



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
MİKROÇEVRESİNDEKİ MAKROFAJLARIN
VE MİKROVASKÜLER DENSİTENİN KLİNİK
VERİLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Sevdenur Özüzgün Polat

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
MİKROÇEVRESİNDEKİ MAKROFAJLARIN
VE MİKROVASKÜLER DENSİTENİN KLİNİK
VERİLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Sevdener Özüzgün Polat

Doç. Dr. Aydan Kılıçarslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yol gösterici olan danışman hocam Doç. Dr. Aydan Kılıçarslan'a ve her konuda hoşgörüsünü bizlerden esirgemeyen Eğitim ve İdari Sorumlumuz kıymetli hocam Prof. Dr. Fazlı Erdoğan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini özveriyle aktaran, yetişmemde büyük katkı ve emekleri olan, sabır ve hoşgörü ile beni daima iyi bir hekim olmaya teşvik eden, uzmanlık eğitimimde büyük desteğini gördüğüm başta Prof. Dr. Nesrin Turhan, Prof. Dr. Sezer Kulaçoğlu, Prof. Dr. Aylin Yazgan, Prof. Dr. Yetkin Ağaçkiran ve Prof. Dr. Nuran Süngü olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum sevgili arkadaşlarıma,

Hayatta her zaman yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmem için çok emek veren canım anneme, babama ve biricik kardeşime en içten şekilde teşekkür ederim.

Tezli tezsiz tüm zamanlarda, bazen iki kez bile doğruyu gösteremeyecek kadar ayarsız işleyen saatin durduğu bütün anlarda, yaşamayı öğrenmeye çalışırken, varlığıyla ve zamansız sevgisiyle her daim yanımda hissettiğim biricik eşim Furkan'a sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Sevdener Özduzgün Polat

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA, NOS	3
2.2. ANJİYOGENEZ.....	8
2.3. KRONİK İNFLAMASYONDA MAKROFAJLARIN ROLÜ VE MONONÜKLEER FAGOSİTLERİN MATÜRASYONU	11
2.4. TÜMÖR İLE İLİŞKİLİ MAKROFAJLAR	12
2.5. ÇALIŞMADA KULLANILAN BELİRTEÇLER	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	16
3.2. DOKU MİKRODİZİLERİ HAZIRLAMA	16
3.3. İMMUNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA YÖNTEMİ	17
3.4. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	18
3.5. SKORLAMA VE EVRELEME	20
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI	21
4. BULGULAR	21
4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	21
4.2. CD68 EKSPRESYON YÜZDESİNİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ.....	23
4.3. CD163 EKSPRESYON YÜZDESİNİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ.....	24
4.4. GERMİNAL MERKEZ B-HÜCRE BENZERİ VE AKTİVE B-HÜCRE BENZERİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA CD68 VE CD163 EKSPRESYON YÜZDELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	25
4.5. CD68/CD163 ORANININ DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ.....	26
4.6. MİKROVASKÜLER DANSİTENİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ.....	27
4.7. CD68 VE CD163 İLİŞKİSİ	27
4.8. MİKROVASKÜLER DANSİTENİN CD68, CD163 EKSPRESYON YÜZDELERİ VE CD68/CD163 ORANI İLE İLİŞKİSİ	28
4.9. RELAPS GELİŞEN VE GELİŞMEYEN OLGULARDAKİ CD68, CD163 EKSPRESYON YÜZDELERİ VE MİKROVASKÜLER DANSİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	28
4.10. OLGULARIN GENEL SAĞKALIMI VE GENEL SAĞKALIMIN CD68, CD163 EKSPRESYON YÜZDESİ, MİKROVASKÜLER DANSİTE İLE İLİŞKİSİ	29
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	38
KAYNAKÇA.....	40
EKLER.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	57

KISALTMALAR

ABC: Aktive B-hücre benzeri

Ark: arkadaşları

CSF: Koloni uyarıcı faktör

DBBHL, NOS: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, not otherwise specified

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESM: Ekstrasellüler matriks

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GCB: Germinal merkez B-hücresi benzeri

GEP: Gen ekspresyon profili

HIF: Hipoksi ile indüklenen faktör

IFN: İnterferon

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL: İnterlökin

IPI: Uluslararası Prognostik İndeks

MCP: Monosit kemotaktik protein

MMP: Matriks metalloproteinaz

NO: Nitrik oksit

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

R-CHOP: Rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon

TAM: Tümör ilişkisi makrofajlar

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

Treg: Regülatör T hücreler

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü 5. edisyon hematolenfoid tümörler kalsifikasyonuna göre büyük B-hücreli lenfoma sınıflandırılması	3
Tablo 2: Ann Arbor evrelemesi	7
Tablo 3: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skoru	7
Tablo 4: ECOG performans durumu skalası	8
Tablo 5: Lenfoma mikroçevresinin komponentleri	13
Tablo 6: Olguların tanımlayıcı özellikleri.....	23
Tablo 7: CD68 ekspresyon yüzdesi ortalamasının diğer parametreler ile ilişkisi	23
Tablo 8: CD163 ekspresyon yüzdesi ortalamasının diğer parametreler ile ilişkisi	24
Tablo 9: Germinal merkez B-hücre benzeri ve aktive B-hücre benzeri diffüz büyük B-hücreli lenfomaların CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdelerinin ortalaması ile ilişkisi..	25
Tablo 10: CD68/CD163 oranının ortalamasının diğer parametreler ile ilişkisi	26
Tablo 11: Mikrovasküler dansite ortalamasının diğer parametreler ile ilişkisi	27
Tablo 12: Genel sağkalım ile CD68, CD163 ekspresyon yüzdelerinin ortalaması ve mikrovasküler dansite ortalamasının ilişkisi	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Diffüz büyük B-hücreli lenfomalarda Hans Algoritmasına göre alt tipler.....	6
Şekil 2: Tümörde anjiyogenez basamakları	9
Şekil 3: Normal anjiyogenez ve tümör vaskülarizasyonu	10
Şekil 4: Proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler	11
Şekil 5: Mononükleer fagositlerin matürasyonu	12
Şekil 6: Klasik ve alternatif makrofaj aktivasyonu.....	14
Şekil 7: M2 makrofajların anjiyogenezdeki rolü	14
Şekil 8: Hazırlanan parafin blok örnekleri.	17
Şekil 9: Mikrovasküler dansiteyi belirlemek için kullanılan CD31 ekspresyon değerlendirme örneği	18
Şekil 10: M1 ve M2 tümör ilişkili makrofajları belirlemek için kullanılan CD68 ekspresyon değerlendirme örneği	19
Şekil 11: M2 tümör ilişkili makrofajları belirlemek için kullanılan CD163 ekspresyon değerlendirme örneği	20
Şekil 12: Olguların yaşa göre dağılımı	21
Şekil 13: Olguların ektranodal ve nodal lokalizasyona göre dağılımı	22
Şekil 14: Ektranodal olguların primer lokalizasyonlarının dağılımı.....	22
Şekil 15: IPI skoruna göre CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	25
Şekil 16: Germinal merkez B-hücre benzeri ve aktive B-hücre benzeri diffüz büyük B-hücreli lenfoma olgularında CD68 ve CD163 ekspresyon yüzde ortalamalarının karşılaştırılması.....	26
Şekil 17: CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdeleri arasındaki ilişki.....	28
Şekil 18: Relaps gelişen ve gelişmeyen olgulardaki CD68, CD163 ekspresyon yüzdesinin ve mikrovasküler dansitenin ortalama değerleri	28
Şekil 19: Belirlediğimiz tarihte sağ ve ölü olan olguların sağkalım analizi.....	29

