
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ŞERİFE SOLMAZ

YARDIMCI DANIŞMAN
UZM. DR. TUĞBA ÇETİNTEPE

İZMİR-2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıp Fakóltesi;
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı
tarafından yürütölmüş olan “Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Tanı Anındaki
Prognostik Nütrisyonel İndeksin Prognoz ile İlişkisi” başlıklı bu çalışma, aşğıdaki
jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22 / 11 / 2024

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Şerife SOLMAZ (ORCID: 0000-0001-7180-3423) (İzmir
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

Üye : Prof. Dr. Servet AKAR (ORCID: 0000-0002-3734-1242) (İzmir
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ERTEKİN (ORCID: 0000-0002-3030-8159)
(İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

ONAY: Bu Uzmanlık tezi, Eğitim Planlama Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri
üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tuğrul BULUT
Dekan

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	IV
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	VII
ETİK BEYAN.....	VIII
TEŞEKKÜR.....	IX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XIV
ŞEKİLLER.....	XVI
TABLolar	XVII
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	3
1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi.....	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Hodgkin lenfoma tanımı ve tarihçesi	4
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyoloji.....	5
2.3.1. Epstein-Barr Virüsü	5
2.3.2. İnsan İmmün Yetmezlik Sendromu Virüsü.....	5
2.3.3. Diğer Enfeksiyonlar	6
2.3.4. Otoimmün Hastalıklar	6
2.3.5. Genetik Faktörler	6
2.3.6. Coğrafya ve Sosyoekonomik Durum	7
2.4. Patogenez	7
2.5. Histopatolojik Sınıflandırma.....	8
2.5.1. Klasik Hodgkin Lenfoma	9
2.5.2. Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma.....	9
2.6. Klinik Bulgular	10
2.7. Tanı	10
2.8. Evreleme	11
2.9. Prognostik Faktörler.....	12
2.10. Prognostik Nutrisyonel İndeks.....	14
2.11. Tedavi	15
2.11.1. cHL Erken Evre İyi Prognostik Grupta Tedavi.....	15
2.11.2. cHL Erken Evre Kötü Prognostik Grupta Tedavi	16
2.11.3. cHL İleri Evrede Tedavi	16

2.11.4. cHL Refrakter/Relaps Hastalıkta Tedavi	16
2.11.5. Risk Faktörü Olmayan Evre IA NLPHL'da Tedavi.....	17
2.11.6. Diğer Evrelerdeki NLPHL'da Tedavi	17
2.11.7. Relaps NLPHL'da Tedavi.....	17
2.12. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Araştırmanın Türü.....	20
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	20
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	20
3.4. Araştırmanın Değişkenleri	20
3.5. Veri Toplama Araçları	20
3.6. İstatistiksel Analiz.....	21
3.7. Araştırma Takvimi	21
3.8. Etik İzinler	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	34
7. KAYNAKLAR	43
BENZERLİK DURUM RAPORU (İNTİHAL RAPORU)	62

TEŞEKKÜR

Ülkemizde bilime en büyük katkıyı yapan, mesleğimizi icra edebilmemizin önünü açan büyük önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez sürecimin tüm aşamalarında her zaman yanımda olan ve bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Şerife SOLMAZ'a,

Eğitim süresince her türlü desteğini benden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Servet AKAR olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarımıza,

4 yıllık tempolu asistanlık sürecim boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum eş kıdemlerime,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca ilgi ve sevgileri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde kuşkusuz en büyük paya sahip, desteklerini her daim yanı başımda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gazi Giray TARHAN

İzmir, 2024

ÖZET

HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA TANI ANINDAKİ PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Gazi Giray TARHAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, İzmir, Türkiye, 2024

Amaç: Çalışmamızda kanser hastalarında nutrisyonel durumdan ciddi bir şekilde etkilenen albümin ve mutlak lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanan prognostik nutrisyonel indeksin (PNI)'nın Hodgkin lenfoma (HL) hastalarında prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Son 10 yılda hastanemiz hematoloji kliniğine başvuran Hodgkin Lenfoma tanılı 95 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların PNI değeri: $PNI = \text{albümin (g/L)} + 0.005 \times \text{mutlak lenfosit sayısı (mm}^3\text{)}$ formülü ile hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede kategorik verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi ve Sperman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için Student T Testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi, PNI için cut-of belirlemede ROC curve analizi kullanıldı.

Bulgular: HL tanısı alan 95 hastanın ortalanca yaşı 42 olup (18-77), 61'i (%64) erkek, 34'ü (%36) kadındı. Düşük PNI skorlu grupta Toplam Sağkalım (OS) 60 ay (45-74 ay), yüksek PNI skoru olanların ise OS 115 ay (108-122 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde düşük PNI skoruna sahip olanlarda sağkalım daha kısaydı ($p=0.0001$). Progresyonsuz Sağkalım (PFS) açısından incelendiğinde de düşük PNI Skorlu grupta PFS 56 ay (40-73 ay), Yüksek PNI grubunda 114 ay (107-121 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde düşük PNI skoruna sahip olanlarda PFS daha kısa bulundu ($p=0.0001$). PNI skoru ve Uluslararası Prognostik Skorlama (IPS) evresi OS açısından multivariete analiz ile değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı şekilde OS için prediktör oldukları görüldü ($p=0.05$, $p=0.002$). PFS açısından bakıldığında ise; PNI skoru ve IPS skoru istatistiki anlamlılığını koruyordu, ($p=0.003$, $p=0.05$).

Sonuçlar: Çalışmamızda Hodgkin lenfomalı düşük PNI skoruna sahip hasta grubunda daha düşük OS ve PFS değerleri olduğu bulundu. PNI skorunun OS ve PFS için prognozu öngörmeye etkisi gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, prognostik nütrisyonel indeks, PNI, prognoz



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN PROGNOSTIC NUTRITION INDEX AT THE TIME OF DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

Gazi Giray TARHAN

Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medical Sciences Department of Internal Medicine Medical Specialization Thesis, Izmir, Turkiye, 2024

Aim: In our study, we aimed to investigate the effect of prognostic nutritional index (PNI) on the prognosis of patients with Hodgkin's lymphoma, which is calculated using albumin and absolute lymphocyte count, which are significantly influenced by nutritional status in cancer patients.

Methods: A total of 95 patients diagnosed with HL who were admitted to the hematology clinic of our hospital in the last 10 years were included in the study. The PNI value of the patients was calculated using the formula: $PNI = \text{albumin (g/L)} + 0.005 \times \text{absolute lymphocyte count (per mm}^3\text{)}$. For statistical analysis, the Pearson chi-square test and Spearman rank correlation coefficient were used to compare two groups with categorical data. When comparing two groups with numerical data, Student's T-test was used for those that fit the normal distribution and Mann Whitney U-test for those that did not. ROC curve analysis was used to determine the cut-off for PNI

Results: The median age of the 95 patients diagnosed with Hodgkin lymphoma was 42 years (18–77), with 61 (64%) being male and 34 (36%) female. In the low PNI score group, OS was 60 months (45–74 months), while in the high PNI score group, it was 115 months (108–122 months). Survival was significantly shorter in patients with a low PNI score ($p=0.0001$). Regarding PFS, the low PNI score group had a PFS of 56 months (40–73 months), whereas the high PNI score group had a PFS of 114 months (107–121 months), showing that PFS was also significantly shorter in patients with a low PNI score ($p=0.0001$). When PNI score and IPS stage were evaluated through multivariate analysis for their impact on OS, both were found to be statistically significant predictors of OS ($p=0.05$, $p=0.002$). Similarly, for PFS, both PNI score and IPS stage remained statistically significant ($p=0.003$, $p=0.05$).

Conclusion: In our study, it was found that the patient group with low PNI scores in Hodgkin lymphoma had lower Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS) rates. The impact of the PNI score on predicting prognosis for OS and PFS was demonstrated.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, prognostic nutritional index, PNI, prognosis



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

AIDS: Edinsel İmmün Yetmezliği Sendromu

BEACOPP: Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

BEACOPPescalated: Yüksek Doz Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

BT: Bilgisayarlı Tomografi

cHL: Klasik Hodgkin Lenfoma

DBBNHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DHAP: Deksametazon, Yüksek Doz Sitarabin, Sisplatin

DS: Deauville Skoru

EBV: Epstein-Barr Virüs

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GHSg: Alman Hodgkin Çalışma Grubu

Hb: Hemoglobin

HHV6: İnsan Herpes Virüsü 6

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Sendromu Virüs

HL: Hodgkin Lenfoma

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HRS: Hodgkin Reed-Sternberg

ICE: İfosfamid, Karboplatin, Etoposid

IGEV: İfosfamid, Gempitabin, Vinorelbin

IM: Enfeksiyöz Mononükleoz

IPS: Uluslararası Prognostik Skorlama

LDCHL: Lenfositten Fakir Klasik Hodgkin Lenfoma

LLR: Lökosit Lenfosit Oranı

LRCHL: Lenfositten Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma

MCCHL: Karma Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

NLPHL: Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma

NSCHL: Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma

OKIT: Otolog Kemik İliği Nakli

OS: Toplam Sağkalım

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks

RS: Reed-Sternberg

RT: Radyoterapi

SII: Sistemik İnflamasyon İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tüm hastalarda Toplam Sağkalım

Şekil 2. Tüm hastaların Progresyonsuz Sağkalımı

Şekil 3. 50 yaş altı ve üstü grupta Toplam Sağkalım Durumu

Şekil 4. 50 yaş altı ve üstü grupta Progresyonsuz Sağkalım Durumu

Şekil 5. B semptom durumuna göre Toplam Sağkalım

Şekil 6. B semptom varlığına göre Progresyonsuz Sağkalım

Şekil 7. Tanı evresine göre Toplam Sağkalım

Şekil 8. Tanı evresine göre Progresyonsuz Sağkalım

Şekil 9. Tanı tipine göre Toplam Sağkalım durumu

Şekil 10. Tanı tipine göre Progresyonsuz Sağkalım

Şekil 11. IPS Skoruna göre Toplam Sağkalım

Şekil 12. IPS Skoruna göre Progresyonsuz Sağkalım

Şekil 13; Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) için Optimal cut-off değeri (Roc curve ile)

Şekil 14. Düşük ve Yüksek PNI Skoruna göre Toplam Sağkalım

Şekil 15. Düşük ve Yüksek PNI Skoruna göre Progresyonsuz Sağkalım

TABLÖLAR

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflandırması

Tablo 2. Modifiye Ann Arbor Sınıflama Sistemi

Tablo 3. Erken Evre HL Prognostik Sınıflama Sistemleri

Tablo 4. Uluslararası Prognostik Skor (IPS)

Tablo 5. Deauville Skoru Kriterleri

Tablo 6. Hastaların Laboratuvar verileri ve karakteristik özellikleri

Tablo 7. Düşük ve Yüksek PNI Skoruna göre hastaların özellikleri



1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Hodgkin lenfoma (HL) sıklıkla germinal veya postgerminal B hücrelerinden köken alan, Reed-Sternberg (RS) hücreleri ile karakterize hematolojik bir malignitedir (1).

HL nadir görülen bir kanser türü olsa da 15-19 yaş arasındaki adolesanlarda en sık görülen kanserdir. HL yaş dağılımı iki tepeli bir eğri gösterir, ilk piki adolesan/genç erişkin dönemde yaparken ikinci piki 55 yaştan sonra yapar (2). Uluslararası Kanser Araştırma Merkezinin yaptığı çalışmalara göre HL dünya çapında en sık rastlanan 27. kanser türüdür ve kanser nedeni ölümünün en sık 27. sebebidir (3).

HL'nin etyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da Epstein-Barr (EBV) ve İnsan İmmün Yetmezlik Sendromu Virüsü (HIV) enfeksiyonlarında, otoimmün hastalığı olanlarda ve immünsüprese hastalarda HL riskinin arttığı gösterilmiştir. Hastaların aynı cinsiyetteki kardeşlerinde HL riskinin on kat arttığı gözlemlenmiş olup bu da genetik ve çevre ilişkisinin HL'ye yakınlıkta rol oynadığını düşündürmektedir (4,5).

Dünya Sağlık örgütü (WHO) tarafından 2016 yılında yapılan sınıflandırma ile HL morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerine göre klasik HL (cHL) ve nodüler lenfosit baskın HL (NLPHL) olarak iki gruba ayrıldı. cHL ise histolojik özelliklerine göre nodüler sklerozan (NSCHL), karma hücreli (MCCHL), lenfositten zengin (LRCHL) ve lenfositten fakir (LDCHL) olarak dört alt grupta sınıflandırıldı (6).

HL'nin kesin tanısı lenf nodu biyopsisi veya tutulum şüphesi olan organdan yapılan biyopsi ile konur. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde ve tru-cut biyopside genellikle nonspesifik bulgular saptanır. Bu nedenle HL tanısında altın standart eksizyonel lenf nodu biyopsisidir (7).

HL'de evrelemede Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografiyi (PET/BT) temel alan Lugano (Modifiye Ann Arbor) Sınıflaması kullanılmaktadır (8). Evreler sistemik hastalığın dört evresine göre hem tutulum bölgelerinin sayısını hem de diyaframın üstünde veya altında hastalık varlığını yansıtır. B semptomları

olarak bilinen ateş, gece terlemesi ve kilo kaybının varlığına göre evreler 2 alt gruba ayrılırlar (7).

Ann Arbor Konferansı'nın kriterleri, erken evre ve ileri evre hastalık olarak iki ana prognostik grubu tanımlamak için uluslararası düzeyde kabul edilmektedir. Evre I ve II hastalıklar erken evre hastalık, evre III ve IV hastalıklar ise ileri evre hastalık olarak kabul edilir (7). Erken evre hastalık için Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (EORTC) ve Alman Hodgkin Çalışma Grubu'na (GHSG) göre iki farklı prognostik sınıflama kullanılmaktadır (9). İleri evre hastalık için ise Uluslararası Prognostik Skorlama (IPS) kullanılmaktadır (7).

Günümüzde HL'de tedavi seçimi hastalığın histopatolojik tipine, evresine ve olumsuz risk faktörlerinin olup olmadığına göre değişmektedir. Genellikle kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu tedavide kullanılmaktadır. En sık kullanılan kemoterapi rejimi doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazinden (ABVD) oluşan kombine tedavidir (10).

Kanser hastalarının yaklaşık %30-%40'ı malnütrisyonla etkilenmektedir. Malnütrisyon komplikasyon riskinde, mortalitede, morbiditede artış ve sağkalımda azalma dahil pek çok olumsuz klinik duruma yol açabilir (11). Malnütrisyonu saptamak ve uygun müdahalede bulunabilmek amacı ile prognostik nütrisyonel indeks (PNI) ve nütrisyonel risk indeksi gibi yüksek duyarlılığa sahip nütrisyonel tarama araçları geliştirilmiştir (12). PNI geliştirildiğinde albümin, trisepsteki deri kalınlığı, deri testi reaktivitesi ve transferrin değerine göre hesaplanmaktaydı. 1984 yılında Onodera albümin ve mutlak lenfosit sayısını kullanarak formülü şu şekilde modifiye etti: $PNI = \text{albümin (g/L)} + 5 \times \text{mutlak lenfosit sayısı (109/L)}$ (13). Albümin ve mutlak lenfosit sayısı kişinin nütrisyonel durumundan ciddi bir şekilde etkilendiği ve kanser hastaları genellikle yetersiz beslendiği için PNI kanser hastalarında prognozu tahmin etmede sıklıkla kullanılmaya başlandı. Yapılan çalışmalarda kanser hastalarında düşük PNI skorunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterildi (14).

1.2. Araştırmanın Amacı

Çalışmamızda kanser hastalarında nütrisyonel durumdan ciddi bir şekilde etkilenen albümin ve mutlak lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanan PNI'nın Hodgkin lenfoma hastalarında prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H0: Hodgkin lenfoma hastalarında prognostik nütrisyonel indeksin prognoz ve sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

H1: Hodgkin lenfoma hastalarında prognostik nütrisyonel indeksin prognoz ve sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi vardır

1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi

Nütrisyonel durum kanser hastalarında tedaviye yanıtı ve prognozu etkileyen önemli faktörlerden biridir ve kanser hastalarının yaklaşık %30-%40'ı malnütrisyonla etkilenmektedir. Malnütrisyon komplikasyon riskinde, mortalitede, morbiditede artış ve sağkalımda azalma dahil pek çok olumsuz klinik duruma yol açabilir (11). PNI malnütrisyonu saptamak ve uygun müdahalede bulunmak için; düşük maliyetli, kolay uygulanabilir olması ve standardize edilmiş tasarımı sayesinde son yıllarda klinik pratikte sıkça kullanılmaktadır. Albümin ve mutlak lenfosit sayısı kişinin nütrisyonel durumundan ciddi bir şekilde etkilendiği ve kanser hastaları genellikle yetersiz beslendiği için PNI kanser hastalarında prognozu tahmin etmede önemli bir araçtır (14). Farklı malignitelere sahip hastalarda yapılan çalışmalarda mide kanseri, kolorektal karsinomu, hepatosellüler karsinomu, pankreas karsinomu, özofagus kanseri, küçük hücreli akciğer karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olan hastalarda düşük PNI skorunun kötü genel sağkalım ve postoperatif komplikasyonların varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (15).

Hodgkin lenfoma hastalarında PNI'nın prognoz ve sağkalım üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Pek çok malignite için prognozu belirlemede sıkça kullanılan, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli PNI'nın HL hastalarında da prognozu tahmin etmede önemli bir araç olması muhtemeldir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hodgkin lenfoma tanımı ve tarihçesi

Hodgkin lenfoma (HL) sıklıkla germinal veya postgerminal B hücrelerinden köken alan, Reed-Sternberg (RS) hücreleri ile karakterize hematolojik bir malignitedir (1).

HL'yi tanımlayan ilk kişilerden biri olan Marcell Malpighi 18 yaşındaki genç bir kadının otopsisinde splenik nodüller saptamış ve bulgularını 1666 yılında yayımlamıştır. 1832'de ise Thomas Hodgkin ağrısız, büyümüş lenf nodları olan 7 hasta ile ilgili çalışmasını yayımlamış ve hastalığı ilk kez tanımlamıştır(16,17). 1865'te Samuel Wilks de gözlemlediği benzer vakalarla ilgili çalışmasını yayımladı ve Hodgkin'i onurlandırmak adına çalışmasında hastalıktan Hodgkin hastalığı olarak bahsetti (18). Hastalığı simgeleyen Reed-Sternberg hücreleri ise mikroskopik olarak 1898'de Carl Sternberg ve 1902'de Dorothy Reed tarafından tanımlandı (19)

HL patolojik olarak ayrı bir hastalık olarak tanımlandıktan yaklaşık yarım asır sonra Jackson ve Parker tarafından ilk kez hastalık sınıflandırması yapıldı. Bu sınıflandırmada HL paraganüloma, granüloma ve sarkoma olarak üçe ayrıldı (20). 1966 yılında Luke ve Butler hastalığı 6 grupta sınıflandırdı. Daha sonra bu sınıflandırma revize edilerek HL lenfosit predominant, nodüler sklerozan, karma hücreli ve lenfositten fakir tip olarak 4 grupta sınıflandırılmıştır. Son olarak WHO tarafından 2016 yılında yapılan sınıflandırma ile HL, klasik HL (cHL) ve nodüler lenfosit baskın HL (NLPHL) olarak iki gruba ayrıldı (6).