ÖZET

Amaç: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, NOS non-Hodgkin lenfomaların en sık görülen alt tipidir. Hastaların yaklaşık üçte birinin standart tedaviye dirençli veya refrakter olması yeni tedavilere ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. Bu bağlamda çalışmamızda tümörü infiltrate eden makrofaj ve vasküler yapıların analizi ile diffüz büyük B-hücreli lenfoma hastalarının prognozunu tahmin etmeyi ve tümör mikroçevresini hedef alan yeni terapötik stratejilerin belirlenmesine yardımcı olmayı amaçladık.

Gereç Yöntem: Çalışmamızda Ankara Bilkent Şehir Hastanesi patoloji kliniğinin bünyesinde bulunan, 2006-2022 yılları arasında diffüz büyük B-hücreli lenfoma NOS tanısı almış, 122 eksizyonel biyopsi materyali retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Olgular, yaş, cinsiyet, lokalizasyon, ektranodal hastalık, relaps durumu, Ann Arbor evresi ve Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skoru hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla kaydedildi. İmmünohistokimyasal olarak uygulanan CD31 ile mikrovasküler dansite, CD68 ve CD163 ile tümör ile ilişkili makrofajlar değerlendirilerek kaydedildi.

Bulgular: CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdeleri yüksek IPI skoru veya ileri Ann Arbor evresi olan olgularda düşük IPI skoru veya erken Ann Arbor evresi olan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (CD68; $p=0.028$, $p<0.001$, CD163; $p=0.017$, $p=0.002$). Ayrıca ektranodal hastalığı olan olguların CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdeleri ektranodal hastalığı olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (CD68; $p=0.002$, CD163; $p=0.001$). Genel sağkalım ile CD68, CD163 ekspresyon yüzdesi ve mikrovasküler dansite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen CD68, CD163 ekspresyon oranları ve mikrovasküler dansite arttıkça genel sağkalımın azaldığı belirlendi. CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($Rho=0.465$; $p<0.001$). Mikrovasküler dansite ile CD68, CD163 ekspresyon yüzdesi ve CD68/CD163 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bulgularımız, tümör mikroçevresinin elemanlarından olan tümör ile ilişkili makrofaj ve vasküler yapıların diffüz büyük B-hücreli lenfomada prognostik bir faktör olduğu yönündedir. Klasik kemoterapiye eklenecek kombine veya alternatif tedavi stratejileri için tümör mikroçevresinin önemli bir role sahip olduğu ön görülmektedir. Bu sonuçların ve beklentilerin netleşmesi için daha detaylı klinik bilgilere sahip daha geniş olgu serilerinde yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, mikrovasküler dansite, tümör ilişkili makrofajlar

RELATIONSHIP BETWEEN MACROPHAGES AND MICROVASCULAR DENSITY IN THE MICROENVIRONMENT OF DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA AND CLINICAL DATA

ABSTRACT

Aim: Diffuse large B-cell lymphoma, NOS is the most common subtype of non-Hodgkin lymphomas. Approximately one-third of patients are resistant or refractory to standard treatment, highlighting the need for new therapies. In this context, our study aimed to predict the prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients through the analysis of tumor-infiltrating macrophages and vascular structures, as well as to assist in identifying new therapeutic strategies targeting the tumor microenvironment.

Materials and Methods: In our study, we retrospectively evaluated 122 excisional biopsy samples diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma NOS from the archives of the pathology department at Ankara Bilkent City Hospital between 2006 and 2022. Patient data, including age, gender, localization, extranodal disease, relapse status, Ann Arbor stage, and International Prognostic Index (IPI) score, were recorded through the hospital's information management system. Immunohistochemically, microvascular density was assessed using CD31, and tumor-associated macrophages were evaluated with CD68 and CD163.

Results: The expression percentages of CD68 and CD163 were found to be significantly higher in cases with high IPI scores or advanced Ann Arbor stages compared to cases with low IPI scores or early Ann Arbor stages (CD68; $p=0.028$, $p<0.001$, CD163; $p=0.017$, $p=0.002$). Additionally, the expression percentages of CD68 and CD163 in cases with extranodal disease were found to be significantly higher than those without extranodal disease (CD68; $p=0.002$, CD163; $p=0.001$). There was no statistically significant relationship found between overall survival and the percentage of CD68 and CD163 expression, as well as microvascular density ($p>0.05$). Although not statistically significant, it was determined that as the expression rates of CD68 and CD163 and microvascular density increased, overall survival decreased. A statistically significant relationship was observed between the percentage of CD68 and CD163 expression ($Rho=0.465$; $p<0.001$). There was no statistically significant relationship between microvascular density and the expression percentages of CD68, CD163, and the CD68/CD163 ratio ($p>0.05$).

Conclusion: Our findings suggest that tumor-associated macrophages and vascular structures, which are components of the tumor microenvironment, serve as prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma. The tumor microenvironment is expected to have a high potential for combined or alternative therapeutic strategies to be added to classical chemotherapy. Further studies with larger patient cohorts and more detailed clinical data are needed to clarify these results and expectations.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, microvascular density, tumor-associated macrophages

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, NOS (DBBHL, NOS) agresif davranışla karakterize non-Hodgkin lenfomaların en sık görülen alt tipidir. Yetişkin lenfomaların yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Klinik ve biyolojik heterojenite göstermektedir. Standart tedavi olarak rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) gibi antrasiklin bazlı kemoimmünoterapi çoğu durumda tedavi edici olabilmektedir, ancak hastaların %20-40'ında nüks görülür veya tedaviye dirençlidir (1,2). Bu da sağkalım sürelerini önemli ölçüde azaltmaktadır ve bu hastalık zorlu bir terapötik problem olmaya devam etmektedir.

Günümüzde prognoz tahmini için Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) ve versiyonları çoğu merkezde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak hücre kökeni alt tiplendirmesinde kullanılan Gen ekspresyon profili (GEP) ve sekanslamadan da yararlanılmaktadır. IPI ve GEP'in prognostik önemi DBBHL'de belirlenmiş olmasına rağmen IPI skorunun yalnızca klinik parametreleri içermesi ve hastalığın biyolojik heterojenitesini dikkate almaması, GEP analizinin yüksek maliyetli olması ve günlük kullanıma uygun olmaması nedeni ile yeni yöntem arayışı devam etmektedir. Bu bağlamda tümör mikroçevresinin önemli bileşenlerinden olan tümör ile ilişkili makrofajların (TAM) ve mikrovasküler dansitenin (MVD) analizi, DBBHL hastalarında prognoz tahmini için yardımcı olmaktadır.

Tümör mikroçevresinin bileşenleri ve işlevi, hem tümörün hayatta kalması (immün kaçışı) hem de antitümöral savunma için en önemli faktörlerden biridir. Tümör mikroçevresinde hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı etkileyebileceği düşünülen TAM'lar öncü rol oynamaktadır. İmmünofenotiplerine göre M1 ve M2 olmak üzere iki ana alt tipe ayrılmaktadır. M1 TAM'lar tümörlerin büyümesini önlemek, M2 TAM'lar ise tümör progresyonu ile ilişkilendirilmektedir (3). Son yıllarda solid tümörlerde TAM'ların önemi ispatlanmış olsa da (4,5) TAM fonksiyonlarının farklı lenfoma tipleri arasında değişken olduğu düşünülmektedir. TAM'ların DBBHL'de prognostik etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte önemi konusunda henüz fikir birliğine varılamamıştır ve tartışmalı olmaya devam etmektedir.

Tümör dokusunun büyümesi için sadece tümör hücrelerinin proliferasyonu yeterli olmayıp tümöre komşu dokuların da desteğine ihtiyaç vardır. Tümör çevresindeki neoanjiogenez çok önemlidir. Anjiogenez aynı zamanda tümör hücrelerinin damarlara ulaşmasına olanak vererek metastaza da katkıda bulunur. Anjiogenezin çeşitli tümörler için prognostik belirteç olabileceği ileri sürülmektedir.

İmmünoterapi kanser tedavisinde güçlü bir araçtır. Son birkaç yılda immüno-onkolojideki patlama ve birçok immün kontrol noktası tedavisinin düzenleyici kurumlar tarafından onaylanmasıyla birlikte, uygulanan tedavilerin anti-tümör etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için yeni kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple tümör mikroçevresinde bulunan TAM'ları ve anjiyogenezi hedef alan terapötik stratejilerin belirlenmesine önem verilmektedir.

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, sık görülmesine rağmen henüz nüks ve prognoz açısından yüksek riskli olgulara uygulanabilecek tedavi seçeneğinin olmaması ile bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşündük. Çalışmamızın amacı M1, M2 tiplerindeki TAM'lar ile MVD'nin, DBBHL'deki önemini tespit etmek ve bu bulguların klinik sonuçlara yansımalarını göstermektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA, NOS

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, “not otherwise specified” (DBBHL, NOS), diffüz büyüme paternine sahip, orta-büyük B hücrelerinden oluşan bir lenfomadır. Spesifik büyük B hücreli lenfomaların tanı kriterlerini karşılamayan bir antitedir. Morfolojik, fenotipik, genotipik ve klinik açıdan oldukça heterojendir (6).

2.1.1. Dünya Sağlık Örgütü 2022 büyük B-hücreli lenfoma sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Hematolenfoid Tümör sınıflamaları 2008, 2016 ve 2022 yıllarında güncellenmiş olup günümüzde 2022 DSÖ sınıflaması kullanılmaktadır. DSÖ 5. Edisyon (2022) klasifikasyonuna göre büyük B-hücreli lenfoma tipleri tablo 1’de gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü 5. edisyon hematolenfoid tümörler kalsifikasyonuna göre büyük B-hücreli lenfoma sınıflandırılması

<i>DSÖ 2022 Sınıflamasına Göre Büyük B Hücreli Lenfomalar</i>
Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma, NOS
T-Hücreleri/Histiyositten Zengin Büyük B-Hücreli Lenfoma
MYC ve BCL2 Yeniden Düzenlenimi Gösteren Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma/Yüksek Dereceli B-Hücreli Lenfoma
ALK-Pozitif Büyük B-Hücreli Lenfoma
IRF4 Yeniden Düzenlenimi Gösteren Büyük B-Hücreli Lenfoma
11q Aberasyonları Gösteren Yüksek Dereceli B-Hücreli Lenfoma
Lenfomatoid Granülomatozis
EBV-Pozitif Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma
Kronik İnflamasyonla İlişkili Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma
Fibrin İlişkili Büyük B-Hücreli Lenfoma
Sıvı Yüklenmesi İlişkili Büyük B-Hücreli Lenfoma
Plazmablastik Lenfoma
İmmün Ayrıcalıklı Bölgelerin Primer Büyük B-Hücreli Lenfoması
Primer Kutanöz Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma, Bacak Tipi
İntravasküler Büyük B-Hücreli Lenfoma
Primer Mediastinal Büyük B-Hücreli Lenfoma
Mediastinal Gri Zon Lenfoma
Yüksek Dereceli B-Hücreli Lenfoma, NOS

2.1.2. Epidemiyoloji

Yetişkin lenfoma vakalarının %30'unu oluşturur. Dünya çapında her yıl yaklaşık 150.000 yeni vakanın ortaya çıktığı düşünülmektedir (7). ABD'de beyaz nüfusta daha yüksek oranlar göstermektedir (8). Her yaşta teşhis edilebilir ancak yaş ilerledikçe sıklığı artar. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sıktır (9).

2.1.3. Etiyoloji

Vakaların çoğunda etiyoloji bilinmemektedir. Risk faktörleri genetik özellikler, otoimmün hastalıklar, viral, çevresel veya mesleki maruziyeti içerebilir (10). Tipik olarak de novo ortaya çıksa da aynı zamanda kronik lenfositik

lösemi/küçük lenfositik lenfoma (Richter transformasyonu), foliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma gibi altta yatan bilinen veya sessiz B hücreli lenfomanın dönüşümü ile de ortaya çıkabilir. HIV dahil immün yetmezlik/disregülasyon durumlarında da görülebilir (6).

2.1.4. Lokalizasyon

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, NOS çoğunlukla nodal hastalıkla ortaya çıkar. Ancak hemen hemen her bölge tutulabilir. Sık ektranodal bölgeler arasında gastrointestinal sistem, baş, boyun, kemik, karaciğer, böbrek ve adrenal bez bulunur. Böbrek veya adrenal bez tutulumu, merkezi sinir sistemine yayılım ile ilişkilidir. Tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu nadirdir ancak yüksek riskli durumlarda ortaya çıkabilir (6). Tanı sırasında olguların %15-20'sinde kemik iliği tutulumu görülür; uyumlu/konkordans ya da uyumsuz/diskordans tutulum şeklinde izlenebilir (11).

2.1.5. Klinik özellikler

Hastalar genellikle bir veya birden fazla bölgede hızla büyüyen lenf düğümleri veya kitle(ler) ile başvururlar. Bazen asemptomatik de olabilirler, tutulum bölgesine/bölgelerine özgü semptom, bulgular ve/veya B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) sergileyebilirler. Hastaların yaklaşık yarısı erken evre (I/II) hastalıkla başvuruyor; ancak evrelemede PET görüntülemenin kullanılması evre artışına neden olabilir (6).