2.2. Epidemiyoloji

HL nadir görülen bir kanser türü olsa da 15-19 yaş arasındaki adolesanlarda en sık görülen kanserdir. HL yaş dağılımı iki tepeli bir eğri gösterir, ilk piki adolesan/genç erişkin dönemde yaparken ikinci piki 55 yaştan sonra yapar. Yetişkinlerde ve genç erişkinlerde hastalık klinik olarak benzer şekilde seyrederken yaşlı popülasyonda hastalık epidemiyolojik olarak daha farklı seyredebilir (2).

Uluslararası Kanser Araştırma Merkezinin yaptığı çalışmalara göre 2018 yılında yaklaşık 80.000 kişi HL tanısı almıştır ve yaklaşık 26.000 kişi HL nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Bu verilere göre HL dünya çapında en sık rastlanan 27. kanser türüdür ve kanser nedenli ölümlerin en sık 27. sebebidir (3).

HL sıklığı ve mortalitesi dikkate alınması gereken coğrafi farklılık göstermektedir. Batı dünyasında ve sanayileşmiş ülkelerde HL görülme sıklığı Asya ülkelerine ve gelişmekte olan ülkelere göre daha fazladır. Örneğin ABD’de yaşa göre standardize edilmiş HL sıklığı erkeklerde ve kadınlarda sıra ile 100.000 kişide 2,8 ve 2,2 iken Hindistan’da bu oran sırayla 100.000 kişide 0,79 ve 0,58’dir (3).

Her ne kadar gelişmiş ülkelerde HL sıklığı gelişmemiş ülkelere göre daha fazla olsa da gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelere HL’nin mortalite oranı daha yüksektir. ABD’de yaşa göre standardize edilmiş HL mortalite oranı erkeklerde ve kadınlarda sıra ile 100.000 kişide 0.25 ve 0.14 iken Hindistan’da bu oran sırasıyla 100.000 kişide 0.53 ve 0.35’tir (3).

2.3.Etyoloji

HL’nin etyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da EBV ve HIV enfeksiyonlarında, otoimmün hastalığı olanlarda ve immünsüprese hastalarda HL riskinin arttığı gösterilmiştir. Hastaların aynı cinsiyetteki kardeşlerinde HL riskinin on kat arttığı gözlemlenmiş olup bu da genetik ve çevre ilişkisinin HL’ye yatkınlıkta rol oynadığını düşündürmektedir (4,5).

2.3.1. Epstein-Barr Virüsü

EBV enfeksiyonu, HL gelişimi için belirlenmiş risk faktörlerinden biri olup batı dünyasında HL hastalarının yaklaşık üçte biri tümör hücrelerinde EBV taşımaktadır ve bu vakalarda HL’nin olası temel nedeni EBV’dir(21). EBV genellikle latent enfeksiyona sebep olur ancak hastaların bir kısmı enfeksiyöz mononükleoz (IM) geliştirir(22). IM, HL gelişimiyle ilişkili bir risk faktörüdür ve IM ile HL teşhisi arasındaki ortalama süre 4 yıldır (23). 14 yaşın altındaki çocuklar ve 45 yaşın üstündekiler, genç erişkinlere göre HL’de EBV pozitif tümör hücreleri taşımaya daha yatkınlardır (2). HL hastalarının yalnızca üçte birinde EBV pozitifliği saptandığından EBV HL etiyolojisini tam olarak açıklamada tek başına yeterli olmaz. “Vur-kaç hipotezi” EBV’nin bütün HL vakalarının nedeni olduğunu ancak patojenik süreç boyunca tümör hücrelerinin viral protein ekspresyon yeteneğini kaybettiğini belirtir (23,24).

2.3.2. İnsan İmmün Yetmezlik Sendromu Virüsü

HIV enfeksiyonu, HL gelişimi ile ilişkilidir ve edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastaların neredeyse tümünde tümör hücreleri EBV ile

enfektidir (25,26). Bu durum bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda; artan enfeksiyonlara duyarlılık, EBV enfekte B hücrelerinin immünolojik kontrolünün kaybı ve T hücresi immün gözetimindeki bozulma nedeniyle HL geliştirme riskinin arttığı bilgisiyle uyumludur (26,27).

2.3.3. Diğer Enfeksiyonlar

İnsan herpes virüsü 6'nın (HHV6) HL patogeneğinde olası bir rolü olduğu konusunda tartışmalar olsa da diğer enfeksiyonların HL oluşumunda katkısının olduğuna dair ikna edici bir kanıt bulunmamaktadır (28).

Bir çalışmada mikrodiseke edilmiş hücreler üzerinde uygulanan immünoteksiyon yöntemi ile NSCHL örneklerinin yaklaşık yarısının RS hücrelerinde HHV6 tespit edilmiştir; HHV6'nın, EBV negatif hastalığa sahip gençlerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (29). Serolojik testlere ve diğer tekniklere dayalı olarak yapılan çalışmalarda da hastalık ile HHV6 arasında ilişki olduğu bildirilmiştir ancak virüsün HL patogeneğinde oynadığı rol belirsizdir (30–32).

Sitomegalovirüs, insan herpes virüsü 7 ve 8, JC virüsü, insan T hücreli lenfotropik virüs 1 ve 2'nin RS hücrelerinde bulunduğu dair bir kanıt yoktur (33).

2.3.4. Otoimmün Hastalıklar

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, psöriyazis ve sarkoidoz gibi hastalıkları olan hastalarda, bazı çalışmalarda HL geliştirme riskinin arttığı gösterilmiştir (34). Otoimmün hastalığı olan hastalarda HL riskindeki artışın mekanizması muhtemelen çok faktörlüdür. Birincisi, otoimmün hastalıklar neoplastik dönüşüm olasılığını artıran kronik inflamasyonla ilişkilidir (35). İkincisi, otoimmün hastalıklar ve HL ortak genetik bozukluklar taşır ve bu ilişki paylaşılan genetik yatkınlıktan kaynaklanabilir. Üçüncüsü, otoimmün hastalığı olan hastalar genellikle biyolojik olmayan hastalık modifiye edici anti-romatizmal tedavilerle tedavi edilir ve bu tedaviler HL riskini artırabilir (36,37).

2.3.5. Genetik Faktörler

HL'ye ailesel bir yatkınlık olduğu bilinmektedir ancak bu yatkınlığın ne kadarının genetik ne kadarının çevresel etmenlere bağlı olduğu belirsizdir. HL hastalarının yakın akrabalarındaki risk artışı genel olarak beklenen orandan üç ila beş kat daha fazladır, ancak risk hastalığın alt tipine göre değişiklik gösterebilir (38,39).

İsveç'te 3.5 milyon kişi ile yapılan bir Kohort çalışmasında çocuklarda ve genç erişkinlerde aile öyküsünün HL riskini sırası ile 7.2 ve 8.5 kat arttırdığı saptanmıştır (40). Başka bir kohort çalışmasında ise kardeşler için altı kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (41). Monozigotik ikizlerde ise 57 kat risk artışının olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (42).

HL riski ile en tutarlı genetik ilişki majör histokompatibilite kompleksi (MHC)/insan lökosit antijeni (HLA) lokuslarındaki varyasyondur. Bununla birlikte, HL için artan risk büyük olasılıkla tek bir genetik belirleyiciden ziyade, bazıları ortak olması muhtemel birden fazla risk alelinin birlikte kalıtılmasından kaynaklanmaktadır (43).

2.3.6. Coğrafya ve Sosyoekonomik Durum

HL alt tiplerinin dağılımı ve hastalığın başlangıç yaşı coğrafya ve bazı sosyoekonomik faktörlerle değişkenlik göstermektedir. ABD, Avrupa ve ekonomik olarak ileri düzeydeki diğer ülkelerde HL en sık ergenlik sonunda ve genç erişkinlerde görülmekte olup, yaşlı yetişkinlerde daha küçük bir pik vardır. Bu ülkelerde lenfomalar adolesanlarda en sık görülen kanser olup vakaların üçte ikisini HL oluşturmaktadır (44). Buna karşılık, ekonomik olarak dezavantajlı bölgelerde, çocuklukta bir başlangıç piki, genç yetişkinlerde nispeten düşük oranlar ve yaşlı yetişkinlerde belirgin bir pik vardır (45,46).

Gelişmekte olan ülkelerde MCCHL ve LDCHL daha sık görülen HL alt tipleri iken, gelişmiş ülkelerde NSCHL daha fazla görülen alt tiptir ve LDCHL nadirdir (47,48). MCCHL riski çekirdek ailede ve müstakil evde yaşamak gibi yüksek sosyoekonomik durum göstergesi olan faktörlerle ters orantılıdır (49).

Sosyoekonomik faktörler ve hastalık insidansı arasındaki ilişkiler genellikle HL gelişiminin ortak bir çevresel veya enfeksiyöz ajana maruz kalmayla ilişkili olduğunu düşündürmektedir, ancak spesifik ajan ve/veya maruziyet net değildir (49).

2.4. Patogenez

HL temel olarak B hücrelerini içeren karmaşık, multifaktöriyel bir malignitedir. Bu lenfositler lenf nodlarının germ hücrelerinden köken alırlar (50). Hastalık tek çekirdekli Hodgkin hücreleri ve büyük, çok çekirdekli RS hücreleri ile karakterizedir. Bu hücreler topluca Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) hücreleri olarak adlandırılırlar. Hem Hodgkin hem de RS hücreleri anormal lenfositler olmalarına

rağmen, morfolojik görünimleri farklıdır ve her ikisi de HL'ye oldukça spesifiktir. RS hücreleri, Hodgkin hücrelerinden sürekli olarak gelişir ve bu durum eksik sitokinez ve yeniden kaynaşma sonucunda meydana gelir. Sitokinez, hücre bölünmesi sırasında bir hücrenin iki ayrı hücreye bölünmesini sağlar. Ancak bu süreç HL'de tam olarak gerçekleşmez, bu da çok çekirdekli dev hücreler olan RS hücrelerinin oluşumuna yol açar (51). HRS hücreleri cHL'nin karakteristik bir işareti olarak kabul edilir. Bu hücreler, tipik olarak B hücrelerine özgü genleri, özellikle immünoglobulin ağır zincir genini eksprese edemezler ve bu nedenle antikor üretmezler (52). EBV enfeksiyonu gibi farklı mekanizmalar anti-apoptotik nükleer faktör kappa B transkripsiyon faktör sinyal yolağını aktive ederler. Bu yolağın aktivasyonu kusurlu lenfositlerin apoptozunu engeller ve RS hücrelerinin çoğalmasını sağlar (53).

cHL'deki RS hücreleri, CD45, CD19 ve CD79A gibi B hücresi antijenlerini eksprese etmez, ancak tamamına yakını CD30, %70-85'i CD15, %20-30'u CD 20 eksprese eder. Buna karşılık, NLPHL'nin tümör hücreleri ise her zaman CD20, CD79a gibi B hücresi antijenlerini eksprese eder ve CD30, CD15 için hemen her zaman negatif reaksiyon gösterir. RS hücrelerinin ve popcorn hücrelerinin çoğunluğu, B hücresine özgü aktivatör protein olan PAX-5'i eksprese eder (54).

2.5.Histopatolojik Sınıflandırma

WHO tarafından 2016 yılında yapılan sınıflandırma ile HL morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerine göre klasik HL (cHL) ve nodüler lenfosit baskın HL (NLPHL) olarak iki gruba ayrıldı. cHL ise histolojik özelliklerine göre nodüler sklerozan (NSCHL), karma hücreli (MCCHL), lenfositten zengin (LRCHL) ve lenfositten fakir (LDCHL) olarak dört alt grupta sınıflandırıldı (6).

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflandırması

1. Klasik Hodgkin Lenfoma
1.a. Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
1.b. Karma Hücreli Hodgkin Lenfoma
1.c. Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma
1.d. Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma
2. Nodüler Lenfositten Baskın Hodgkin Lenfoma

2.5.1. Klasik Hodgkin Lenfoma

HL vakalarının %90-95'ini cHL hastaları oluşturmaktadır ve genellikle akut, agresif bir hastalık olarak kendini gösterir. cHLnin karakteristik özelliği HRS hücrelerinin varlığıdır ve bu hücreler tüm alt gruplarda görülürler. cHL histolojik yapısına, hücre yüzey belirteçlerine, HRS hücrelerinin yüzdesine veya yoğunluğuna ve arka plandaki inflamatuvar infiltratın miktarına göre dört alt gruba ayrılır (55).

NSCHL en sık görülen alt gruptur ve diğer alt gruplardan daha iyi prognoza sahiptir. Dünya genelinde cHL vakalarının yaklaşık %70'i bu kategoriye aittir. NSCHL neoplastik, laküner şekilli RS hücreleri ve tümör dokusunun arka planında zengin bir inflamatuvar infiltrat ile çevrelenmiş sklerotik banlarla karakterizedir. Bu alt grubun ek özellikleri vakaların %80'inde görülen mediastinal lenfadenopati ve vakaların yaklaşık %50'sinde çapı 10 cm'den büyük olan lenf nodlarının (bulky hastalık) varlığıdır (56).

MCCHL gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha fazla görülür ve sıklıkla HIV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde cHL vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur. MCCHL difüz, düzensiz HRS hücreleri ve sklerozun olmadığı inflamatuvar arka plan ile karakterizedir. Ayrıca EBV enfeksiyonu ile arasında güçlü bir ilişki vardır ve görece daha kötü prognoza sahiptir (57).

LRCHL küçük lenfositlerden oluşan nodüler veya difüz hücresel arka plana sahiptir, nötrofil veya eozinofil görülmez. Tüm cHL vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur. Genellikle erken saptanır, bulky hastalık görülmez ve güncel tedaviler sayesinde mükemmel bir prognoza sahiptir (58).

LDCHL en nadir görülen alt gruptur, genellikle agresif seyreder ve en kötü prognoza sahiptir. İnflamatuvar arka planın olmadığı difüz HRS hücre infiltrasyonu gösterir (59).

2.5.2. Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma

HL vakalarının yaklaşık %5 ila %10'unu NLPHL oluşturur, çoğu durumda yavaş seyirlidir ve cHL'dan çok B hücreli non-hodgkin lenfoma ile daha fazla ortak özelliğe sahip ayrı bir hastalık olarak kabul edilir (60).

Neoplastik hücreler büyüktür ve veziküler, düzensiz, çok loblu çekirdekleri; küçük çekirdekçikleri ve bol sitoplazmaları ile karakterizedirler. Popcorn hücreleri olarak adlandırılan bu hücreler değişken miktarlarda bulunabilirler ancak hiçbir

zaman belirgin değillerdir ve genellikle yoğun kümeler oluşturmaya eğilim göstermezler (7).

NLPHL'nın neoplastik olmayan hücre grubu küçük lenfositlerden ve fokal olarak nekrotizan olmayan granülomlar oluşturan, değişen miktardaki histiositlerden oluşur. Epiteyal histiosit sayısı arttığında T hücre zengin B hücreli lenfoma ile ayırıcı tanısı zorlaşır ve ek araştırmalar gerekebilir. Plazma hücreleri, eozinofiller ve nötrofiller nadiren görölürler (61). NLPHL her yaş grubunda görölabilir, ancak erişkin erkeklerde daha sıktır. Tanı anında genellikle hastalar erken evrededirler ve kemik iliğinin tutulduğu evre 4 hastalık olduğa nadirdir. Mediasten genellikle tutulmazken servikal ve inguinal lenf nodları sıklıkla tutulur (7).

2.6.Klinik Bulgular

Hastaların büyük çoğunluğu büyüyen lenf nodu nedeni ile hastaneye başvururlar ve genellikle asemptomatiklerdir. Büyüyen lenf nodları genellikle ağrısız, lastiksi, birbirine yapışık veya ayrı ayrı olabilirler ve en sık boyun ve supraklaviküler alanda bulunurlar. Bazen rutin fizik muayene sırasında saptanabilirler. Hastalığın en sık görölüdüğü bölgeler servikal, supraklaviküler ve mediastinal lenf nodu bölgeleridir. Diyafram altı tutulum daha az görölmekle birlikte yaşlılarda, ateş veya gece terlemesi olan hastalarda abdominal nodal tutulum daha sıktır. Karaciğer ve kemik iliği tutulumu nadirdir. Dalak tutulumu genellikle karaciğer tutulumuna ve B semptomlarına eşlik eder. B semptomları; 38 dereceyi geğen ateş, gece terlemesi ve 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybını içerir. Hastalarda kaşıntı görölabilir ve özellikle steroidlere dirençli, yaygın kaşıntının HL'de nadir de olsa görölebileceği akılda bulundurulmalıdır. Alkol ilişkili ağrı olduğa nadir görölse de HL için neredeyse diyagnostiktir. Ağrı orta düzeyde alkol alımı ile tetiklenir ve hastalık tarafından tutulan anatomik derin nodal bölgelerden birine lokalize olur (7,62).

Nadir olarak görölen diğer klinik prezantasyonlar genellikle ileri evre HL ile ilişkilidir. Bunlar vena kava süperior sendromu, akut spinal kord basısı, merkezi sinir sistemi soliter lezyonları, testiküler kitleler veya intestinal obstrüksiyondur (7).

2.7.Tanı

Öncelikli olarak hastanın detaylı bir şekilde anamnezi alınmalıdır. Gece terlemesi, açıklanamayan ateş, kilo kaybı, kaşıntı, alkol ilişkili ağrı gibi semptomlar

ve lenfadenopatinin boyutu, büyüyüp büyümediği, ne kadar süredir olduğu sorgulanmalıdır. Hastanın geçmişinde malignite olup olmadığı, geçmiş kemoterapi veya radyoterapi öyküsü, HIV enfeksiyonu veya diğer immünsüpresif hastalıkların varlığı hakkında bilgi alınmalıdır. Ailedeki malignite, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalık öyküsü de oldukça önemli olup mutlaka sorgulanmalıdır (63).