2.1.6. Patogenez

Oldukça heterojen bir tümördür. Transkripsiyon faktörleri, epigenetik mekanizmalar ve tekrarlayan gen yeniden düzenlenmeleri öneme sahiptir. Tekrarlayan gen yeniden düzenlemeleri de moleküler heterojeniteye katkıda bulunur (6). Daha fazla heterojenitenin ise tüm genom dizilemesinden elde edilen yüksek sayıda kodlamayan mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (12).

2.1.7. Makroskopik görünüm

Tutulan lenf düğümleri büyür ve kesit yüzeyi hilus obliterasyonu ile birlikte homojen, beyazımsı ve etli görünümündedir. Nekroz ya da ekstrakapsüler yayılımı gösteren gri alanlar sıklıkla görülür. Ektranodal bölgelerde, büyük konglomere tümör kitleleri veya birbirinden ayrı çok sayıda nodül oluşturma eğilimindedir. Gastrointestinal sistemde ekzofitik büyüyen veya ülser, solid, kanama ve nekroz alanları içerebilen, bazen transmural büyüyen submukozal kitleler görülür (6).

2.1.8. Morfolojik özellikler

Lenf nodlarının veya ektranodal bölgelerin morfolojik yapısı, orta-büyük boyutlu lenfoid hücreler tarafından kısmen veya tamamen silinmiştir, dağınık paternde veya belli belirsiz nodüller izlenmektedir. Büyük hücre, ya bir makrofaj nükleusu ile aynı boyutta veya daha büyük ya da lenfosit nükleusunun iki katından daha büyük nükleuslu olarak tanımlanır (6). Lenf nodunun parsiyel tutulumu yanı sıra interfoliküler veya nadiren intrasinüzoidal infiltrasyon da görülebilir (13). Mitotik hız genellikle yüksektir, tek hücre apoptozu belirgin olabilir. Bazen küçük büyütmede 'yıldızlı gökyüzü' görünümü veren "tingible body" makrofajlar mevcuttur. Kalın veya ince fibrozis, coğrafi nekroz alanları mevcut olabilir. Değişken sayıda reaktif T lenfositler ve histiyositler, tümör mikroçevresini oluşturur.

2.1.9. Sık görülen morfolojik alt tipler

a) Sentroblastik alt tip

Vakaların yaklaşık %80'ini oluşturan en yaygın alt tiptir. Sentroblastlar, değişken miktarda sitoplazmaya sahip, yuvarlak-oval çekirdekli, ince-veziküler kromatinli, genellikle nükleer membrana bitişik birkaç küçük-orta nükleollü büyük lenfositlerdir. Monomorfik tümörler ağırlıklı olarak (>%90) sentroblastlardan, polimorfik tümörler ise sentroblastlardan, sentrositlerden ve immünoblastlardan oluşur (14).

b) İmmünoblastik alt tip

Tüm vakaların %8-10'unu oluşturur ve lenfoma hücrelerinin en az %90'ının immünoblastlardan oluşması ile tanımlanır. İmmünoblastlar, orta miktarda bazofilik sitoplazmaya, belirgin, merkezi yerleşimli tek nükleolusa sahip büyük lenfositlerdir.

c) Anaplastik alt tip:

Tüm vakaların yaklaşık %3'ünü oluşturur. Tabaka benzeri büyüme ve kısmi/yaygın sinüzoidal tutulum içeren, pleomorfik veya bizar nükleuslara sahip, genellikle bol sitoplazma, büyük-çok büyük hücreler ile karakterizedir. Bu varyant sık *TP53* mutasyonuna sahiptir (15,16).

d) Nadir morfolojik alt tipler:

DBBHL, NOS vakalarının <%1'ini oluşturur ve taşlı yüzük veya iğsi hücreler görülebilir. Psödo-rozet veya psödo-asiner yapılar da nadiren gözlenir.

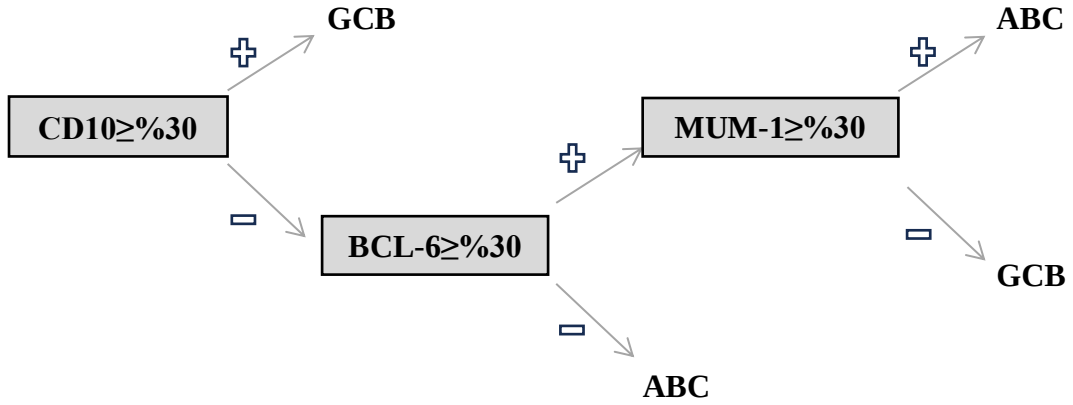
2.1.10. İmmünofenotipik özellikler

Lenfoma hücreleri CD45 ve Pan-B hücresi belirteçlerini (CD19, CD20, CD22, CD79a ve PAX5) eksprese eder, ancak bir veya daha fazla B hücresi belirtecinde kayıp olabilir ve birden fazla B hücresi belirtecinin kullanılması gerekli olabilir. Nadiren anormal CD3 ekspresyonu görülebilir (17). Hafif zincir ekspresyonu vakaların bir kısmında görülebilir, IgM veya IgG ekspresyonu tanımlanabilir. Çoğu olgu BCL2 eksprese eder ve ekspresyonun yoğunluğu değişkendir. MYC proteininin ekspresyonu da oldukça değişkendir. Çoğu çalışmada hücrelerin en az %50'si pozitifse BCL2, %40'ı pozitifse MYC pozitif kabul edilir (18).

Olguların %5-10'unda CD5'i eksprese edebilir. Küçük bir grup, CCND1 translokasyonunun yokluğunda siklin D1 eksprese eder ve çoğu SOX11 negatiftir. Siklin D1, mantle hücreli lenfomaya kıyasla DBBHL'de daha zayıf ve heterojendir (19). Vakaların %14'ünde özellikle de anaplastik varyantta CD30 ekspresyonu görülür (20). Bir çalışmada, vakaların %19'unda %20'den fazla hücrede CD30 ekspresyonu saptandı (21). TdT neredeyse tüm vakalarda negatiftir.

Gen ekspresyon profili (GEP) kullanılarak orijin hücreye göre alt tiplendirme altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, GEP klinik pratiğe uygun değildir, bunun yerine kullanımı kafa karıştırıcı olabilen immünohistokimyasal algoritma geliştirilmiştir. Üç belirteç kullanılan Hans algoritması en popüler algoritmadır (şekil 1). Ancak GEP ile uyumu yalnızca %75-87'dir (22). Hans algoritmasına göre olgular aktive edilmiş B hücresi benzeri (ABC) ve germinal merkez B hücresi benzeri (GCB) olarak kategorize edilir. İmmünohistokimyasal olarak CD10, BCL-6 ve MUM-1 antikorları kullanılır. Bu antikorların her biri, tümör hücrelerinin %30'u veya daha fazlasında pozitifse pozitif kabul edilir. Boyanmanın yoğunluğu ise doku fiksasyonu ve takibindeki değişkenlik nedeniyle

değerlendirmeye dahil edilmemiştir (23). Olguların %21-35'inde CD10, %48-72'sinde BCL6 ve %32-54'ünde MUM1 pozitifdir (24,25).



Şekil 1: Diffüz büyük B-hücreli lenfomalarda Hans Algoritmasına göre alt tipler

Ki-67 proliferasyon indeksi çoğu olguda yüksektir (%80 veya daha fazla). 199 DBBHL olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada %14 gibi düşük proliferasyon indeksi de tanımlanmıştır (26). TP53 ekspresyonu, TP53 mutasyonları için iyi bir belirteç değildir, çünkü TP53 ekspresyonu mutasyon varlığından daha yaygındır (27).

2.1.11. Ayırıcı tanı

Burkitt lenfoma gibi monoton paterne sahip hematolenfoid maligniteler, histiyositik sarkom, myeloid sarkom, Hodgkin lenfoma, metastatik az diferansiye karsinom, melanom gibi non-hematolojik maligniteler ayırıcı tanıda yer alır (6).

2.1.12. Tanısal moleküler patoloji

Nadir durumlarda klonalite analizi ve/veya genetik profil oluşturma yararlı olabilir. Ayrıntılı mutasyon spektrumları şu anda tedavi protokollerini belirlemede çok sınırlı sonuçlara sahip olduğundan rutin uygulamada çok az rolü vardır (6).

2.1.13. Prognoz

a) Klinik özellikler

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma hastalarının bir kısmında standart kemoterapiler ile kür elde edilebilirken bir kısmı ise hastalık nedeni ile ölmektedir. R-CHOP tedavisini takiben 5 yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım sırasıyla %66 ve %78'dir (28). Relaps riski yüksek hasta grubunu belirlemek için skorlar geliştirilmiştir. Bu konuda Ann Arbor evrelemesi ve Uluslararası Prognostik İndeks (IPI skoru) önemli bir yere sahiptir.

Ann Arbor evresinde olgu diyaframın aynı tarafında ya da her 2 tarafında tek/multiple tutulumu veya ekstralatenfatik organ tutulumunun olmasına göre derecelendirilir (tablo 2). Her bir evrede B semptomu eşlik ediyor ise evreye "B", etmiyorsa "A" eklenir. Evre I-II erken, III-IV ise ileri evre olarak gruplandırılır.

IPI skoru yaş, Ann Arbor Evresi, performans durumu (tablo 4), ektranodal tutulum, serum laktat dehidrogenaz düzeyi olmak üzere beş parametreyi içermektedir

ve her parametreye bir puan verilmiştir (tablo 3). IPI risk grupları düşük: 0-1, orta-düşük: 2, orta-yüksek: 3, yüksek: 4-5 şeklinde dörde ayrılmıştır (29). IPI skoru düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek risk grubunda olan olgularda 3 yıllık sağkalım sırasıyla %91, %81, %65 ve %59 olarak bildirilmiştir (30).

Tablo 2: Ann Arbor evrelemesi

EVRE	ÖZELLİKLER
I	Tek bir lenf nodu veya komşu nod grubunun tutulumu
IE	Bir ekstralatenfatik organ
II	Diyaframın bir tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu grubunun tutulumu
IIIE	Evre II'ye ilave bir ekstralatenfatik organ tutulumu
III	Diyaframın her iki tarafındaki lenf nodlarının tutulumu
IIIE	Evre III'e ilave bir ekstralatenfatik organ tutulumu
IIIS	Evre III'e ilave dalak tutulumu
IIISE	Evre III + dalak + ekstralatenfatik organ tutulumu
IV	Bir veya birden fazla ekstralatenfatik organ tutuluma ilave bir veya birden fazla diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu

IPI'nin daha yeni ve revize edilmiş versiyonları, yüksek riskli hasta alt gruplarının tanınma olasılığını artırabilir (7). Revize IPI skorlamasında ise skoru 0 olan hastalar “çok iyi”, 1, 2 olanlar “iyi”, 3-5 olanlar ise “kötü” prognostik grup olarak sınıflandırılır (31). Progresyonsuz sağkalım prognostik grubu çok iyi, iyi ve kötü olan olgularda sırasıyla %94, %80 ve %53 olarak bildirilmiştir (31).

Tablo 3: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skoru

Prognostik Faktörler (her biri 1 puan)	
Yaş	>60
Ann Arbor Evresi	İleri Evre (Evre III-IV Hastalık)
Performans Durumu	ECOG $\geq$ 2
Ekstranodal Tutulum	$\geq$ 2 bölge
Serum LDH Düzeyi	>Normal
Risk Grubu (standart IPI)	
0-1	Düşük Risk
2	Düşük-Orta Risk
3	Orta-Yüksek Risk
4-5	Yüksek Risk
Risk Grubu (Rezive-IPI)	
0	Çok İyi
1-2	İyi
3-4-5	Kötü

LDH: Laktat dehidrogenaz, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tablo 4: ECOG performans durumu skalası

0	Aseptomatik, normal aktivite
1	Semptomatik, ancak hastanın günlük işlerini etkilemiyor
2	Semptomatik, günün %50'sinden azını yatakta geçiriyor, bakımını yapabilir, ancak düzenli bir işte çalışamaz
3	Semptomatik, günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor, bakımını yapamıyor
4	Yatağa bağımlı hasta

Kötü prognozla ilişkili prognostik faktörler arasında tümör kitlesi (kitleler $\geq$ 100 mm), erkek cinsiyet ve konkordans kemik iliği tutulumu yer alır (6).

b) Morfoloji

Birkaç çalışmada immünohistokimyasal ve anaplastik varyantlar düşük sağkalımla ilişkili bulundu (16,32).

c) Orijin Hücre

Klinik kohortların çoğunda standart tedavi yanıtında ABC, GCB'ye göre daha kötü sonuca sahiptir (33).

d) Mikroçevre

Son yıllarda kanser hücrelerindeki genetik değişiklikleri incelemeye yönelik artan ilgiye rağmen, tümör hücrelerinin mikroçevresini oluşturan hücreler ve stromal elemanlarla etkileşimi giderek daha çok kabul edilmektedir (34). Lenfomalar, özellikle de DBBHL son yıllarda araştırılan konulardan biridir. DBBHL'de mikroçevre bileşenlerinin prognostik rolü olduğu düşünülmektedir (34).