Fizik muayenede ulaşılabilen tüm lenf nodu bölgeleri mutlaka değerlendirilmeli ve palpe edilen lenf nodlarının boyutu, sayısı ve bölgesi not edilmelidir. Hepatomegali ve splenomegali açısından mutlaka uygun batin muayenesi yapılmalıdır. Özellikle boyun bölgesinde lenfadenopati saptanmışsa Waldeyer halkası da mutlaka muayene edilmelidir (63)

Fizik muayenenin ardından tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, elektrolit, albümin, karaciğer ve renal fonksiyon testini içeren serum biyokimyası gibi laboratuvar tetkikleri yapılır ve mutlaka HIV enfeksiyonunu olup olmadığını saptamak için uygun testler yapılmalıdır. Tutulan lenf nodlarını saptamak, organ tutulumunu değerlendirmek ve evrelemeye yardımcı olmasını sağlamak amacı ile uygun görüntülemeler yapılmalıdır. Kemik iliği tutulumunu saptama amaçlı kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (63).

HL'nin kesin tanısı lenf nodu biyopsisi veya tutulum şüphesi olan organdan yapılan biyopsi ile konur. Malign hücre oranının düşük olması ve hücrelerin mimari yapısının bozulması nedeni ile ince iğne aspirasyon biyopsisinde ve tru-cut biyopside genellikle nonspesifik bulgular saptanır. Bu nedenle HL tanısında altın standart eksizyonel lenf nodu biyopsisidir. Biyopsi örneğinde RS hücresi veya popcorn hücresinin görülmesi ile kesin tanı konur (64).

2.8.Evreleme

HL için standart evreleme sistemi 1971 yılındaki Ann Arbor Konferansı'nda geliştirilmiştir ve 1988 yılındaki Cotswolds Toplantısı'nda modifiye edilmiştir. Evreler sistemik hastalığın dört evresine göre hem tutulum bölgelerinin sayısını hem de diyaframın üstünde veya altında hastalık varlığını yansıtır. B semptomları olarak bilinen ateş, gece terlemesi ve kilo kaybının varlığına göre evreler 2 alt gruba ayrılırlar. Ann Arbor Sınıflamasında görüntüleme yöntemi olarak direk grafi,

bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır (7).

PET/BT son iki dekada özellikle günlük onkoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan ve oldukça faydalı bir metabolik görüntüleme yöntemidir. PET/BT'nin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması HL'de nodal ve ekstra nodal tutulumların teşhisini kolaylaştırmaktadır. Bu bilgiler ışığında Ann Arbor Sınıflaması modifiye edilerek görüntüleme yöntemi olarak PET/BT'yi temel alan Lugano (Modifiye Ann Arbor) Sınıflaması 2014 yılında ortaya çıktı (8).

Tablo 2. Modifiye Ann Arbor Sınıflama Sistemi

Evre 1	Tek lenf nodu bölgesi (I) ya da tek ekstralenfatik alan (IE)
Evre 2	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf nodu bölgesi (II) ya da diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımı birlikte bir ya da daha fazla lenf nodu bölgesi (IIE)
Evre 3	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfatik tutulumla dalak tutulumu eşlik ediyorsa IIISE
Evre 4	Eşlik eden lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu
A	Sistemik semptom yok
B	Son 6 ay içinde açıklanamayan şekilde bazal vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybetmesi, >38 °C ateş yüksekliği, gece terlemesi
E	Ekstranodal tutulum
S	Dalak tutulumu
X	Bulky hastalık: 10 cm'den fazla veya torasik çapın 1/3'ünden fazla kitle olması

2.9.Prognostik Faktörler

Prognostik faktörlerin tanımı ve risk grupları günümüzde hala tartışma konusudur. Ann Arbor Konferansı'nın kriterleri, erken evre ve ileri evre hastalık olarak iki ana prognostik grubu tanımlamak için uluslararası düzeyde kabul

edilmektedir. Evre I ve II hastalıklar erken evre hastalık, evre III ve IV hastalıklar ise ileri evre hastalık olarak kabul edilir (7).

Erken evre hastalık için Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (EORTC) ve Alman Hodgkin Çalışma Grubu'na (GHSG) göre iki farklı prognostik sınıflama kullanılmaktadır. Erken evre hastalık için büyük mediastinal kitle varlığı, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ektranodal bölgelerin tutulumu, çoklu nodal bölge tutulumu ve yaş prognostik faktörler arasında yer almaktadır (9).

Tablo 3. Erken Evre HL Prognostik Sınıflama Sistemleri

Risk Faktörü	GHSG	EORTC
Mediastinal kitle	MMR>0,33	MTR>0,35
ESH ve B semptomları	≥ 50 ve B semptomu yok veya B semptomu varlığında ≥ 30	≥ 50 ve B semptomu yok veya B semptomu varlığında ≥ 30
Tutulan lenf nodu alanlarının sayısı	≥ 3	≥ 4
Ekstranodal tutulum	+	-
Yaş	-	>50
*Risk faktörlerinden hiçbiri yok ise: Erken evre iyi prognostik grup		
*Risk faktörlerinden herhangi biri var ise: Erken evre kötü prognostik grup		

MMR: Mediastinal Kitle Oranı, MTR: Mediasten Toraks Oranı, GHSG: German Hodgkin Lenfoma Study Grup, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

İleri evre hastalık için Uluslararası Prognostik Skorlama (IPS) kullanılmaktadır. IPS yaş, cinsiyet, hastalık evresi, serum albümin değeri, hemoglobin (Hb), lökosit sayısı ve lenfosit sayısını içeren yedi farklı parametreden oluşmaktadır. Her bir parametrenin bulunması 1 puan olup hastalar 0 ile 7 arasında puan alırlar. Aldıkları puanlara göre hastalar düşük risk, orta risk ve yüksek risk grubu olmak üzere üç gruba ayrılırlar (7).

Tablo 4. Uluslararası Prognostik Skor (IPS)

Yaş≥45
Erkek cinsiyet
Evre IV hastalık
Serum albümin<4g/dL
Hemoglobin<10,5g/dL
Lökosit sayısı≥15000/mm ³
Lenfosit sayısı<600/mm ³ veya lökosit sayısının %8'inden az mutlak lenfosit sayısı
• 0-2 puan düşük risk • 3-4 puan orta risk • 5-7 puan yüksek risk

2.10.Prognostik Nütrisyonel İndeks

Nütrisyonel durum kanser hastalarında tedaviye yanıtı ve prognozu etkileyen önemli faktörlerden biridir ve kanser hastalarının yaklaşık %30-%40'ı malnütrisyonla etkilenmektedir. Malnütrisyon komplikasyon riskinde, mortalitede, morbiditede artış ve sağkalımda azalma dahil pek çok olumsuz klinik duruma yol açabilir (11). Malnütrisyonu saptamak ve uygun müdahalede bulunabilmek amacı ile prognostik nütrisyonel indeks (PNI) ve nütrisyonel risk indeksi gibi yüksek duyarlılığa sahip nütrisyonel tarama araçları geliştirilmiştir (12).

PNI'nın kullanımı ilk olarak 1980 yılında Buzby tarafından önerilmiştir. Bu dönemde PNI albümin, trisepsteki deri kalınlığı, deri testi reaktivitesi ve transferrin değerine göre hesaplanmaktaydı. Trisepsteki deri kalınlığı ve deri testi reaktivitesindeki öznellik nedeni ile PNI'nın klinik uygulaması sınırlıydı. 1984 yılında Onodera albümin ve mutlak lenfosit sayısını kullanarak formülü şu şekilde modifiye etti: $PNI = \text{albümin (g/L)} + 5 \times \text{mutlak lenfosit sayısı (10}^9\text{/L)}$ (13). Başlangıçtaki formüle göre modifiye formülün düşük maliyet, uygulama kolaylığı, standardize edilmiş tasarım gibi avantajlara sahip olduğu görüldü (14).

Albümin ve mutlak lenfosit sayısı kişinin nütrisyonel durumundan ciddi bir şekilde etkilendiği ve kanser hastaları genellikle yetersiz beslendiği için PNI kanser hastalarında prognozu tahmin etmede sıklıkla kullanılmaktadır (14). Yapılan çalışmalarda kanser hastalarında düşük PNI skorunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir. Yine farklı malignitelere sahip hastalarda yapılan çalışmalarda mide kanseri, kolorektal karsinomu, hepatosellüler karsinomu, pankreas karsinomu, özofagus kanseri, küçük hücreli akciğer karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olan hastalarda düşük PNI skorunun kötü genel sağ kalım ve postoperatif komplikasyonların varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (15).

2.11.Tedavi

Tedavi stratejilerindeki gelişmeler sonrasında HL şifa sağlanabilen ilk malign hastalıklardan birisi olmuştur. Evreleme prosedürlerinin adım adım geliştirilmesi ve evreler ile yanıt kriterlerinin net tanımlanması sonrasında HL tedavisinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. Bu gelişmeler ışığında tedavi stratejileri sadece RT'den geniş alan RT'ye, tutulmuş alan RT'ye ve kemoterapi ile radyoterapinin birlikte uygulandığı kombine tedavilere değişmiştir. Günümüzde HL'de tedavi seçimi hastalığın histopatolojik tipine, evresine ve olumsuz risk faktörlerinin olup olmadığına göre değişmektedir (10).

2.11.1.cHL Erken Evre İyi Prognostik Grupta Tedavi

Kemoterapiyi RT'nin izlediği kombine tedavi yöntemlerinin tek başına RT'ye göre tümör kontrolünde daha etkili olduğu saptanmıştır. 2 veya 3 kür doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) sonrasında konvansiyonel fraksiyone RT cHL'de erken evre iyi prognostik grupta standart tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür. Ancak günümüzde Uluslararası Lenfoma Radyasyon Onkolojisi Grubu RT rehberinde erken evre iyi prognostik gruptaki HL hastalarında kemoterapi sonrasında tutulu bölge RT'yi önermektedir (65).

Pozitif tedavi ortası PET'i olan hastalarda erken tedavi yoğunlaştırmanın prognoza olumlu katkı sağladığı saptanmıştır. Erken evre iyi prognostik ve erken evre kötü prognostik gruptaki hastalarla yapılan geniş çaptaki bir randomize kontrollü çalışmada 2 kür ABVD sonrası pozitif tedavi ortası PET'i takiben 2 kür yüksek doz bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon (BEACOPPescalated) alan hastalarda; 2 kür ABVD'yi takiben 1 veya 2 kür ABVD alan hastalara göre relaps oranında önemli ölçüde düşüş olduğu görülmüştür. Bu nedenle 2 kür ABVD sonrasında pozitif tedavi ortası PET'i olan hastalarda tutulu bölge RT öncesinde 2 kür BEACOPPescalated önerilmektedir (66).

2.11.2.cHL Erken Evre Kötü Prognostik Grupta Tedavi

Erken evre kötü prognostik gruptaki hastalar genellikle kombine tedavi yöntemleri ile tedavi edilmektedir. 4 kür ABVD tedavisini takiben 30 Gray (Gy) konvansiyonel fraksiyone RT yaygın olarak standart tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür (67).

Bu grupta tedavi ortası PET’te tam metabolik yanıtı olan hastalarda RT’den vazgeçilip geçilemeyeceği sorusu hala cevap bulmamıştır. Sadece kemoterapinin kombine tedaviye karşı yapılan non-inferiority randomize kontrollü çalışmasında anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Erken evre iyi prognostik ve erken evre kötü prognostik gruptaki hastalarla yapılan randomize kontrollü çalışmada 2 kür ABVD sonrası pozitif tedavi ortası PET’i olan hastalarda RT öncesi kemoterapiyi 2 kür BEACOPPescalated ile tamamlayanlarda; 2 kür ABVD’yi takiben 2 kür ABVD alan hastalara göre relaps oranında anlamlı derecede düşüş olduğu görülmüştür (68).

2.11.3.cHL İleri Evrede Tedavi

İleri evre HL genellikle yalnızca kemoterapi ile tedavi edilir. Ek RT’nin kullanımı kemoterapi sonrasında rezidü hastalığı olanlarla sınırlıdır. 60 yaşın altındaki hastalar ya 6 kür ABVD ya da 4-6 kür BEACOPPescalated ile tedavi edilir. ABVD tedavisi başlandığında negatif tedavi ortası PET’i olan, akciğer toksisitesi açısından yüksek riskli veya yaşlı hastalarda 3. kür ve sonrasında bleomisin protokolünden çıkarılması düşünülmelidir (69).

BEACOPPescalated tedavisi alan ve tedavi ortası PET’i negatif olan hastalarda tedavi süresi güvenli bir şekilde 4 küre tamamlanabilir. Pozitif tedavi ortası PET’i olan hastalarda BEACOPPescalated tedavisi genelde 6 küre tamamlanır. Ek olarak PET’i pozitif olan 4-6 kür BEACOPPescalated tedavisi almış olan, rezidü lenfoması 2,5 cm’den büyük olan hastalara RT uygulanabilir (70). Tedavi ilişkili mortalite oranı arttığı için 60 yaş üstü hastalara BAECOPP protokolü verilmemelidir. Bu nedenle bu yaş grubunda olup çok ajanlı kemoterapi alabilecek olan hastalarda ABVD tabanlı kemoterapiler tedavinin ana basamağını oluşturur. Ancak 2 kürden daha fazla ABVD alan yaşlı hastalarda bleomisin ilişkili toksisite görüldüğü için bleomisin 2. kürden sonra protokolden çıkarılmalıdır (71).

2.11.4. cHL Refrakter/Relaps Hastalıkta Tedavi

Refrakter veya relaps HL’li hastalarda tercih edilen tedavi yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog kemik iliği naklidir (OKİT) (72). Primer hastalık

progresyonu, birinci basamak tedavinin bitiminden sonraki 12 ay içinde hastalığın tekrar etmesi ve relaps sırasında ektranodal hastalıktan en az birine sahip olan hastalarda yüksek doz kemoterapi ve OKİT'i takiben antikor-ilaç konjugatı brentuksimab vedotin konsolidasyon tedavisinin tümör kontrolünde fayda sağladığı gösterilmiştir (73).

Yüksek doz kemoterapi ve OKİT öncesi tümör yükünü azaltmak ve kök hücreleri mobilize etmek amacı ile deksametazon/yüksek doz sitarabin/sisplatin (DHAP), ifosfamid/gemsitabin/vinorelbin (IGEV) veya ifosfamid/karboplatin/etoposid (ICE) gibi kurtarma tedavileri kullanılmaktadır. Bazı hastalarda kurtarma tedavisi olarak tek ajan brentuksimab vedotin yeterli olduğu gösterilmiştir (65). Yüksek doz kemoterapi ve OKİT öncesi tam metabolik yanıtın sağlanmasının klinik sonuçları iyileştirdiği saptandığı için kullanılan protokolden bağımsız olarak kurtarma tedavisinin amacı negatif PET tutulumu sağlanması olmalıdır (74).

2.11.5. Risk Faktörü Olmayan Evre IA NLPHL'da Tedavi

Klinik risk faktörü olmayan evre IA NLPHL hastalarında standart tedavi yöntemi 30 Gy tutulu bölge RT'dir. Ancak bu hastalarda uygulanan tutulu bölge RT'de radyasyon uygulanan alanın potansiyel mikroskopik bölgesel hastalığı da kapsam amacıyla kombine tedavideki tutulu bölge RT'dekinden daha geniş olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (75).

2.11.6. Diğer Evrelerdeki NLPHL'da Tedavi

Evre IA dışındaki NLPHL hastaları genellikle cHL hastalarına benzer şekilde tedavi edilir. Lenfositten zengin hücreler sürekli olarak CD20 eksprese ettikleri için bu gruptaki hastalarda tedavi etkinliğini arttırmak amacı ile anti-CD20 antikorları tedaviye eklenebilir ancak bu konu hakkındaki prospektif çalışmalar hala devam etmektedir (76,77).

2.11.7. Relaps NLPHL'da Tedavi

Non-Hodgkin lenfomaya dönüşümü dışlamak amacı ile relaps düşünülen NLPHL hastalarında kurtarma tedavisinden önce mutlaka yeniden biyopsi yapılmalıdır. Yapılan son analizlere göre transformasyon oranının geçmişte rapor edilenlerden daha yüksek olduğu görülmüştür (78).

Lokelize NLPHL relapsı olan hastalarda anti-CD20 antikoru olan ritüksimab veya ofatumumab tek ajan olarak kullanılabilir (79,80).

Daha yaygın relaps hastalığı olanlarda anti-CD20 antikoru ile kombine daha agresif kurtarma tedavisi uygulanmalıdır. Malign lenfositten zengin hücreler CD30 salgılamadığı için bu hastalarda brentuksimab vedotin bir tedavi seçeneği değildir (81).

2.12.Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

HL tedavisi başlandıktan sonra inceleme imkanı olan merkezlerde PET ile, PET'e erişimi olmayan yerlerde ise BT ile ara değerlendirme yapılması önerilmektedir. Tedavi sonu yanıt değerlendirmesi ise kemoterapiden sonra, RT'den önce yapılmalıdır (82).

PET'in lenfomada kullanımı ile ilgili uluslararası ilk çalıştay, tedavi ortası PET ile değerlendirmede tek ve güvenilir bir kriter olmaması edeni ile Deauville'de yapıldı. PET ile değerlendirme yapılırken görsel analizlere ek olarak standardize alım değeri (SUV) analizinin kullanıldığı 5 nokta ölçeğinin kullanımına karar verildi. Bu kriterler artık dünya genelinde Deauville Skoru (DS) Kriterleri olarak bilinmektedir (82).

Tablo 5. Deauville Skoru Kriterleri

Skor	Tanım
1	Tutulum yok
2	Tutulum $\leq$ mediasten
3	Tutulum $>$ mediasten $\leq$ karaciğer
4	Karaciğere kıyasla orta derecede artmış tutulum
5	Karaciğere kıyasla belirgin derecede artmış tutulum ve/veya yeni lezyonlar
X	Lenfoma ile ilişkili olmadığı düşünülen yeni tutulum alanları

Tedavi sonu yapılan PET/BT ile değerlendirmede DS 1,2 ve 3 olan hastalar tedaviye tam metabolik yanıtı, DS 4 veya 5 olan ancak tedavi ortası PET'te

başlangıca göre FDG tutulumu azalan hastalar parsiyel metabolik yanıtı olarak değerlendirilir. Tedavi sonu PET’te başlangıca göre FDG tutulumu azalan ancak DS 4 veya 5 olan hastalar rezidüel hastalığı olanlar olarak kabul edilir. Tedavi arası veya tedavi sonu PET’te DS 4 veya 5 olan ancak başlangıca göre FDG tutulumunda değişiklik olmayan hastalar stabil hastalık olarak değerlendirilirken; tedavi arası veya tedavi sonu PET’te DS 4 veya 5 olup FDG tutulumu artan ya da başlangıca göre lenfoma ilişkili yeni odak gelişen hastalar progresif hastalık olarak değerlendirilir (82).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir araştırmadır

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Bu çalışmaya Ocak 2014 ve Ocak 2024 tarihleri arası İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran Hodgkin Lenfoma nedeniyle takip edilen hastalar dahil edildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğine son 10 yılda başvurmuş ayaktan veya yatarak takip edilmiş hastalar tespit edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Patolojisi Hodgkin Lenfoma olarak raporlanması
2. Tanı esnasında hemogloblin, albumin, lenfosit, platelet verileri olması

Dışlama kriterleri:

1. Gebe olmak
2. 18 yaşın altında olmak
3. Romatolojik veya kollajen doku hastalığı tanısı olanlar
4. Aktif enfeksiyon bulgusu olanlar

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişken: PNI skoru, toplam sağkalım, progresyonsuz sağkalım

Bağımsız değişken: Serum albümin düzeyi, mutlak lenfosit sayısı

3.5. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya, belirlenen dahil etme ve dışlama kriterlerine göre analiz edildiğinde, 95 hasta dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve patolojik veriler, hasta dosyaları ve hastanenin Hasta Bilgileri Yönetim Sistemi'nden (HBYS) taranarak önceden hazırlanmış Excel dosyalarına aktarıldı. Verilerin çapraz kontrolleri yapılarak, veri hataları minimuma indirildi. Elde edilen veriler, analiz

edilmek üzere hazırlanan Statistical Package for Social Science (SPSS) veri tabanına yüklendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0 programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel değerlendirmede kategorik verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi ve Spearman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için Student T Testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. PNI için cut-off değeri ROC Curve analizi ile belirlendi.

Sağ kalım analizi değerlendirmede Kaplan Meier analizi yapıldı. Ayrıca PNI değeri ile IPS skorunun OS, PFS üzerine etkisi Cox regresyon kullanılarak multivariete analiz ile değerlendirildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

3.7. Araştırma Takvimi

22 Kasım 2022- 28 Şubat 2023: Tez konusu belirlemek için araştırmalar yapıldı.

1 Mart – 31 Ağustos 2023: Belirlenen tez konusu hakkında literatür taraması yapıldı.

21 Mart 2024 ayında etik kurul onayı alındı.

22 Mart 2024 -31 Temmuz 2024: Çalışma için veriler toplandı.

1 Ağustos -15 Ekim 2024: Tez yazıldı.

3.8. Etik İzinler

Çalışmaya, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan onay alındı (21.03.2024 tarih ve 0122 karar numaralı).

4. BULGULAR

HL tanısı alan 95 hastanın ortalama yaşı 42 olup (18-77), hastaların 61'i (%64) erkek, 34'ü (%36) kadındı. HL tanı tipleri incelendiğinde; 54 hasta mikso sellüler (%57), 32 hasta nodüler sklerozan (%34), 5 hasta lenfosit zengin (%5), 3 hasta lenfosit fakirdi (%3) ve 1 hasta lenfosit predominanttı (%1). Hastalık evreleri açısından değerlendirildiğinde, 28 hasta (%29.5) erken evre olup, 67 hasta (%70.5) ileri evre 3-4'tü. 23 hastanın (%24) bulky hastalığı mevcuttu. 36 hastanın (%38) B semptomu olup, 18 hastanın kemik iliği biyopsi ile, 33 hastanın ise PET görüntüleme sonucuna göre kemik iliği tutulumu vardı. Tanı yerleri değerlendirildiğinde 59 hastanın (%62) servikal lenf nodundan, 23 hastanın (%24) mediastinal lenf nodundan, 12 hastanın batin içi lenf nodundan ve 1 hastanın ise kemik iliğinden Hodgkin lenfoma tanısı almış olduğu görüldü. IPS skorlarına bakıldığında IPS skoru 6 hastada (%6) 0, IPS 1 skor 23 hastada (%24), IPS 2 skor 27 hastada (%28), IPS 3 skor 17 hastada (%18), IPS 4 skor 15 hastada (%16), ISI 5 skor 6 hastada (%6) ve IPS 6 skor ise 1 hastada (%1) gözlemlendi. Yani IPS skoru düşük 56 hasta (%58), IPS skoru orta 32 hasta (%34) ve IPS skoru yüksek 7 hasta (%8) vardı. Hastaların tedavileri incelendiğinde ise; 90 hasta (%95) ABVD ve 5 hasta COPP (%5) almıştı. Tedavi yanıtları bakıldığında; 80 hasta (%85) CR, 6 hasta (%6) PR ve 5 hasta (%5) KY ve 4 hasta (%4) ise tedavi yanıtıydı. 16 hastada (%17) takipte progrese hastalık, 11 hastada ise (%12) nüks olduğu gözlemlendi. Toplamda 12 hastada otolog kök hücre nakline gidilmişti. Tedavi yan etkileri incelendiğinde; 17 hastada (%18) nötroopenik ateş, 12 hastada bleomisin toksitesi (%13), 7 hastada periferik nöropati (%7), 1 hastada kanama ve 1 hastada ise hepatotoksite gözlemlendi. 57 hastada (%60) ise yan etki gözlenmemişti. Hastalarımızın tanı almış ek hastalık durumları incelendiğinde 9 hastada diabetes mellitus, 7 hastada hipertansiyon, 3 hastada koroner arter hastalığı, 2 hastada malignite ve 1 hastada hipotiroidi gözlemlendi.

Hastalarımızın laboratuvar verileri ile karakteristik özellikleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Hastaların Laboratuvar verileri ve karakteristik özellikleri

	Hasta N: 95 (%)
Medyan yaş	42 (18-77)
Cinsiyet E/ K	61(64) / 34 (36)
Hb (g/dl)	12 (6.9-17)
Nötrofil (mm³)	7100 (640-22430)
Lenfosit (mm³)	1870(310-16810)
Trombosit (x10³/ mm³)	350 (320-732)
LDH (U/L)	206(104-488)
Sedimentasyon(mm/h)	55 (5-122)
Serum albumin (g/dL)	3.7 (2.6-4.4)
Bulky hastalık	23 (%24)
Tanı Tipi	
Miks Tip	54 (%57)
Nodüler sklerozan	32(%34)
Lenfositten zengin	5(%5)
Lenfositten fakir	3(%3)
NLPDHL	1(%1)
Tanı anı evre	
Erken Evre	28(%29.5)
İleri Evre	67(%70.5)
IPS skoru	
Düşük	56(%58)
Orta	32(%34)
Yüksek	7(%8)
PNI Skoru Düşük	31(%34)
PNI Skoru Yüksek	64(%66)
OKIT	12(%13)
Ölüm	17(%18)

Hastalarımızın PNI Skorları ROC curve analizi ile optimal cut-of değeri olan 45.27'e (sensitivite 76, spesifite 24) göre PNI skoru düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Düşük ve Yüksek PNI skoruna sahip hastaların özellikleri Tablo 7'de

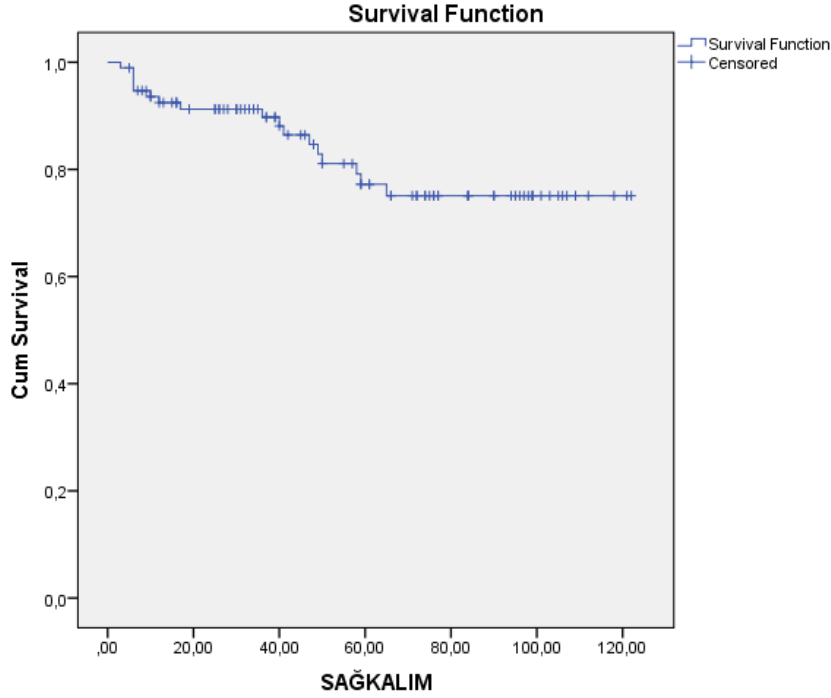
verilmiştir. Düşük PNI skorlu hasta grubunda; hastaların daha çok B semptomu varlığı, erkek cinsiyete sahip olduğu, daha ileri evre hastalığa sahip olduğu, IPS skoru daha yüksek olduğu ve sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu; bunların da istatistiksel anlamlı olduğu görüldü. Ayrıca düşük PNI skorlu grupta anlamlı şekilde sedimentasyon değerleri daha yüksek, Hb ve lenfosit değerleri daha düşüktü.

Tablo 7. Düşük ve Yüksek PNI Skoruna göre hastaların özellikleri

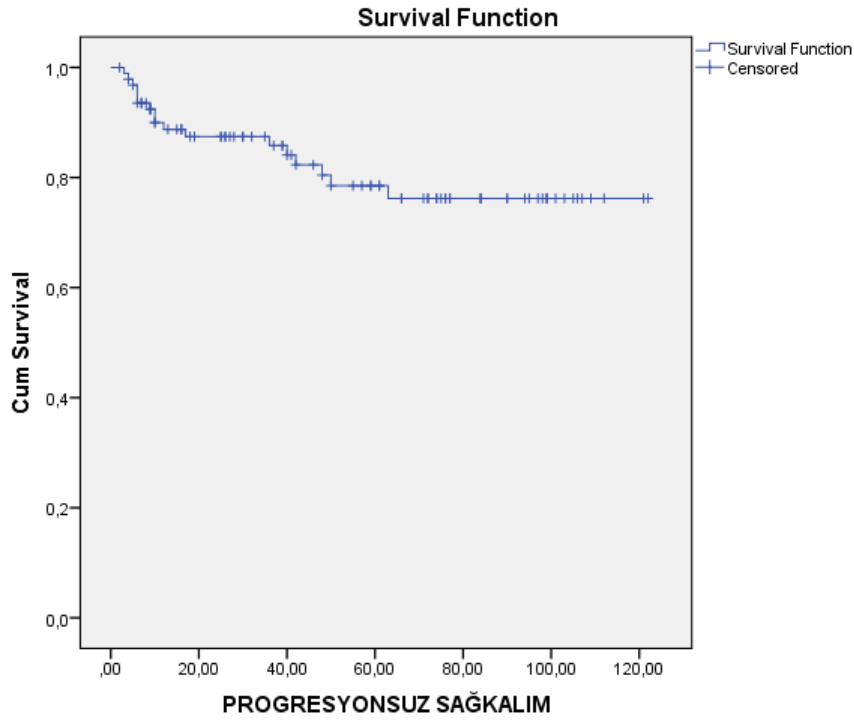
	DÜŞÜK PNI SKOR N: 31 (%)	YÜKSEK PNI SKOR N: 64 (%)	P Değeri
Medyan yaş	46 (19-77)	40 (18-77)	0.11
Cinsiyet E/K	26(84) / 5(16)	35(55) / 29 (45)	0.005
Hb (g/dl)	10.7 (6.9-15)	12.6 (7.8-17)	0.0001
Nötrofil (mm³)	6900(640-19000)	7100 (2500-224000)	0.79
Lenfosit (mm³)	1100 (300-3200)	2.2 (700-16000)	0.004
Trombosit (x10³/ mm³)	352(32-732)	350(174-706)	0.9
LDH (U/L)	226 (128-370)	197 (104-488)	0.049
Sedimentasyon (mm/h)	81 (7-122)	42 (5-98)	0.0001
Serum albumin (g/dL)	3.4 (2.6-4)	2.5 (3-4.4)	0.09
Kİ Tutulum	7(23)	26(41)	0.08
Nüks hastalık	5(16)	6(9)	0.34
B semptom	21(68)	15(23)	0.0001
Bulky	9(29)	14(22)	0.45
Tanı Evre			0.003
Erken Evre	3(10)	25(39)	
İleri Evre	28(90)	39(61)	
IPS Skoru			0.0001
Düşük	7 (22.5)	49(77)	
Orta	17 (55)	15(23)	
Yüksek	7 (22.5)	0(0)	
Otolog nakil	4(13)	8(13)	0.034
Toplam Sağkalım	37ay (3-99)	61 ay (5-122)	0.001
PFS	32 ay (2-99)	56 ay (4-122)	0.002
Ölüm	13 (42)	4 (6)	0.0001

Çalışmamızdaki hastaların 78 tanesi (%82) sağ olup, 17 tanesi (%18)

kaybedilmişti. Hastaların toplam sağkalım süresi 100 ± 5 aydı (91-110 ay). Hastalarımızda medyan OS'ye ulaşılamadı. 5 yıllık OS'nin %79 olduğu görüldü. PFS açısından değerlendirildiğinde ise; PFS 99 ± 5 ay (89-108 ay) olup medyan PFS'ye ulaşılamadı (Sağkalım eğrileri Şekil 1 ve Şekil 2' de verildi).



Şekil 1. Tüm hastalarda Toplam Sağkalım

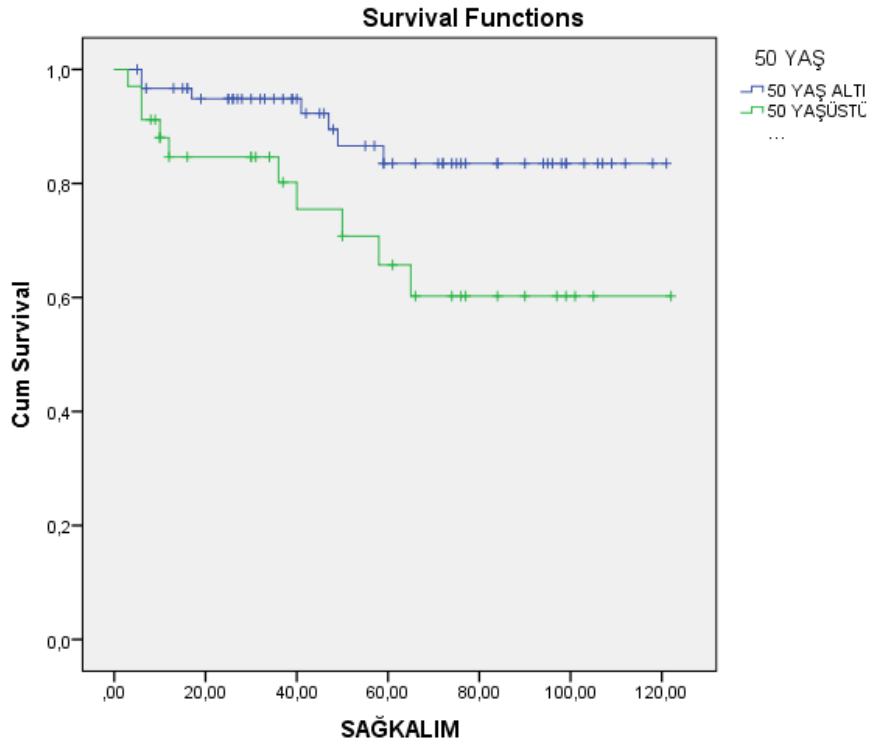


Şekil 2. Tüm hastaların Progresyonsuz Sağkalımı

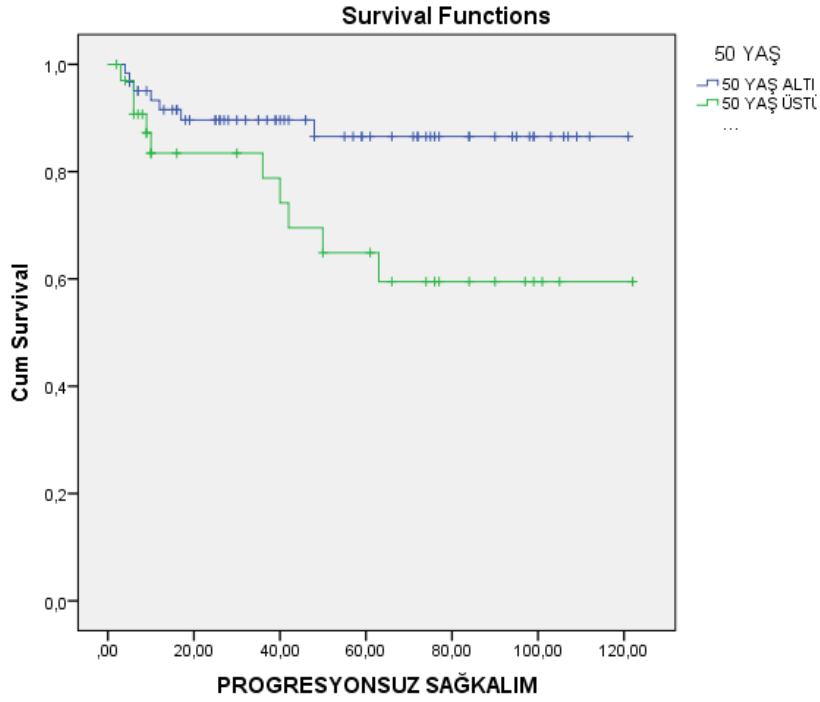
Cinsiyet açısından sağkalım analizi yapıldı. Erkek cinsiyette OS 95 ay (82-107 ay), Kadın cinsiyette OS 95 ay (86-105 ay) olup cinsiyete göre sağkalım açısından fark yoktu ($p=0.14$). Ayrıca PFS açısından da her iki cinsiyet açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.15$ (E; 93 ay (80-107 ay), K; 95 ay (84-105 ay))).

Bulky hastalık durumuna göre sağkalım verileri incelendiğinde bulky hastalığı olanların OS 98 ay (78-118 ay), olmayanların ise OS 93 ay (85-102 ay) olup istatistiksel fark yoktu ($p=0.84$). Ayrıca PFS açısından da her iki grupta anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.87$). Tutulum alanlarına göre sağkalımlar arasında fark yoktu ($p=0.95$). Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan grup arasında da istatistiksel anlamlı OS ve PFS’de fark saptanmadı ($p=0.6$, $p=0.49$).