2.1.14. Tedavi

Standart immünohistokimyasal yaklaşımı R-CHOP'tur. Son zamanlarda yapılan randomize çalışmalar, R-CHOP'tan daha yoğun rejimlerin bir faydası olup olmadığını araştırmış ancak sağkalım artışı görülmemiştir (35).

2.2. ANJİYOGENEZ

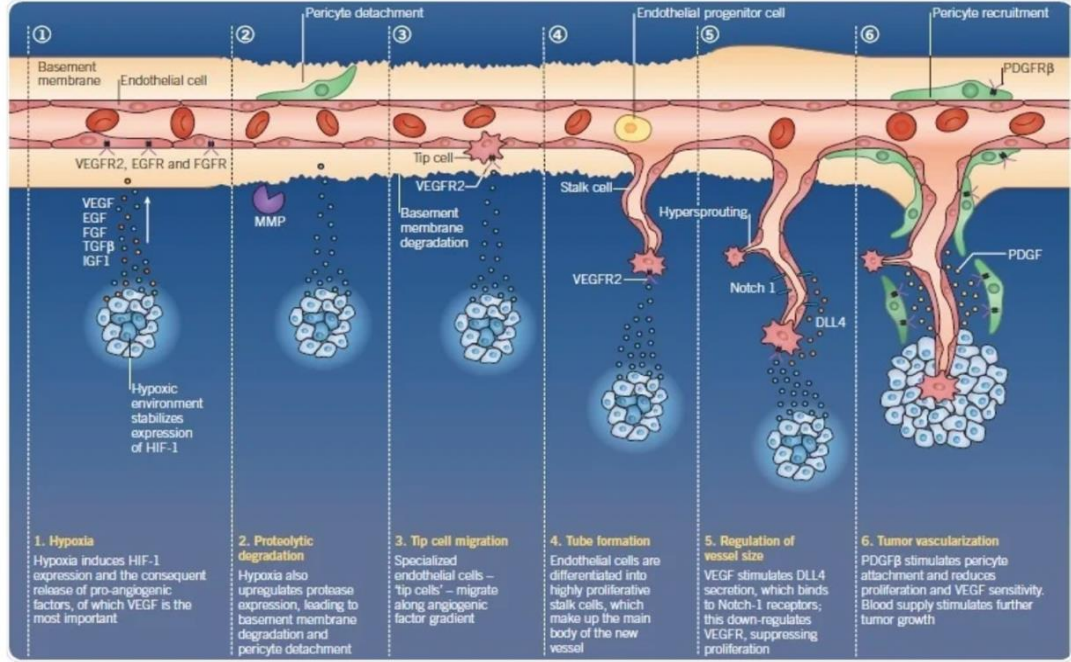
Anjiyogenez, önceden var olan damarlardan yeni damar gelişimi sürecidir. Büyüme ve gelişmenin yanı sıra hasarlı bölgelerin iyileşmesinde, iskemi bölgelerinde kollateral dolaşımın gelişiminde ve tümör boyut artışında kritik öneme sahiptir.

2.2.1. Mevcut damarlardan anjiyogenez

Anjiyogenez kapiller, postkapiller venül ve küçük terminal venüllerden oluşur. Aksine arterler, venler ve arterioller anjiyogenik değildir (36,37). Vasküler sistemde damar duvarında bazal membran tek sıra halinde dizilen endotel hücreleri ile döşelidir. Endotel hücreleri normal şartlarda çoğalmaz. Anjiyogenez mevcut damarlardan yeni damarların filizlenmesini içerir ve aşağıdaki adımlardan oluşur (şekil 2):

1. Nitrik okside (NO) yanıt olarak vazodilatasyon ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) uyarısı ile damarlarda permeabilite artışı
2. Perisitlerin "ablüminal" (lümenden uzak) yüzeyden ayrılması ve damar filizinin oluşabilmesi için metaloproteinazlar ile bazal membranın yıkımı
3. Doku hasarı bölgesi endotel hücrelerinin göçü

4. Göç eden hücrelerin hemen arkasındaki endotel hücrelerinin proliferasyonu
5. Kapiller tüpler şeklinde yeniden biçimlenme
6. Matür damar yapısını oluşturmak ve endotel tüplerini desteklemek üzere periendotelial hücrelerin toplanması (küçük kapillerler için perisitler ve daha büyük damarlar için düz kas hücreleri)
7. Endotel proliferasyonu ile göçünün baskılanması ve bazal membran birikimi



Şekil 2: Tümörde anjiyogenez basamakları- Angiogenesis in Cancer Guide Edition 1, 2024'ten

2.2.2. Anjiyogenezde rol oynayan büyüme faktörleri

VEGF-A genellikle kısaca VEGF olarak adlandırılır, anjiyogenezden sorumlu olan başlıca faktördür. VEGF-B ve plasental büyüme faktörü embriyonik damar gelişiminde rol oynar. VEGF-C ve -D ise hem anjiyogenezi hem de lenfanjiyogenezi uyarır. VEGF, endotelial hücre göçünü, proliferasyonunu (kılcal damar filizlenmesi) ve vasküler lümen oluşumunu sağlayarak anjiyogenezi uyarır. Ayrıca NO üretimini uyarak vasküler dilatasyonu ve vasküler geçirgenliği artırır.

VEGF üretimini uyaran en önemli şey hipoksidir. Hipoksi bu etkisini, bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF-1) aktivasyonunu sağlayan yolaklar aracılığıyla gösterir. Diğer VEGF uyarıcıları platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α)'dır. VEGF'ler tirozin kinaz reseptör ailesine (VEGFR-1, -2 ve -3) bağlanır. VEGFR-2, endotelde çok miktarda eksprese edilir ve anjiyogenez için en önemli reseptördür.

Kanserler büyümeleri ve yayılmaları için anjiyogeneze ihtiyaç duyarlar. Böbrek ve kolon kanseri gibi çeşitli tümörlerin tedavisinde anti-VEGF antikoru onaylanmıştır. Anti-VEGF antikoru birkaç göz hastalığının tedavisinde de kullanılmaktadır.

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler), özellikle FGF-2, endotel hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Hasarlı bölgeye makrofajlar, fibroblastların göçünü sağlar. Yeni oluşan damarların perisitler ve düz kas hücrelerinin toplanması, bağ dokusu birikimi ile stabilize edilmesi gerekmektedir. PDGF düz kas hücrelerini toplar ve TGF- β endotelial proliferasyon ve migrasyonu baskılar, ekstrasellüler matriks (ESM) proteinlerinin üretimini sağlar.