Hodgkin lenfoma çalışmaları ışığında yaştan prognostik önemine yönelik olarak hastalarımızda da 50 yaş altı ve üstü iki grup arasında bakılan sağkalım analizlerinde 50 yaş altı 61 hastamızın OS 107 ay (98-117 ay) ve PFS 107 ay (96-117 ay) olup, 50 yaş üstü 34 hastamızda ise OS 87 ay (69-104 ay), PFS 85 ay (66-103 ay) olarak saptandı. 50 yaş altı hastalarımızda OS ve PFS sürelerinin istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun olduğu gözlemlendi ($p=0.025$, $p=0.023$) (Şekil 3,4).

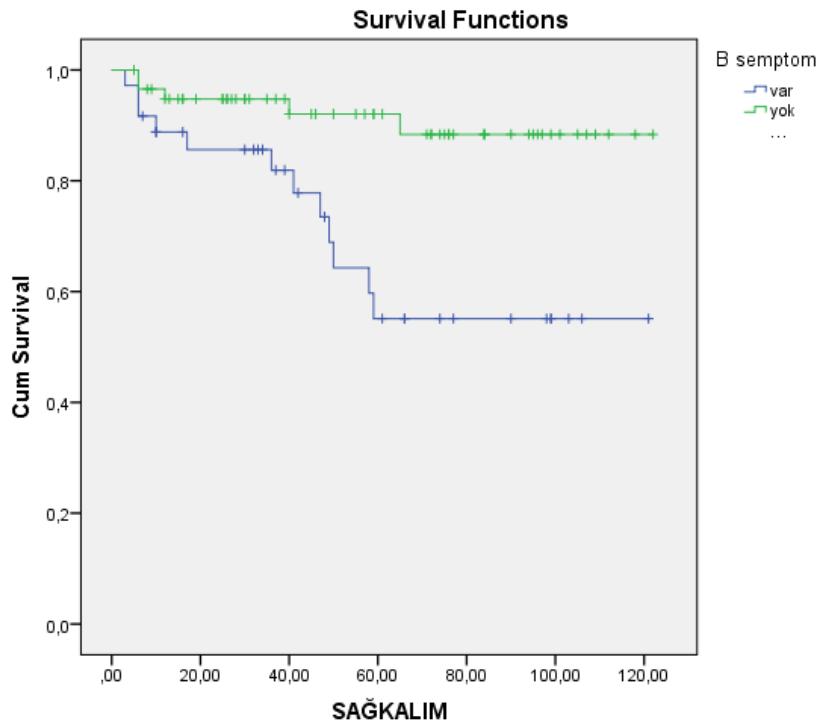


Şekil 3. 50 yaş altı ve üstü grupta Toplam Sağkalım Durumu

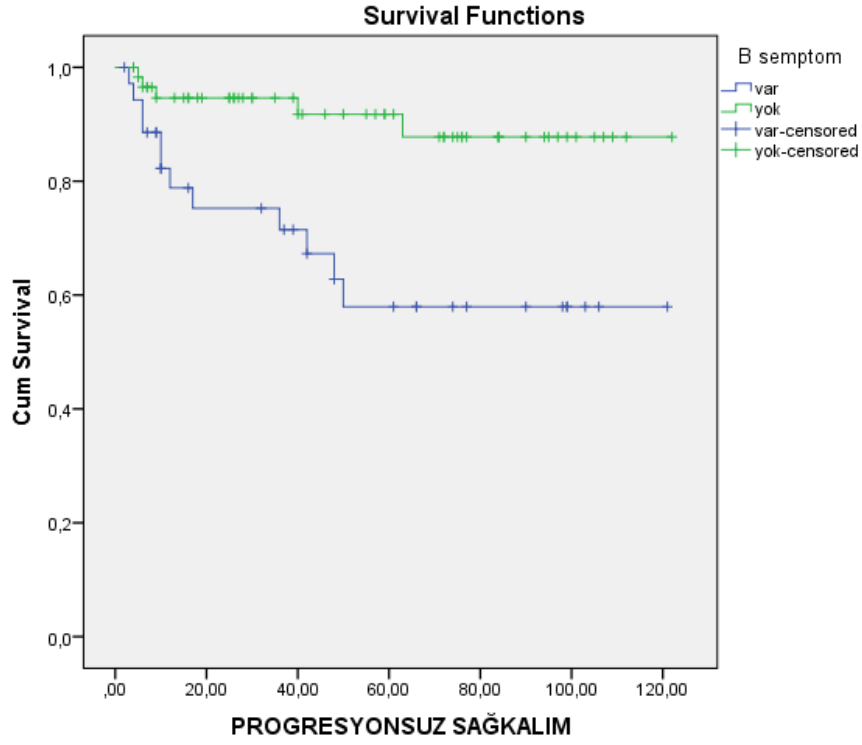


Şekil 4. 50 yaş altı ve üstü grupta Progresyonsuz Sağkalım Durumu

B semptom varlığı halinde hastaların OS ve PFS süreleri daha kısa saptandı. B semptomu var olanlarda OS 83 ay (66-99 ay), B semptom yokluğu OS 112 ay (103-120 ay) ($p=0.003$). B semptomu var olanlarda PFS 80 ay (61-98 ay), B semptom yokluğu 111 ay (102-120 ay) ($p=0.002$)) (Şekil 5,6).

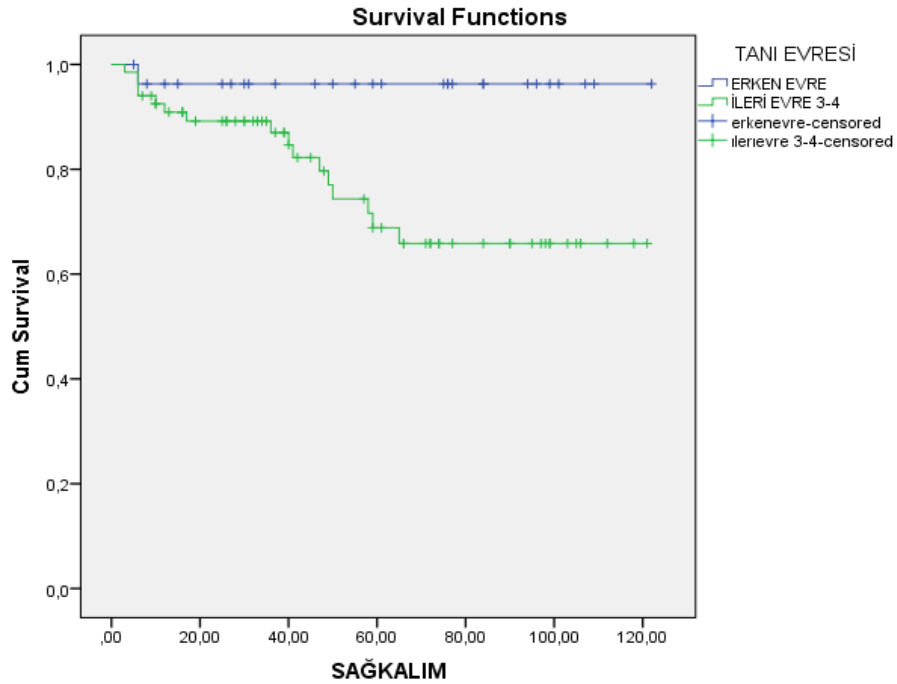


Şekil 5. B semptom durumuna göre Toplam Sağkalım

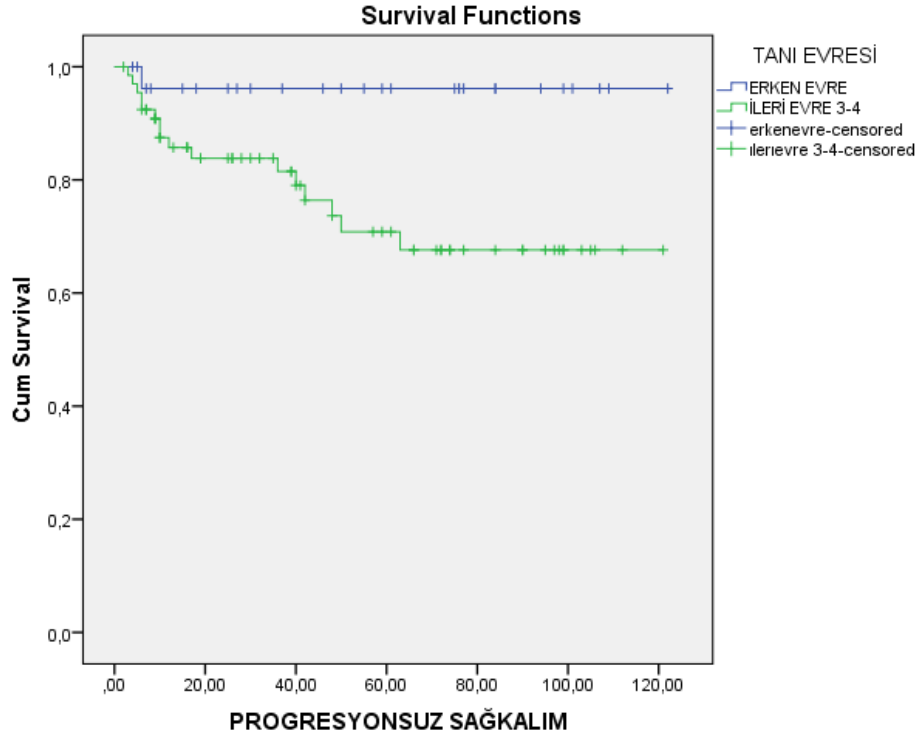


Şekil 6. B semptom varlığına göre Progresyonsuz Sağkalım

Tanı anındaki evresine göre sağkalımlar incelendiğinde ise erken evredeki hastaların istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun OS ve PFS ye sahip olduğu görüldü. OS erken evre grupta 118 ay (109-126 ay), ileri evredekilerde 92 ay (80-104 ay) ($p=0.019$) olarak saptandı. PFS'nin erken evredeki hastalarda 118 ay (109-126 ay), ileri evrede 91 ay (78-103 ay) ($p=0.021$) olduğu görüldü (Şekil 7,8).

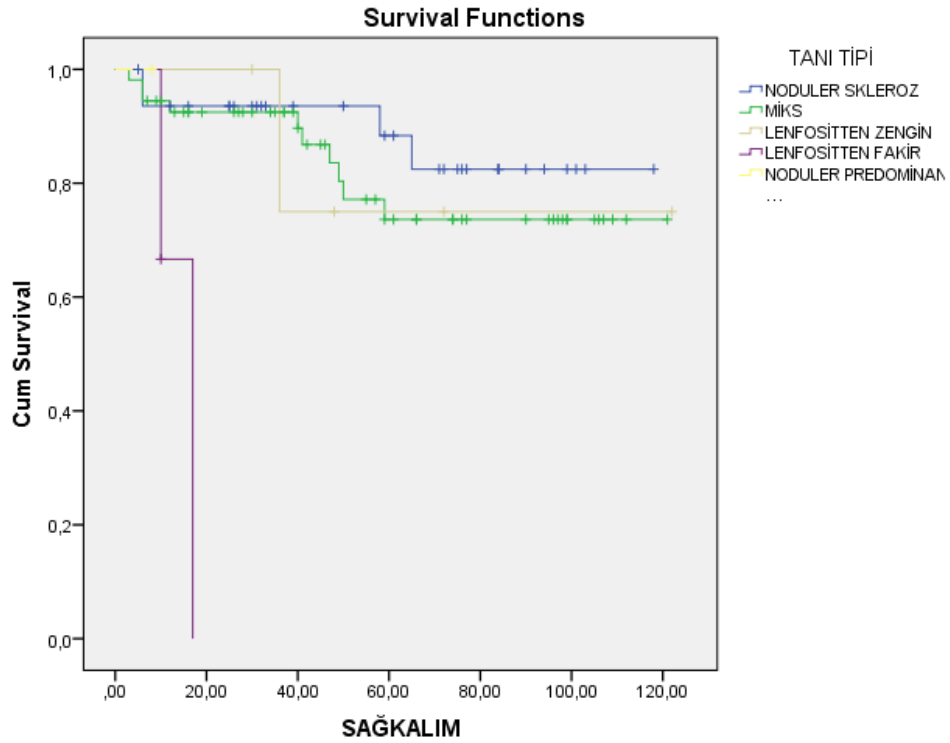


Şekil 7. Tanı evresine göre Toplam Sağkalım

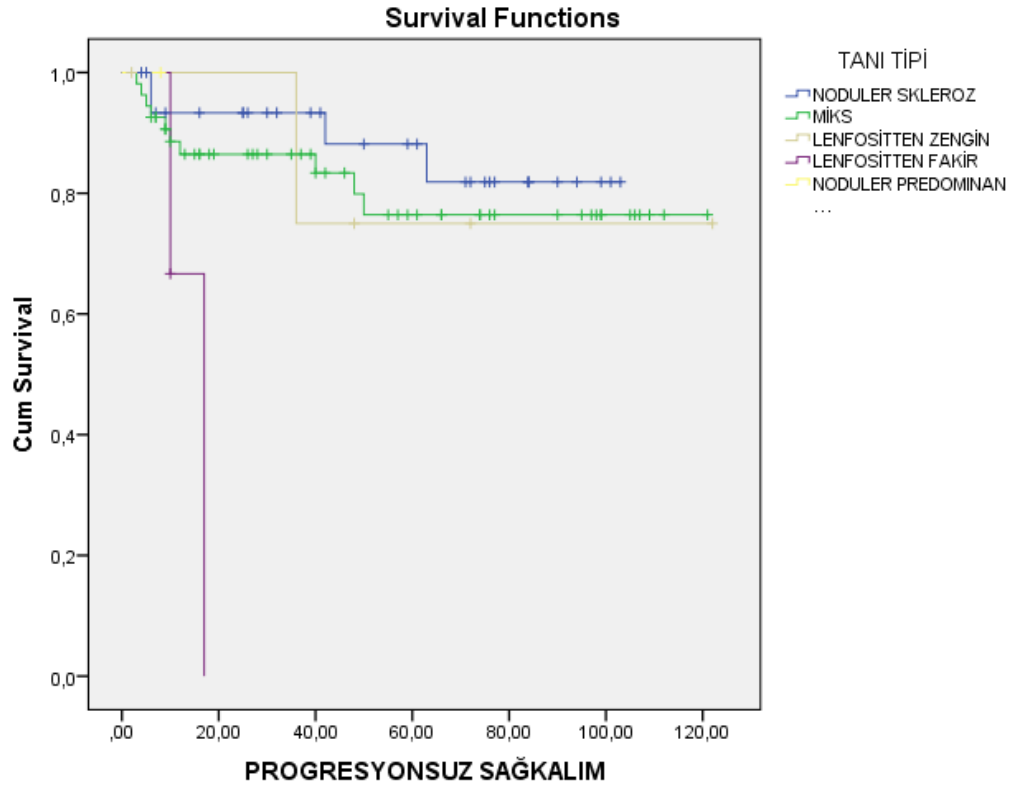


Şekil 8. Tanı evresine göre Progresyonsuz Sağkalım

Tanı tipine göre sağkalımlar bakıldığında; lenfositten fakir (2 ex) ve mikstipte (10 ex) olanların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu, lenfositten zengin ve nodüler sklerozan grubundakilerin ise daha iyi sağkalımları olduğu görüldü (OS $p=0.003$, PFS $p=0.05$) (Şekil 9.10).

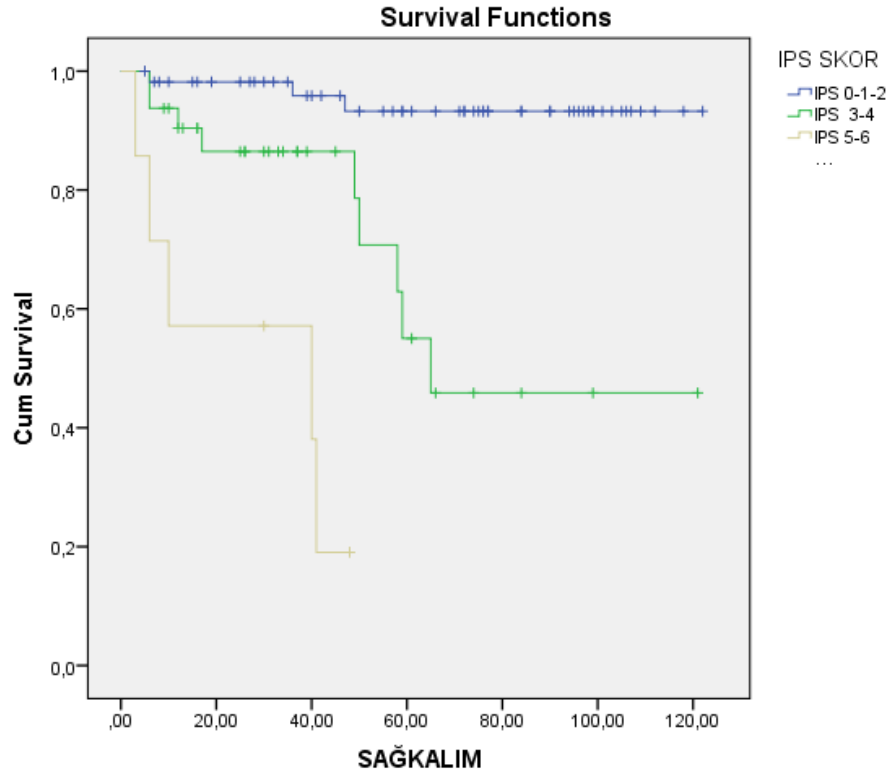


Şekil 9. Tanı tipine göre Toplam Sağkalım durum

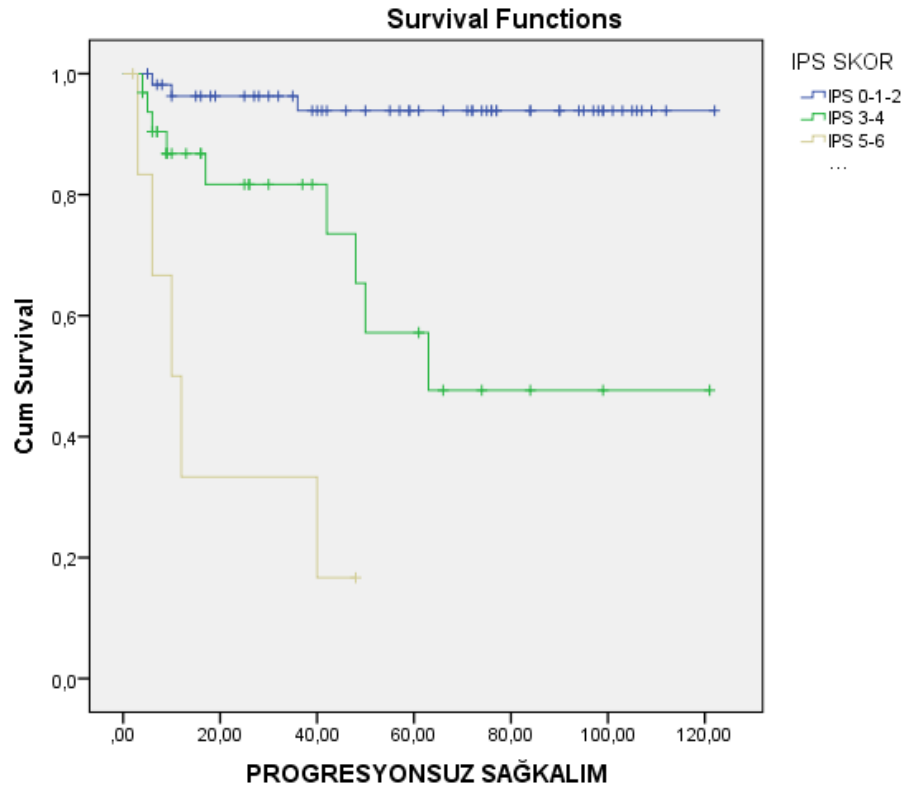


Şekil 10. Tanı tipine göre Progresyonsuz Sağkalım

IPS Skor durumuna göre OS incelendiğinde IPS Skoru düşük olan 56 hastanın 3'ü ex olmuş, IPS skoru orta olan 32 hastadan 9 tanesi, IPS skoru yüksek olan 7 hastadan ise 5 tanesi kaybedilmişti. IPS skoru düşük olan grupta OS 116 ay (109-123 ay), IPS skoru orta olan grupta OS 80 ay (60-99 ay) ve IPS skoru yüksek olanlarda OS 27 ay (14-41 ay) olduğu görüldü. IPS ye göre 5 yıllık OS; %94, %63 ve %38 olarak bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı şekilde IPS skoru yükseldikçe sağkalım azalmıştı ($p=0.0001$) (Şekil 11). PFS açısından incelendiğinde de benzer şekilde IPS skoru düşük olanlarda PFS daha uzun bulundu ($p=0.0001$). Düşük skorlu IPS grubunda PFS 115 ay (109-123 ay), orta IPS skoru olanlarda 77 ay (55-98 ay), ve Yüksek IPS grubunda 20 aydı (6-33ay) IPS ye göre 5 yıllık PFS; %94, %57 ve %33 olarak bulunmuştur (Şekil 12).

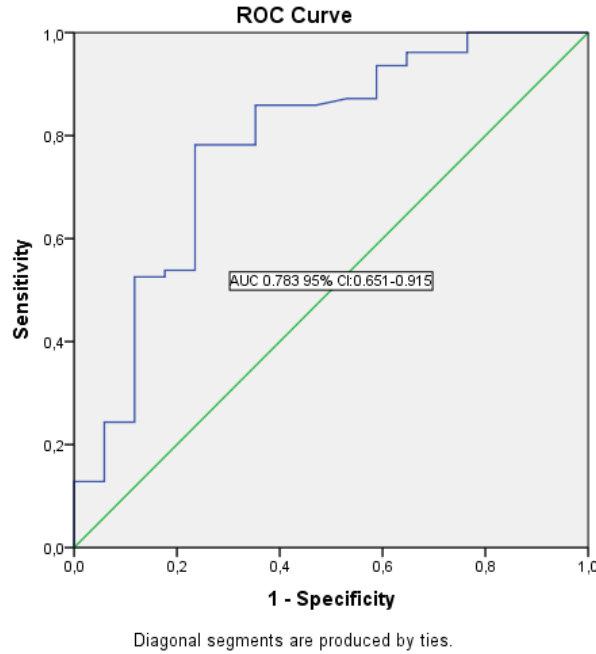


Şekil 11. IPS Skoruna göre Toplam Sağkalım



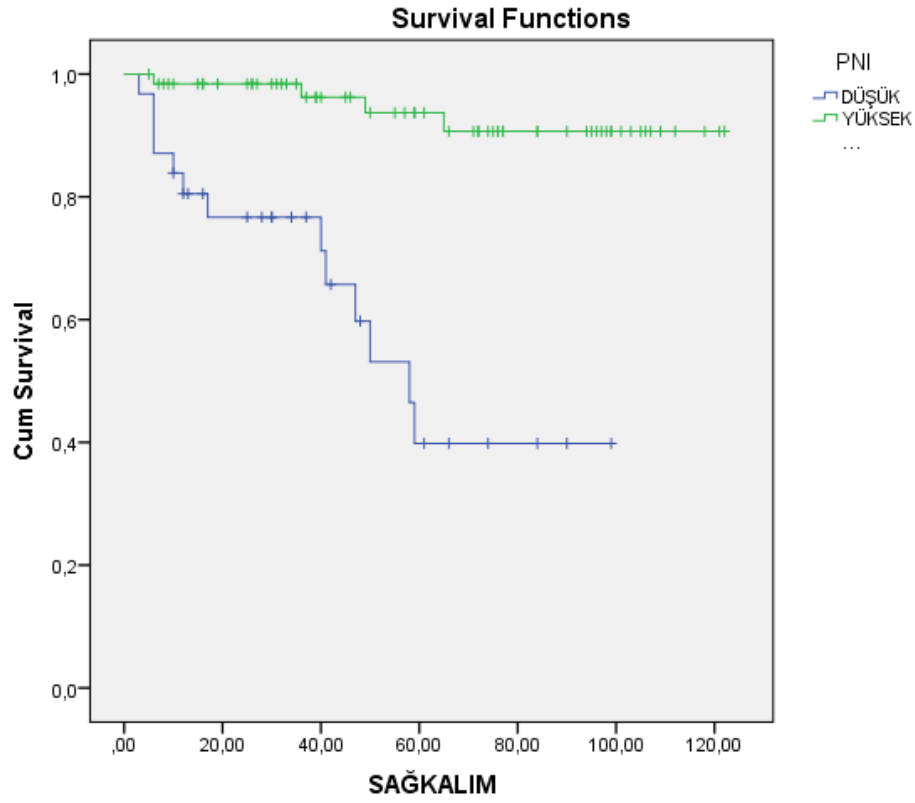
Şekil 12. IPS Skoruna göre Progresyonsuz Sağkalım

Hastalarımızın PNI Skorları ROC curve analizi ile optimal cut-off değeri olan 45.27'e (sensitivite 76, spesifite 24, AUC 0.783 95% CI: 0.651-0.915, Şekil 13) göre PNI skoru düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Düşük PNI skoruna sahip 31 hastanın 13'ü kaybedilmiş, PNI skoru yüksek olan 64 hastadan ise 4'ü kaybedilmişti. Düşük PNI skorlu grupta OS 60 ay (45-74 ay), yüksek PNI skoru olanların ise OS 115 ay (108-122 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde düşük PNI skoruna sahip olanlarda sağkalım daha kısaydı ($p=0.0001$) (Şekil 14). PFS açısından incelendiğinde de düşük PNI Skorlu grupta PFS 56 ay (40-73 ay), Yüksek PNI grubunda 114 ay (107-121 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde düşük PNI skoruna sahip olanlarda PFS daha kısa bulundu ($p=0.0001$) (Şekil 15).

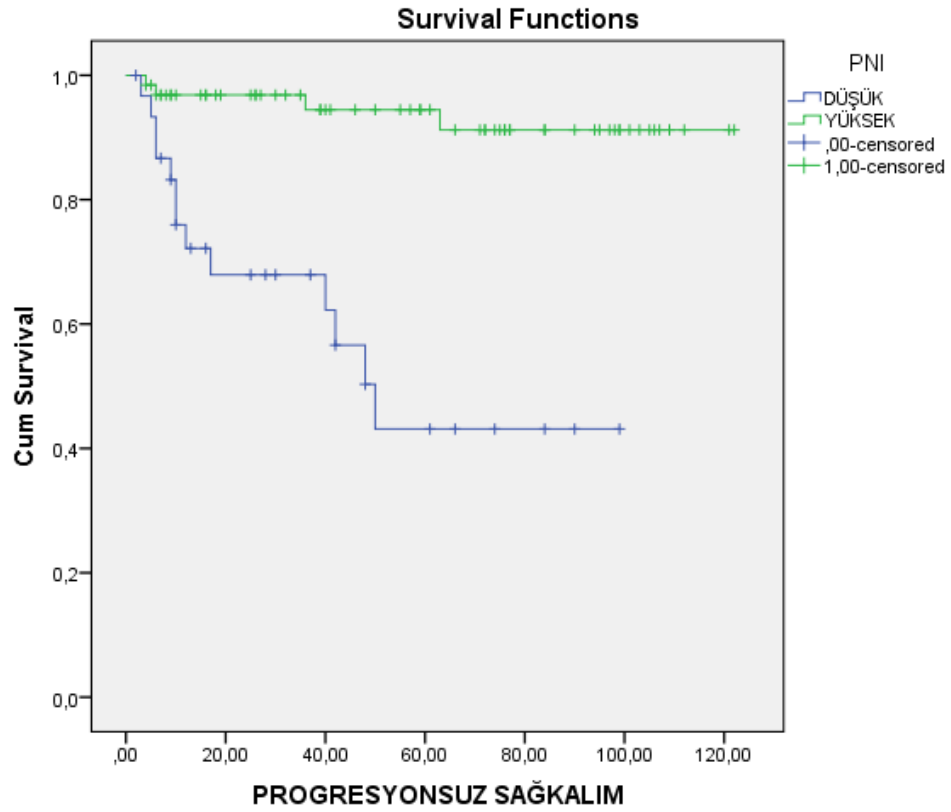


Şekil 13; Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) için Optimal cut-off değeri (Roc curve ile)

PNI skoru ve IPS skoru OS açısından multivariete analiz ile değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı şekilde OS için prediktör oldukları görüldü ($p=0.05$, $p=0.002$). PFS açısından bakıldığında ise; PNI skoru ve IPS skoru istatistiki anlamlılığını koruyordu, ($p=0.003$, $p=0.05$).



Şekil 14. Düşük ve Yüksek PNI Skoruna göre Toplam Sağkalım



Şekil 15. Düşük ve Yüksek PNI Skoruna göre Progresyonsuz Sağkalım

5. TARTIŞMA

Hodgkin Lenfoma (HL) tüm lenfomaların %11'ini oluşturur, yıllık insidansı 2-3/100.000 olup erkek cinsiyette (1.4/1) daha sık görülmektedir (83,84). Bizim çalışmamızda da erkek %64, kadın %36 olup erkek cinsiyetin çoğunlukta olduğu bulundu.

HL'nin yaş açısından 15-34 yaş ve 60 yaş üstü bimodal dağılım gösterdiği bilinmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada 316 HL hastasında ortalama yaş 40 olarak bildirilmiş, ayrıca 50 yaş üstü %23 olarak belirlenmiştir (85). Altıntaş A. ve arkadaşlarının 2006 yılında 150 HL olgusunun değerlendirildiği çalışmasında ise ortalama yaş 41 olup, hastaların %25'i ise 50 yaş üstü olarak tespit edilmiştir (86). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde ortalama yaş 42 olup, 50 yaş üstü hasta sayımız %36'dır.

HL histopatolojik alt tipleri açısından en sık görülen nodüler sklerozan %60-80, onu %20-25 ile miks sellüler tip, bunları da sıra ile %5 sıklıkla lenfositten zengin ve lenfositten fakir tipler izlemektedir (87). Bizim hasta grubumuzda ise, %57 miks sellüler, %34 nodüler sklerozan, %5 hasta lenfositten zengin, %3 hasta lenfositten fakirdi ve %1 hastanın ise lenfosit predominant olduğu görüldü ve bizim hasta grubumuzda çoğu hasta miks sellüler alt tipindeydi.

HL tanısı alan vakaların tanı aldıkları alanlara bakıldığında, %80 diyafram üstündendir ve yaklaşık %30' unda tanıda B semptom varlığı mevcuttur (88). Çalışmamızda bu oranlar sıra ile %86 ve %38 olarak saptanmıştı.

HL'de evreleme tedavi süresini ve prognozu belirlemede oldukça önem taşımaktadır. Literatürde evre I-II hastalık %42, evre III-IV hastalık %58 olarak bildirilmiş (89), yine başka bir çalışmada, evre I-II %60, evre III -IV hastalık %40 olarak verilmiştir (90). Bizim verilerimizde ise; %30 hasta evre I-II ve %70 olgu evre III-IV olup %24' ünde bulky hastalık mevcuttu. Ayrıca, 18 hastanın kemik iliği biyopsi ile ve 33 hastanın ise PET görüntüleme sonucuna göre kemik iliği tutulumu vardı.

HL tedavi olarak erken evre hasta grubunda 2-4 kür ABVD ardından tutulu alan RT etkin ve toksitesi az bir tedavi modalitesi haline gelmiştir. İleri evre hastalıkta ise; MOPP, ABVD ve BEACOPP gibi kombine tedaviler ile yine gerekli

durumlarda RT seçenekler arasında yer almaktadır (91–93). Çalışmamızda da 90 hasta (%95) ABVD ve 5 hasta COPP (%5) almıştı.

HL hastalarında, %5-10 olguda refrakterlik, %20-30 civarında nüks hastalık tespit edilmektedir. Refrakter hasta grubunda ise, kurtarma tedavileri olan ESHAP, DHAP, ICE, IVE, GDP gibi tedaviler uygulanarak tedavi yanıtlarına göre (kemosensitivite durumu ve kemik ılığı tutulumuna göre) otolog veya allojenik kök hücre nakli planlanmaktadır (89,94). Olgularımızın tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; 80 hasta (%85) CR, 6 hasta (%6) PR ve 5 hasta (%5) KY ve 4 hasta (%4) ise tedavi yanıtsızdı. Hastaların %17'sinin takipte progresse, %12'sinin de nüks olduğu gözlemlendi. Toplamda 12 hastada (%13) otolog kök hücre nakline gidilmişti.

Tedavilerin yan etkisi açısından, ABVD alan hasta gruplarında bleomisin ilişkili pulmoner toksite daha sık iken diğer toksiteler ise stanford alan grupta daha siktir. Olgularımızda gözlenen tedavi yan etkileri incelendiğinde; hastalarda %18 nötropenik ateş, %13 bleomisin toksitesi, %7 periferik nöropati, %2 kanama ve hepatotoksite olduğu tespit edilmişti.

Hastalığın prognozu hastalık evresine göre prognostik skorlama sistemleri yardımı ile öngörülme çalışılmaktadır. Erken evre ye sahip hasta grubunda yaş, cinsiyet, hastalık evresi, hastalık tutulum alanı sayısı, sedimentasyon, Hb düzeyi, B semptom varlığı ve bulky hastalık durumu önemli kabul edilmektedir. İleri evre olan grupta ise IPS skorlama sistemine göre serum albümin düzeyi, Hb düzeyi, beyaz küre sayısı, lenfopeni ve sedimentasyon bazlı prognostik skor hesaplaması yapılmaktadır (95). Bu veriler ışığında; hastalarımızın IPS skorlarına bakıldığında IPS skoru 0 %6, IPS 1 %24, IPS 2 skor %28, IPS 3 skor %18, IPS 4 skor %16, IPS 5 skor %6 ve IPS 6 skor ise %1 gözlemlendi. Yani IPS skoru düşük 56 hasta (%58), IPS skoru orta 32 hasta (%34) ve IPS skoru yüksek 7 hasta (%8) vardı.

HL hastalarının sağkalım verileri oldukça yüz güldürücü olup literatür verilerine göre 5 yıllık OS %80-85 civarındadır (96). Bizim verilerimizde %18 hastayı kaybetmiş olduğumuz görüldü. 5 yıllık OS %79 olup literatür verilerini destekler durumdaydı.

Literatürde; HL hastalarında NSCHL, LPCHL, LDCHL ve MCCHL hastalık alt tipleri için 5 yıllık OS sırası ile %86, %77, %43 ve %94 olarak sunulmuştur. Aynı

çalışmada tanıda ileri evre, 45 yaş üstü olunması, erkek cinsiyet ve B semptomu varlığının mortalite üstüne etkili olduğu bildirilmiştir (97). Bulky hastalık durumunun mortaliteyi artırıcı etkisi olabildiği gibi prognoza etkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (98). Bizde bu veriler ışığında hasta grubumuzda sağkalımı etkileyen durumları inceledik. Cinsiyet, bulky hastalık durumu ve kemik iliği tutulumu bulunmasının prognoza etkisi gösterilemedi. Ancak B semptom varlığı, 50 yaş üstü olmak ve ileri evre hastalığa sahip olunmasının prognoza etkisi olduğu bulundu.

Çalışmalar ışığında yaştan prognostik önemine yönelik hastalarımız 50 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı, 50 yaş altı hastalarımızda OS ve PFS sürelerinin istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun olduğu gözlemlendi ($p=0.025$, $p=0.023$). Ayrıca B semptom varlığı halinde hastaların OS ve PFS süreleri daha kısa saptandı ($p=0.003$, $p=0.002$). Diyafrazmanın bir tarafında sınırlı hastalık varlığı, asemptomatik olgular, Ann-Arbor evre I-II hastalık erken evre hastalık kabul edilir (99). Ann-Arbor evre III-IV hastalık ve bulky hastalık olması ise ileri evre hastalık kabul edilir (100). Şeker M. ve arkadaşları hastalar evrelere göre değerlendirdiklerinde 5 yıllık genel sağkalım oranlarını evre I, II, III ve IV için sırasıyla %100, %97, %72 ve %77 olarak belirlemişlerdir (101). Josting A. ve arkadaşları ise çalışmalarında erken ve ileri evre hastalar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak yüksek anlamlı bir ilişki bulmuşlardır ($p=0.0025$) (89). Bizim çalışmamızda %29.5 erken evre hastamız mevcuttu. Tanı anındaki evresine göre sağkalımlar incelendiğinde ise erken evredeki hastaların istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun OS ve PFS ye sahip olduğu görüldü ($p=0.019$, $p=0.021$).

HL patolojik alt tip nüks riskini öngörmede önem taşır. Harvard Üniversitesi çalışmasında, 40 yaş üstü, miks sellüler tip ve lenfositten fakir tip kötü prognostik durumu yansıtmıştır (102,103). Çalışmamız da literatürü destekler şekilde olup, lenfositten fakir (2 ex) ve miks tipte (10 ex) olanların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür.

Hastalığın seyri için birtakım prognostik ön gördürücüler tespit edilmelidir. Bu prognostik belirteçler tedavinin şekillenmesini sağlamaktadır (104). HL hastalarında IPS skorum sistemi kullanılmakta olup, IPS'deki faktörlerin her biri bir parametre kabul edilir ve parametre sayısı arttıkça hastanın sağkalım süresi kısalmaktadır (105). GHSG'nin verilerine göre 5 yıllık OS düşük, orta ve yüksek

skorlu IPS gruplarında sıra ile %92, %84 ve %67 olarak bildirilmiştir (106). Bizim verilerimizde ise sıra ile; IPS ye göre 5 yıllık OS; %94, %63 ve %38 olarak bulunmuştur.