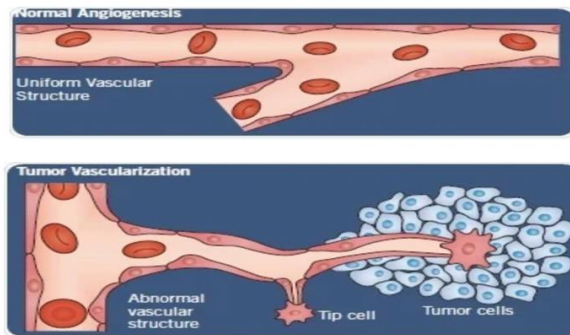
Notch sinyal yolağı yeni damarların filizlenmesi ve dallanmasını düzenler. Böylece oluşan yeni damarların iyileşen dokuya efektif bir şekilde kan desteği sağlayabileceği uygun mesafede olmasını sağlar. ESM'de yer alan enzimler, özellikle de matriks metalloproteinazları (MMPler), "remodelling (yeniden biçimlenme)" için ekstrasellüler matriksi parçalar ve vasküler lümenin genişlemesini sağlar.

2.2.3. Anjiyogenezin sürdürülmesi

Solid bir tümör, tümöröenez için gerekli tüm genetik aberasyonlara sahip olsa da eğer anjiyogenez başlatma kapasitesine sahip değilse 1-2 mm'den daha büyük bir çapa ulaşamaz. Normal dokular gibi tümörler de oksijen ve besinlerin sağlanmasına ve de atıkların uzaklaştırılmasına gerek duyarlar. Oksijenin, besinlerin, atıkların damarlara doğru ve damarlardan difüzyonla transferi için en uzak mesafe, muhtemelen 1-2 mm'dir. Büyüyen kanser neoanjiyogenez uyarır ve bunu yaparken, var olan kapillerlerden yeni damarlar tomurcuklanır.

Neovaskülarizasyonun tümörler üzerine dual (çift) etkisi vardır: perfüzyon, gereksinim duyulan besini ve oksijenin transferini sağlar ve yeni oluşan endotel hücreleri, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGFler) ve PDGF gibi büyüme faktörleri sekresyonu ile komşu tümör hücrelerinde çoğalmayı uyarır.

Her ne kadar oluşan yeni vasküler ağ, besinlerin iletilmesi ve atıkların uzaklaştırılması konusunda işlevsel olsa da tamamen normal yapıda değildir. Yeni oluşan bu damarlar dilatedir, daha geçirgendir ve birbirleriyle olan bağlantıları gelişigüze'dir. Bu özellikler anjiyogramlar ile ortaya konabilir. Anjiyogenez tümör hücrelerinin damarlara ulaşmasına olanak vererek metastaza da katkıda bulunur. Sonuç olarak, anjiyogenez malignite için vazgeçilmez bir özelliktir (38) (şekil 3).

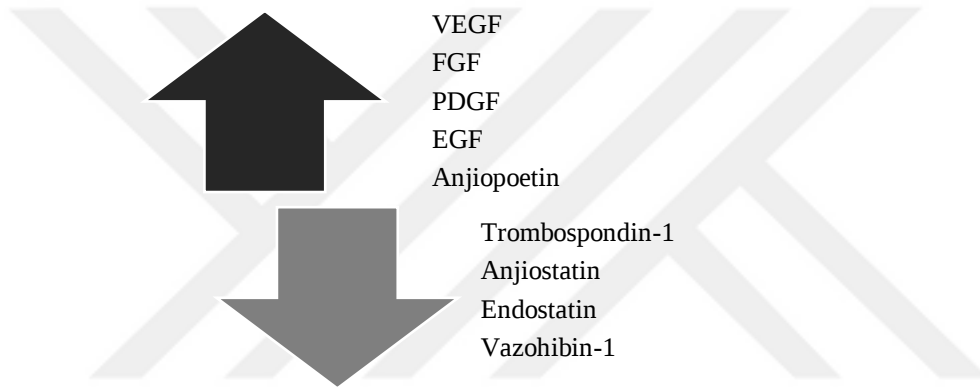


Şekil 3: Normal anjiyogenez ve tümör vaskülarizasyonu- Angiogenesis in Cancer Guide Edition 1, 2024'ten

2.2.4. Büyüyen tümörlerin kanlanması nasıl sağlanır?

Besin yetersizliği çeken tümörler vasküler durgunluğu sona erdirene kadar, muhtemelen yıllarca, küçük veya in-situ olarak kalır. Anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler, tümör hücrelerinin kendileri, inflamatuvar hücreler (örn. makrofajlar) veya yerleşik stromal hücreler (örn. tümörle ilişkili fibroblastlar) tarafından üretilir. Anjiyogenezi destekleyen ve engelleyen faktörler arasında denge mevcuttur (şekil 4).

Anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin lokal dengesi birkaç faktörden etkilenir: Hipoksi VEGF üretimini uyarır ve HIF1 α 'yı stabilize eder. Hipoksi bu etkisini, bir transkripsiyon faktörü olan HIF-1 α aktivasyonunu sağlayan yollar aracılığıyla gösterir. Kanserdeki tümör supresörleri ve onkogenleri etkileyen mutasyonlar, dengenin anjiyogeneze doğru kaymasına sebep olur. Örneğin, p53 trombospodin-1'in ekspresyonunu uyarır ve VEGF'i baskılar. Sonuçta, tümör hücrelerinde p53 kaybı anjiyogenezi kolaylaştırır.



Şekil 4: Proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler

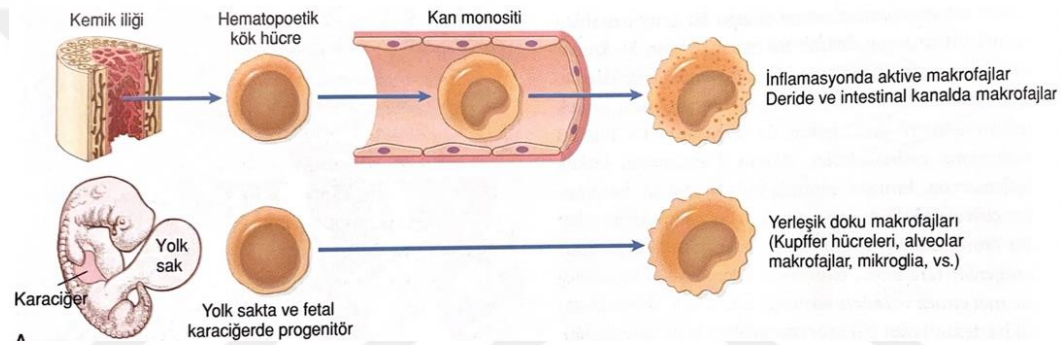
Solid tümörlerin kayda değer boyutlara ulaşabilmesi için anjiyogenezin vazgeçilmez olduğu bilgisi, anjiyogenezi bloke eden terapötik ajanların geliştirilmesi için güçlü bir başlangıç noktası olmuştur. Bu ajanlar günümüzde onkologların kansere karşı kullandığı tedaviler arasındadır. En önemli örnek olan bevacizumab, VEGF aktivitesini nötralize eden bir monoklonal antikordur ve çok sayıda kanserin tedavisi için onay almıştır. Ancak, anjiyogenezin inhibitörleri solid tümörlerde umulduğu kadar başarılı olamamıştır. Günümüzde kullanılan anjiyogenezin inhibitörlerinden kaçış rotalarının daha iyi anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3. KRONİK İNFLAMASYONDA MAKROFAJLARIN ROLÜ VE MONONÜKLEER FAGOSİTLERİN MATÜRASYONU