HL’de prognozu etkileyen laboratuvar tetkikleri ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiği zaman, ileri evre hastalıkta azalmış lenfosit değerleri, CD4/CD8 oranında azalma bildirilmiştir (107). Hodgkin Reed Sternberg (HRS) hücresi etrafında başlıca olarak CD4+ hücreler (genellikle T helper ve T regülatuar hücreleri) bulunur. HRS bazı kemokin ve sitokinleri salgılar. HRS çevresindeki neoplastik olmayan hücreler salgılanan kemokin ve sitokinler duyarlıdır. HL’de mikroçevre ve sinyalizasyon oldukça önemli olup sitokinler, TNF-alfa ve NFκB yollarında aktivasyon gelişebilir (108). Enflamasyon ve kanser arasındaki ilişki de pek çok çalışmada araştırılmış özellikle daha agresif malign süreçlerde salınan TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokin salınımının artması gibi inflamasyon yanıtı sonrası gelişen lenfopeni ve serum albümin seviyesinin azalmasının daha agresif hastalık ile ilişkili olabileceği, ilaç direncini indüklediği ya da lenfoma hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisi ile daha dirençli hastalığın gelişebileceği literatürde bildirilmiştir (109–111). Biliyoruz ki; sistemik inflamasyonun onkogeneze rolünü gösteren çalışmalar ışığında, enflamasyonun sadece tümör oluşumunda değil bunun yanında tümör gelişiminde de büyük öneme sahip olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra yetersiz beslenme ve düşük protein seviyesinin ilaç dağılımını etkilediği, ciddi nütrisyonel yetersizliği bulunanlarda glomerüler filtrasyon hızı ve oksidatif metabolizmanın azaldığı ve ilaç yanıt oranlarının etkilendiği bilinmektedir (112). Malnütrisyonun göstergelerinden biri olan hipoalbümineminin de immün disfonksiyon ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında beslenme durumu ve enflamasyon hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan serum albümin ve lenfosit değerlerinin yardımı ile elde edilen Prognostik nütrisyonel indeksin (PNI), ilk olarak 1980 yılında Buzby GP ve arkadaşları tarafından gastrointestinal sistemde ameliyat edilen hastaların beslenme ve immünolojik durumunu değerlendirmek amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir (113). Ardından 1984 yılında, Onodera T ve arkadaşları PNI hesaplama formülünü basitleştirmiş ve PNI, serum albümini (g/L) + 5 × mutlak lenfosit sayısına (10^9 /L) eşit olduğu verisine ulaşmıştır (13).

Takip eden süreçte; PNI’nın onkolojik malignitelerde sağkalımı ön gördürücü etkisi araştırılmıştır. PNI özellikle kanser progresyonunda önem taşıyan inflamasyon ve beslenme durumunu gösteren önemli bir marker olup bu alanda ilk yapılan

çalışmalara özellikle beslenme bozukluğunun eşlik ettiği gastrik kanser tanılı hasta gruplarında rastlanmaktadır (114–116). Kishida ve arkadaşları gastrik malignitesi olan 75 yaş üstü 417 hastayı geriye dönük incelemişlerdir. Hastaların %64 ünün cerrahi operasyon geçirdiği çalışmada PNI <45 olan grup olan düşük PNI skoruna sahip hasta grubunda erkek cinsiyete sahip olanlarda OS daha kısa saptanmış olup ($p=0.003$), bayan cinsiyette ise OS de farklılık olmadığı bildirilmiştir (117).

in'den osteosarkomu olan 60-80 yaş aralığında 49 hastanın geriye dönük yapılan bir çalışmada PNI 48.5 cut-of değerine göre ayrılan iki grup arasında düşük PNI grubunda istatistiksel anlamlı şekilde OS daha kısa olarak bildirilmiştir ($p=0.003$) (118). Bunun dışında diğer malign süreçlerde nütrisyon ve inflamasyon durumunu ngren PNI'nin prostat, akciğer, özofagus, hepatosellüler ve pankreas kanserlerinin takibinde prognostik gösterge olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (119–124). Bununla beraber PNI'nin hematolojik hastalıklarda yapılan çalışmaları daha çok Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) grubunda olup, HL hastalarında verileri oldukça azdır. Bizde bu nedenle HL tanılı hasta grubunda PNI'nin prognoza etkisini araştırmayı amaçladık.

PNI'nin hematolojik hastalardaki yapılan ilk çalışması 2015 yılında Chen ve arkadaşlarının ektranodal NK/T hücreli lenfoma hastalarındadır (125). 177 hastanın alındığı bu ilk çalışmanın PNI skoru cut-of değeri 45 olarak belirlenmiştir. Takip eden süreçte aynı hastalık grubunda 3 çalışma daha bildirilmiştir. Bu alışmalarda PNI cut-of değerleri 41,47 ve 49 olarak bildirilmiştir (126–128). Lenfoma hastalarındaki PNI prognoza etkisini araştıran çalışmaların incelendiği bir meta analizde PNI cut-off değerlerinin; 3 çalışmada <40, 14 çalışmada PNI 40-45 ve 8 çalışmada ise >45 olarak cut-off alınmış olduğu belirtilmiştir (129). Bizim alışmamızda da literatürle uyumlu olarak cut-off ROC analizinde 45 olarak bulunmuştur.

T hücreli lenfomaların ardından PNI'nin diffüz büyük b hücreli lenfomalarda (DBBNHL) prognostik önemi araştırılmıştır. DBBNHL hastalık grubunda yapılan ilk alışma Zhou ve arkadaşlarına ait olup PNI 33-42 değerine göre 3 gruba ayrılmış ve yüksek PNI skoruna sahip grupta sağkalım daha uzun ve PNI skorunun erken mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (130).

70 yaş st DBBNHL tanılı 95 hastanın alındığı diğer bir çalışmada %68'i evre 3-4 olan hastalarda PNI nceki çalışmalar ışığında 45 altı ve üstüne göre

gruplandırılmış olup düşük PNI skoruna sahip hasta grubunda hem OS hem de PFS'nin anlamlı şekilde daha kısa olduğu bildirilmiştir ($p=0.03$, 0.04) (131).

Farklı bir çalışmada ise; 117 DBBNHL hastası PNI 36.48 değerine göre 2 gruba ayrılmış. Düşük PNI grubunda 5 yıllık OS %45, yüksek PNI grubunda ise %53 olup düşük PNI'ya sahip hastaların sağkalımı daha kısa olarak saptanmıştır. ($p<0.001$) (132).

He ve arkadaşlarının retrospektif yaptıkları çalışmada 310 DBBNHL hastasında ortalama yaş 59'du ve hastaların %52'si erkekti. 140 hasta (%45) 60 yaşın üzerindeydi, 154 hasta (%50) ileri evre III-IV'teydi ve 182 hasta (%59) germinal merkez B hücreli dışı alt tipte sınıflandırılmıştı. Bu çalışmada medyan PNI 45.90 olup düşük PNI sahip grupta PFS ve OS'nin daha düşük saptandığı ve Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı (NCCN)-IPI'ye benzer şekilde PNI'nın prognozu öngördüğü gösterilmiştir (133).

Shen ve arkadaşlarının 990 hastalık 5 merkezden hastanın bulunduğu DBBNHL tanısı olan hastalarda yaş, IPS skoru, PNI skoru ve merkezi sinir sistemi tutulumunun bağımsız risk faktörleri olduğu gösterildi. Düşük PNI (<44) grupta OS 34 ay, yüksek PNI skorlu grupta ($n=462$) OS 64 ay olduğu görülmüş (134).

Ma ve arkadaşları CD 5 pozitif DBBNHL tanılı 207 hasta incelenmiş medyan yaş 61 olan hastaların 5 yıllık OS %47.5 olup 49.7 cut-of değerine göre PNI gruplara ayrılmıştır. Multivariate analiz ile PNI, yaş, ECOG performans durumu, serum albümin seviyesinin bağımsız prognostik faktör olduğu ve PNI'nın prognostik ön gördürücü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (135). Yine literatürde PNI durumunun malnütrisyonu olan DBBNHL hastalarında kötü sağkalımı predikte ettiği gösterilmiştir.

PNI'nın DBBNHL hastalarının prognozunu bağımsız olarak tahmin eden bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği literatürde pek çok çalışmada daha irdelenmiştir (136–139).

Literatür incelendiğinde Foliküler lenfoma tanılı hastalarda Çin'de yapılan bir çalışmada 176 hasta tanı anındaki sonuçları ile değerlendirilmiş. 44.3 cut-of değerine göre iki gruba ayrılmış. Düşük PNI grubunda olan hastalarda daha kısa toplam sağkalım, yüksek ölüm riski ve daha yüksek POD 24 oranı ile tedavi yanıtı sonrası 24 ayda daha çok nüks geliştiği görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında yeni tanı foliküler

lenfoma tanısı olan hastalarda düşük PNI değerlerinin kötü prognozu ön gördürücü bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (140). Yine 209 foliküler lenfomanın incelendiği başka bir çalışmada ise, nütrisyon ve inflamasyon bazlı Glasgow prognostik skor, CRP, CRP/albumin oranı, nötrofil/lenfosit oranı, PNI'nın sağkalıma etkisi araştırılmış. PNI 50 altı ve üstüne göre gruplandırılmış. Univariate analizde PNIxOS ile istatistiksel anlamı varken multivariate analizde saptanamamış ($p<0.0001$, $p=0.075$) (141).

Mozas ve arkadaşları 351 Foliküler lenfomalı hastada PNI'nın prognostik önemini incelemiş, PNI 45 cut-off değerine göre düşük skorlu hastalarda 10 yıllık OS %54 olup daha düşüktü ($p=0.0001$). Ayrıca düşük PNI'lı 60 yaş üstü hastalarda daha kısa PFS mevcuttu ($p=.006$) (142). 88 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada da PNI değeri yüksek (>45) hastalarda primer tedavi sonrasında tam yanıt (CR) oranı, OS ve PFS süreleri daha yüksekti (143).

NHL tanılı hastalarda PNI önemine yönelik literatürde pek çok veriye rastlanmış ancak HL tanısı olan hasta grubunda ise verilere oldukça az rastlanmaktadır. Bu hasta grubunda sadece 2 çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Mirili ve arkadaşlarının 122 Klasik Hodgkin Lenfoma hastasında PNI, Nötrofil lenfosit Oranı, Sistemik inflamasyon indeksi(SII) ve beta-2 mikroglobulin değerlerinin prognostik önemini inceledikleri çalışmadır. Çalışmada PNI'nın prognostik önemi gösterilememiş ancak, SII'nın toplam sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı öngörmede prognostik önemi olduğu vurgulanmıştır (144).

Diğer çalışma ise Türkiye'den olup, çalışmanın amacı, uluslararası prognostik skora sistemlerinin gücünü belirlemek ve vakalarda prognostik gösterge olarak lökosit lenfosit oranı (LLR) ve PNI faktörlerinin prognoza etkisini değerlendirmektir. Çalışmanın sonucunda, PNI <45.2 olan grupta daha düşük OS verisine ulaşıldı (145). Çalışmamızda, daha çok NHL hasta grubunda araştırılan PNI' nin HL hasta grubunda prognostik önemini araştırmak istedik. 95 HL tanısı olan hastamızın PNI Skorları ROC curve analizi ile optimal cut-off değeri olan 45.27'e göre gruplandırılmıştı. Düşük PNI skoruna sahip 31 hastanın 13'ü kaybedilmiş, PNI skoru yüksek olan 64 hastadan ise 4'ü kaybedilmişti. Düşük PNI skorlu grupta OS 60 ay (45-74 ay), yüksek PNI skoru olanların ise OS 115 ay (108-122 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde düşük PNI skoruna sahip olanlarda sağkalım daha kısıydı ($p=0.0001$). PFS açısından incelendiğinde de düşük PNI Skorlu grupta PFS 56 ay

(40-73 ay), Yüksek PNI grubunda 114 ay (107-121 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde düşük PNI skoruna sahip olanlarda PFS daha kısa bulundu ($p=0.0001$). Düşük PNI skoruna sahip hasta grubunda daha düşük Hb değerleri ve lenfopeni izlenmekteydi. Bu gruptaki hastaların daha çok erkek cinsiyette olduğu, LDH, Sedim değerlerinin daha yüksek, B semptom varlığının daha fazla olduğu bulundu. Yine düşük PNI grubundaki hastalar istatistiksel anlamlı şekilde daha çok ileri evre olup, yüksek IPS skoruna sahipti. Ayrıca PNI ve IPS skorlarının multivariete analiz ile de istatistiksel anlamlı şekilde sağkalımlar için prediktör oldukları görüldü.

Biz çalışmamızda, rutin pratiğimizde tanı sırasında sıkça baktığımız lenfosit ve albümin değerlerinden kolayca elde edilebilen PNI'nın pratik kullanılabilir, kolay hesaplanabilir ve IPS kadar prognozu öngörebilir yeni bir biyomarker olabileceğini gösterdik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PNI skoru albümin, lenfosit sayısı kullanılarak kolayca hesaplanabilen, hastaların beslenme durumunu gösteren basit bir skarlama sistemidir. Diğer malignitelerde olduğu gibi hematolojik malignitelerde de tedavi öncesi nütisyonel durum tedavi yanıtlarını ve tedavi ilişkili komplikasyonları etkileyebilmektedir. Bu nedenle tedavi stratejilerinin belirlenebilmesinde de hastalarımızın tanı anındaki evresi ve nütisyon durumu önem taşımaktadır. PNI skoru hastalarımızın hem beslenme durumu hem de inflamasyon durumu ile ilgili bilgi vermektedir. Literatür verileri ışığında çalışmamızda da HL hastalarında PNI skorunun prognostik önemi gösterilmiş olup düşük PNI skoruna sahip olan hastaların sağkalımlarının daha kısa olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, PNI skorunun rutin pratik kullanımı için daha geniş katılımlı, prospektif planlanacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/112/12/4384/1482660/zh802408004384.pdf>
2. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin Lymphoma Across the Age Spectrum: Epidemiology, Therapy, and Late Effects. Vol. 20, Seminars in Radiation Oncology. 2010. p. 30–44.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424.
4. Lyapichev KA, James You M. Unusual presentation of classic Hodgkin lymphoma. Vol. 133, Blood. American Society of Hematology; 2019. p. 502.
5. Angel Justiz Vaillant AA, Stang Affiliations CM. Lymphoproliferative Disorders Continuing Education Activity. 2024.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Vol. 36, Leukemia. Springer Nature; 2022. p. 1720–48.
7. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. Vol. 85, Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2013. p. 216–37.
8. Makita S, Maruyama D, Maeshima AM, Taniguchi H, Yuda S, Toyoda K, et al. A comparison of clinical staging using the Lugano versus Ann Arbor classifications in Japanese patients with Hodgkin lymphoma. Asia Pac J Clin Oncol. 2020 Jun 1;16(3):108–14.
9. Gisselbrecht C, Mounier N, André M, Casanovas O, Reman O, Sebban C, et al. How to define intermediate stage in Hodgkin's lymphoma? Eur J Haematol Suppl [Internet]. 2005 [cited 2024 Oct 8];75(66):111–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16007878/>

10. Engert A, Younes A, editors. Hodgkin Lymphoma [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. (Hematologic Malignancies). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-32482-7>
11. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital Malnutrition: Prevalence, Identification and Impact on Patients and the Healthcare System. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2011 [cited 2024 Nov 5];8(2):514. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3084475/>
12. Yan D, Shen Z, Zhang S, Hu L, Sun Q, Xu K, et al. Prognostic values of geriatric nutritional risk index (GNRI) and prognostic nutritional index (PNI) in elderly patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Cancer* [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 5];12(23):7010. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8558670/>
13. Onodera T, Goseki N, Kōsaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;
14. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 140, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2014. p. 1537–49.
15. Yan L, Nakamura T, Casadei-Gardini A, Bruixola G, Huang YL, Hu ZD. Long-term and short-term prognostic value of the prognostic nutritional index in cancer: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021 Nov;9(21):1630–1630.
16. Hodgkin BD, R Lee BD. ON SOME MORBID APPEARANCES OF THE ABSORBENT GLANDS AND SPLEEN.
17. Rouillet MR, Bagg A. Recent insights into the biology of Hodgkin lymphoma: unraveling the mysteries of the Reed-Sternberg cell. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Sep 2];7(6):805–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18020910/>
18. Stone MJ, Sammons CA. Samuel Wilks: the “grand old man” of British medicine.

19. Lakhtakia R BI, Banerjee D. Recent insights into the biology of Hodgkin's lymphoma. In: Sultan Qaboos University Med J, May 2015, Vol 15, Iss 2, pp e202–206. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 202–6.
20. Berard CW. . The cell of origin of Hodgkin's disease.
21. Mancao C, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A is a B-cell receptor mimic and essential for B-cell survival. *Blood* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2024 Sep 18];110(10):3715–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17682125/>
22. Rickinson AB. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 18];26:99–115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751797/>
23. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Oct 2 [cited 2024 Sep 18];349(14):1324–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523140/>
24. Jarrett RF. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2003 [cited 2024 Sep 18];44 Suppl 3(SUPPL. 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15202522/>
25. Dolcetti R, Boiocchi A, Gloghini A, Carbone A. Pathogenetic and histogenetic features of HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* [Internet]. 2001 [cited 2024 Sep 18];37(10):1276–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11423259/>
26. Pantanowitz L, Carbone A, Dolcetti R. Microenvironment and HIV-related lymphomagenesis. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Sep 18];34:52–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26118690/>
27. Hjalgrim H, Engels EA. Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence. *J Intern Med* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Sep 18];264(6):537–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19017178/>

28. Wells MJ, Jacobson S, Levine PH. An evaluation of HHV-6 as an etiologic agent in Hodgkin lymphoma and brain cancer using IARC criteria for oncogenicity. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2019 Nov 5 [cited 2024 Sep 25];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709003/>
29. Siddon A, Lozovatsky L, Mohamed A, Hudnall SD. Human herpesvirus 6 positive Reed-Sternberg cells in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 Sep 25];158(5):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22757777/>
30. Lacroix A, Collot-Teixeira S, Mardivirin L, Jaccard A, Petit B, Piguet C, et al. Involvement of human herpesvirus-6 variant B in classic Hodgkin's lymphoma via DR7 oncoprotein. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2024 Sep 25];16(19):4711–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20858841/>
31. Levine PH, Ebbesen P, Ablashi D V., Carl Saxinger W, Nordentoft A, Connelly RR. Antibodies to human herpes virus-6 and clinical course in patients with Hodgkin's disease. *Int J Cancer* [Internet]. 1992 [cited 2024 Sep 25];51(1):53–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1314231/>
32. Kashanchi F, Araujo J, Doniger J, Muralidhar S, Hoch R, Khleif S, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) ORF-1 transactivating gene exhibits malignant transforming activity and its protein binds to p53. *Oncogene* [Internet]. 1997 [cited 2024 Sep 25];14(3):359–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9018122/>
33. Armstrong AA, Shield L, Gallagher A, Jarrett RF. Lack of involvement of known oncogenic DNA viruses in Epstein-Barr virus-negative Hodgkin's disease. *Br J Cancer* [Internet]. 1998 [cited 2024 Sep 25];77(7):1045–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9569037/>
34. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006 Sep 20 [cited 2024 Sep 18];98(18):1321–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985251/>

35. Hemminki K, Liu X, Ji J, Försti A. Origin of B-Cell Neoplasms in Autoimmune Disease. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Sep 18];11(6). Available from: [/pmc/articles/PMC4927111/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26711111/)
36. Hemminki K, Försti A, Sundquist K, Sundquist J, Li X. Familial associations of lymphoma and myeloma with autoimmune diseases. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 25];7(1):e515. Available from: [/pmc/articles/PMC5301032/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501032/)
37. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Sep 25];52(1):91–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes350>
38. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Møller H, et al. Familial Aggregation of Hodgkin Lymphoma and Related Tumors. [cited 2024 Sep 25]; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20189>
39. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2024 Sep 25];146(1):91–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2009.07721.x>
40. Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012 Dec 15 [cited 2024 Sep 25];176(12):1147–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23171883/>
41. Friedman DL, Kadan-Lottick NS, Whitton J, Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al. Increased risk of cancer among siblings of long-term childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2005 Aug [cited 2024 Sep 25];14(8):1922–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103438/>

42. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, Olsen JH, Tryggvadottir L, Sundquist K, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood* [Internet]. 2015 Oct 22 [cited 2024 Sep 25];126(17):1990–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311361/>
43. Sud A, Hemminki K, Houlston RS. Candidate gene association studies and risk of Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Sep 25];35(1):34–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053036/>
44. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019 Jan [cited 2024 Sep 25];69(1):7–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/>
45. Correa P, O’Conor GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin’s disease. *Int J Cancer* [Internet]. 1971 [cited 2024 Sep 25];8(2):192–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5133848/>
46. Ferreira JM de O, Klumb CE, Reis R de S, Santos M de O, Oliveira JFP, de Camargo B, et al. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: first report from Brazil. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 Sep 25];36(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552334/>
47. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2024 Sep 25];108(12):3786–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16917006/>
48. Benharroch D, Levy A, Gopas J, Sacks M. Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma-a neglected entity? *Virchows Arch* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Sep 25];453(6):611–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18958495/>
49. Rafiq M, Hayward A, Warren-Gash C, Denaxas S, Gonzalez-Izquierdo A, Lyrtzopoulos G, et al. Socioeconomic deprivation and regional variation in

Hodgkin's lymphoma incidence in the UK: A population-based cohort study of 10 million individuals. *BMJ Open*. 2019;9(9).

50. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma - Molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncology* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2024 Sep 25];5(1):11–8. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204503013196/fulltext>
51. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2021 35:4 [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2024 Sep 25];35(4):968–81. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01204-6>
52. Poppema S, Lymphoma H. Immunobiology and Pathophysiology of Hodgkin Lymphomas. *Hematology* [Internet]. 2005 Dec 9 [cited 2024 Sep 25];2005(1):231–8. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2005/1/231/645075/231.pdf>
53. Foss HD, Reusch R, Demel G, Lenz G, Anagnostopoulos I, Hummel M, et al. Frequent Expression of the B-Cell–Specific Activator Protein in Reed-Sternberg Cells of Classical Hodgkin's Disease Provides Further Evidence for Its B-Cell Origin. *Blood* [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2024 Sep 25];94(9):3108–13. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V94.9.3108>
54. Rengstl B, Newrzela S, Heinrich T, Weiser C, Thalheimer FB, Schmid F, et al. Incomplete cytokinesis and re-fusion of small mononucleated Hodgkin cells lead to giant multinucleated Reed-Sternberg cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2024 Sep 25];110(51):20729–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24302766/>
55. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol 10, Page 1125 [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2024 Sep 25];10(5):1125. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/5/1125/htm>
56. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Sep

- 25];68(2):116–32. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21438>
57. Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L, Picado AL, Smir BN, Childs C, et al. Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood* [Internet]. 1994 Mar 15 [cited 2024 Sep 25];83(6):1595–602. Available from:
<https://dx.doi.org/10.1182/blood.V83.6.1595.1595>
58. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Balleisen L, Majunke P, Heil G, et al. Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma: Clinical Presentation and Treatment Outcome in 100 Patients Treated Within German Hodgkin's Study Group Trials. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 [cited 2024 Sep 25];23(24):5739–45. Available from:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.17.970>
59. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, Oberaigner W, et al. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S. *Cancer* [Internet]. 2006 Jul 15 [cited 2024 Sep 25];107(2):352–60. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21995>
60. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nature Reviews Cancer* 2009 9:1 [Internet]. 2008 Dec 11 [cited 2024 Sep 25];9(1):15–27. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc2542>
61. Burns BF, Colby T V., Dorfman RF. Differential diagnostic features of nodular L & H Hodgkin's disease, including progressive transformation of germinal centers. *American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 1984 [cited 2024 Sep 25];8(4):253–61. Available from:
<https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/differential-diagnostic-features-of-nodular-l-and-h-hodgkins-dise>
62. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Crema A, Ricevuti G, Federico M, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1985;56(12):2874–80.

63. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2020. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020 Jun 1;18(6):755–81.
64. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Armand P, et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Sep 26];16(3):245–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523663/>
65. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018 Oct 1;29:iv19–29.
66. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Nov 6];35(16):1786–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291393/>
67. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin’s disease. N Engl J Med [Internet]. 2007 Nov 8 [cited 2024 Nov 6];357(19):1916–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17989384/>
68. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin’s lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2012 Mar 20 [cited 2024 Nov 6];30(9):907–13. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.5807>
69. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin’s Lymphoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2016 Jun 23 [cited 2024 Nov 6];374(25):2419–29. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1510093>

70. Press OW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jun 10 [cited 2024 Nov 6];34(17):2020–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069074/>
71. Oll BB, Goergen H, Behringer K, Bröckelmann PJ, Bröckelmann B, Hitz F, et al. Brief Report CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* [Internet]. 2016;127(HD13):2189–92. Available from: www.clinicaltrials.gov and www.isrctn.com as #NCT00265018
72. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2002 Jun 15 [cited 2024 Nov 6];359(9323):2065–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12086759/>
73. Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marçais A, et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica* [Internet]. 2016 Mar 31 [cited 2024 Nov 6];101(4):474. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5004408/>
74. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2012 Feb 16 [cited 2024 Nov 6];119(7):1665–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184409/>
75. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, Von Tresckow B, Böll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-

- Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 7];33(26):2857–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240235/>
76. Nogová L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jan 20 [cited 2024 Nov 7];26(3):434–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086799/>
77. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2017 Jul 27 [cited 2024 Nov 7];130(4):472–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522441/>
78. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Feb 10 [cited 2024 Nov 7];28(5):793–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.24.9516>
79. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2024 Nov 7];111(1):109–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938252/>
80. Eichenauer DA, Goergen H, Plütschow A, Wongso D, Behringer K, Kreissl S, et al. Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: results of a phase II study from the German Hodgkin study group. *Leukemia* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Nov 7];30(6):1425–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26585412/>
81. Eichenauer DA, Plütschow A, Schröder L, Fuchs M, Böll B, Von Tresckow B, et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood*

[Internet]. 2018 Oct 4 [cited 2024 Nov 7];132(14):1519–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30064977/>

82. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Vol. 44, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 97–110.
83. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Mäkinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High familial risk in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2024 Nov 17];31(7):938–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23284040/>
84. Clarke CA, Glaser SL, Keegan THM, Stroup A. Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2005 Jun [cited 2024 Nov 17];14(6):1441–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15941953/>
85. Pahwa P, Karunanayake CP, Spinelli JJ, Dosman JA, McDuffie HH. Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian population. *BMC Cancer*. 2009 May 11;9.
86. Altıntaş A, Çil T, Ali KAPLAN M, Atay Ae, Işıkdoğan A, Büyükbayram H, et al. Hodgkin Lenfoma Olgular›m›z: Klinik ve Patolojik Değerlendirme. *Cilt*.
87. Nakatsuka SI, Aozasa K. Epidemiology and pathologic features of Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Nov 17];83(5):391–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16787868/>
88. Ansell SM, Armitage JO. Management of Hodgkin lymphoma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2006 [cited 2024 Nov 17];81(3):419–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16529147/>
89. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2000 Aug 15;96(4):1280–6.
90. Şeker M, Meng A, Bilici A, Ustaalioğlu BB, Kefeli U, Özşeker NI, et al. Evaluation of Hodgkin lymphoma cases and determination of prognostic

factors. Vol. 26, Turk Onkoloji Dergisi. Istanbul Tip Fakultesi; 2011. p. 108–14.

91. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Aug 12 [cited 2024 Nov 17];363(7):640–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818855/>
92. Devita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 1970 [cited 2024 Nov 17];73(6):881–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5525541/>
93. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 gruppo italiano Per lo studio dei linfomi trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Feb 10 [cited 2024 Nov 17];27(5):805–11. Available from: https://www.researchgate.net/publication/23759849_ABVD_compared_with_BEACOPP_compared_with_CEC_for_the_initial_treatment_of_patients_with_advanced_Hodgkin's_lymphoma_results_from_the_HD2000_Gruppo_Italiano_per_lo_Studio_dei_Linfomi_Trial
94. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. 2011; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/117/16/4208/1336268/zh801611004208.pdf>
95. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Nov 17];171(4):530–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343802/>
96. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality of Patients Treated for Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*

- [Internet]. 2003 Sep 15 [cited 2024 Nov 17];21(18):3431–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.07.131>
97. Flowers CR, Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N. Incidence Patterns and Outcomes for Hodgkin Lymphoma Patients in the United States. *Adv Hematol* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2024 Nov 17];2011(1):725219. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2011/725219>
 98. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CCG, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(9):1337–43.
 99. Horning JH., Beutler E LMCBKTSU. Hodgkin Lymphoma. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6th ed. 2001. p. 1215–35.
 100. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2003 [cited 2024 Nov 17];225–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633784/>
 101. Şeker M, Meng A, Bilici A, Ustaalioğlu BB, Kefeli U, Özşeker NI, et al. Evaluation of Hodgkin lymphoma cases and determination of prognostic factors. Vol. 26, *Türk Onkoloji Dergisi*. Istanbul Tıp Fakültesi; 2011. p. 108–14.
 102. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2024 Nov 17];114(5):361–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1992877/>
 103. Tubiana M, Henry- Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, Somers R, et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer*. 1984;54(5):885–94.

104. Mauch P, Somers R. Controversies in the use of diagnostic staging laparotomy and splenectomy in the management of Hodgkin's disease. *Annals of Oncology*. 1992;3(SUPPL. 4).
105. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;
106. Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V. Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. In: *Annals of Oncology*. 1996.
107. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster J, Lukens j, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. 1999. p. 2538–71.
108. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 May 10 [cited 2024 Nov 17];29(14):1812–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483001/>
109. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* [Internet]. 2001 Feb 17 [cited 2024 Nov 17];357(9255):539–45. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673600040460/fulltext>
110. Jee SH, Shen SC, Chiu HC, Tsai WL, Kuo ML. Overexpression of interleukin-6 in human basal cell carcinoma cell lines increases anti-apoptotic activity and tumorigenic potency. *Oncogene* [Internet]. 2001 Jan 11 [cited 2024 Nov 17];20(2):198–208. Available from: <https://eurekamag.com/research/072/265/072265620.php>
111. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009 Jul 1;69(13):5383–91.
112. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer*. 1998;

113. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* [Internet]. 1980 [cited 2024 Nov 5];139(1):160–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7350839/>
114. Sugawara K, Aikou S, Yajima S, Uemura Y, Okumura Y, Nishida M, et al. Pre- and post-operative low prognostic nutritional index influences survival in older patients with gastric carcinoma. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Nov 18];11(6):989–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146093/>
115. Suzuki S, Kanaji S, Yamamoto M, Oshikiri T, Nakamura T, Kakeji Y. Controlling Nutritional Status (CONUT) Score Predicts Outcomes of Curative Resection for Gastric Cancer in the Elderly. *World J Surg* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Nov 18];43(4):1076–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569221/>
116. Toya Y, Endo M, Akasaka R, Morishita T, Yanai S, Nakamura S, et al. Prognostic nutritional index is an independent prognostic factor for older patients aged ≥ 85 years treated by gastric endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Nov 18];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425758/>
117. Kishida Y, Takizawa K, Kakushima N, Kawata N, Yoshida M, Yabuuchi Y, et al. Endoscopic submucosal dissection versus surgery in elderly patients with early gastric cancer of relative indication for endoscopic resection. *Dig Endosc* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Nov 18];34(3):497–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379850/>
118. Ma C, Yu R, Li J, Guo J, Xu J, Wang X, et al. Preoperative prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index predict survival outcomes in osteosarcoma: A comparison between young and elderly patients. *J Surg Oncol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Nov 18];125(4):754–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811745/>
119. Fan L, Wang X, Chi C, Wang Y, Cai W, Shao X, et al. Prognostic nutritional index predicts initial response to treatment and prognosis in metastatic

castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. *Prostate*. 2017;

120. Li D, Yuan X, Liu J, Li C, Li W. Prognostic value of prognostic nutritional index in lung cancer: A meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;
121. Li B, Lu Z, Wang S, Hou J, Xia G, Li H, et al. Pretreatment elevated prognostic nutritional index predicts a favorable prognosis in patients with prostate cancer. *BMC Cancer*. 2020;
122. Hao J, Chen C, Wan F, Zhu Y, Jin H, Zhou J, et al. Prognostic value of pre-treatment prognostic nutritional index in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2020.
123. Man Z, Pang Q, Zhou L, Wang Y, Hu X, Yang S, et al. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *HPB*. 2018.
124. Li S, Tian G, Chen Z, Zhuang Y, Li G. Prognostic Role of the Prognostic Nutritional Index in Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2019;
125. Chen KL, Liu YH, Li WY, Chen J, Gu YK, Geng QR, et al. The prognostic nutritional index predicts survival for patients with extranodal natural Killer/T cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol*. 2015;
126. Shen Z, Zhang S, Chen X, Zhang Q, Jiao Y, Shi Y, et al. Prognostic value of prognostic nutritional index on extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients: A multicenter propensity score matched analysis of 1022 cases in Huaihai Lymphoma Working Group. *Hematol Oncol*. 2023;
127. Li N, Jiang M, Wu W chun, Zou L qun. The value of prognostic nutritional index in nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2022;
128. Yao N, Hou Q, Zhang S, Xiao H, Liang Y, Xu X, et al. Prognostic Nutritional Index, Another Prognostic Factor for Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma, Nasal Type. *Front Oncol*. 2020;
129. Liu X, Duan Y, Wang Y, Zhang X, Lv H, Li Q, et al. Predictive value of prognostic nutritional index as prognostic biomarkers in patients with

lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2024;

130. Zhou Q, Wei Y, Huang F, Wei X, Wei Q, Hao X, et al. Low prognostic nutritional index predicts poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Int J Hematol*. 2016;
131. Juliette P, Hélène L, Caroline T, Anne-Lise M, Vincent C, Aspasia S, et al. Prognostic relevance of sarcopenia, geriatric, and nutritional assessments in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicentric prospective cohort study. *Ann Hematol*. 2023;
132. Liu T, Ye F, Li Y, Liu A. Comparison and exploration of the prognostic value of the advanced lung cancer inflammation index, prognostic nutritional index, and systemic immune-inflammation index in newly diagnosed diffuse large b-cell lymphoma. *Ann Palliat Med*. 2021;
133. He J, Yin H, Xia Y, Wu JZ, Liang JH, Zhu HY, et al. Prognostic nutritional index, a novel biomarker which predicts worse prognosis in diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res*. 2021;
134. Shen Z, Wang F, He C, Li D, Nie S, Bian Z, et al. The value of prognostic nutritional index (PNI) on newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma patients: A multicenter retrospective study of hhlwg based on propensity score matched analysis. *J Inflamm Res*. 2021;
135. Ma S, Zhang B, Lu T, Li D, Li T, Shen Z, et al. Value of the prognostic nutritional index (PNI) in patients with newly diagnosed, CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter retrospective study of the Huaihai Lymphoma Working Group. *Cancer*. 2022;
136. Aras MR, Yilmaz F, Tiglioglu M, Saglam B, Yuzgenc B, Afacan Ozturk HB, et al. The Prognostic Significance of Prognostic Nutritional Index in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients. *UHOD - Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 2023;33(1):8–13.
137. Yu W, Guo Q, Wang Z, Mao L, Wei J, Jin J, et al. Clinical Significance of Prognostic Nutritional Index for Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Nutr Cancer*. 2019;

138. Cai J, Tian X, Ma S, Zhong L, Li W, Wang L, et al. A nomogram prognostic index for risk-stratification in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a multi-institutional cohort study. *Br J Cancer*. 2021;
139. Go S Il, Park S, Kang MH, Kim HG, Kim HR, Lee GW. Clinical impact of prognostic nutritional index in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2019;
140. Ge J, Lei Y, Wen Q, Zhang Y, Kong X, Wang W, et al. The prognostic nutritional index, an independent predictor of overall survival for newly diagnosed follicular lymphoma in China. *Front Nutr*. 2022;
141. Gebauer N, Mengler B, Kopelke S, Frydrychowicz A, Fürschke A, Hackenbroch C, et al. Prognostic impact of nutritional and inflammation-based risk scores in follicular lymphoma in the era of anti-CD20 targeted treatment strategies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;
142. Mozas P, Rivero A, Rivas-Delgado A, Nadeu F, Giné E, Delgado J, et al. The Prognostic Nutritional Index (PNI) is an independent predictor of overall survival in older patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022;
143. Lee SF, Ng TY, Wong FCS. The Value of Prognostic Nutritional Index in Follicular Lymphoma. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2019;
144. Mirili C, Paydas S, Kapukaya TK, Yllmaz A. Systemic immune-inflammation index predicting survival outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Biomark Med*. 2019;
145. Paydas S, Lacin S, Dogan M, Barista I, Yildiz B, Seydaoglu G, et al. Easier and more explanatory indices by integrating leukocyte lymphocyte ratio (LLR) and prognostic nutritional index (PNI) to IPS systems in cases with classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Res*. 2021;