Çoğu kronik inflamatuvar reaksiyonda baskın hücreler makrofajlardır. Çeşitli hücrelerde etkili olan sitokinler, büyüme faktörlerini salgılayarak ve başta T lenfositler olmak üzere diğer hücreleri aktive ederek reaksiyona katkıda bulunurlar. Makrofajlar parçacıklı maddeler, mikroorganizmalar ve yaşlanmış hücreler için filtre görevi gören profesyonel fagositlerdir. Ayrıca sellüler ve humoral immün yanıtlarda mikroorganizmaları ortadan kaldıran efektör hücreler olarak işlev görürler. Fakat inflamasyon ve onarımda pek çok farklı rol oynarlar (38).

Makrofajlar; kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden, erken gelişim döneminde embriyonik yolk sak ve fetal karaciğerdeki progenitörlerden köken alan doku hücreleridir (şekil 5). Bu hücrelerin dolaşan formu monosit olarak bilinir. Makrofajlar normalde çoğu bağ dokusunda diffüz dağılmıştır. Ayrıca karaciğer (kupffer hücreleri), dalak, lenf nodları (sinüs histiyositleri), santral sinir sistemi (mikroglial hücreler), akciğer (alveoler makrofajlar) gibi organlarda spesifik lokalizasyonlarda bulunurlar. Bu hücreler mononükleer fagositik sistemi oluşturur.

İnflamatuar reaksiyonlarda, kemik iliğindeki progenitörler, kan dolaşımına girip, çeşitli dokulara göç eden ve makrofajlara farklılaşan monositleri oluşturur. Monositlerin dokulara girişi, tümör hücreleri ve stromal hücrelerden salınan farklı kemokin ve büyüme faktörleri ile yönetilir. Koloni uyarıcı faktör (CSF)-1, monosit kemotaktik protein (MCP)-1/CCL-2-3-4-5-8, interlökin (IL)-10, VEGF ve PDGF bu kemokin ve faktörlerden birkaçıdır (39).



Şekil 5: Mononükleer fagositlerin matürasyonu - Robbins Temel Patoloji 10. Baskı 2020, Türkçe 1. baskıdan (38)

Makrofajların ömrü birkaç ay veya yıl iken, monositlerin yarılanma ömrü yaklaşık bir gündür. Böylece makrofajlar, inflammatuar reaksiyonlarda ilk 48 saat içinde sıklıkla baskın hücre popülasyonu haline gelir. Doku yaralanması veya inflamasyon bulunmayan kararlı durumdaki dokularda bulunan makrofajlar, embriyogenezde erken dönemde, yolk sak ya da fetal karaciğerden meydana gelir. Dokuları doldurup uzun süre kalırlar ve temel olarak dokunun esas hücrelerinin proliferasyonu yoluyla yenilenirler (38).

2.4. TÜMÖR İLE İLİŞKİLİ MAKROFAJLAR

Kronik inflamasyon ile kanser arasındaki ilişki 1863 yılında Rudolf Virchow tarafından önerilmiş ve inflammatuar hücre infiltrasyonu ile kanser arasında ilişki kurulmuştur (40). Lenfoma mikroçevresi, stromal hücreler, kan damarları, bağışıklık hücreleri ve hücre dışı matriks, sitokinler, ekzosomlar ve kemokinlerden oluşan karmaşık bir sistemdir (tablo 5). Tümörün ortaya çıkmasını, ilerlemesini, sklerozu ve ilaç direncini etkiler. Dinamik ve birbirleri ile etkileşim halinde olan destekleyici bir ağ olarak giderek daha fazla tanınmakta ve araştırılmaktadır (41).

Tümör ilişkili makrofajlar tümör mikroçevresinin önemli bir parçasıdır. Makrofajlar heterojen davranışlar gösterir ve içinde bulundukları mikroçevreye uyum sağlamak için fenotiplerini değiştirebilir (makrofaj polarizasyonu). Böylece

dokularda TAM'lar M1/klasik olarak aktive edilmiş ve M2/alternatif olarak aktive edilmiş olarak sınıflandırılır (42). Bir makrofaj tarafından bu yollardan hangisinin kullanılacağı, aktive edici sinyallerin natürüne bağlıdır (şekil 6).

Tablo 5: Lenfoma mikroçevresinin komponentleri

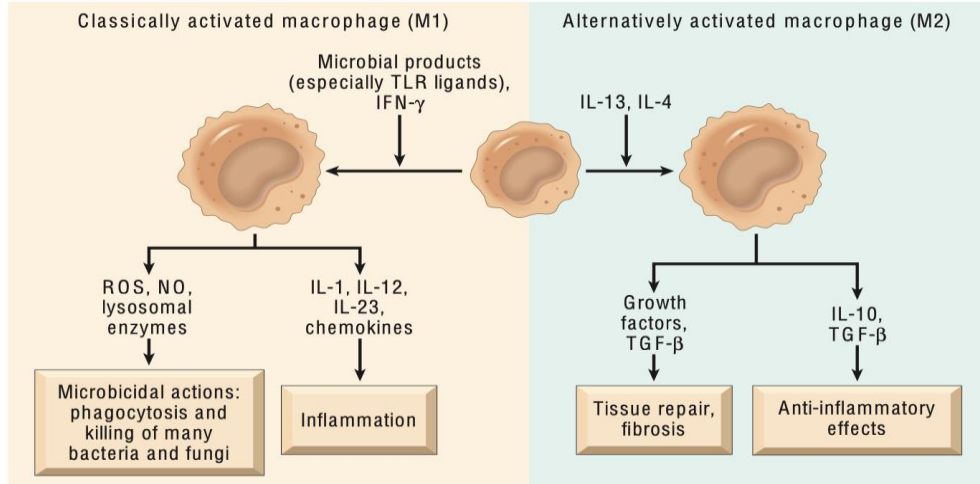
A. İmmun Hücreler	1. Sitotoksik T hücreler
	2. Foliküler B helper T hücreler
	3. Regülatör T hücreler (Treg)
	4. “Natural Killer” hücreler
B. Stromal Hücreler	1. Lenfoma ilişkili makrofajlar
	2. Mezenkimal stromal hücreler
	3. Dendritik hücreler
C. Anjiogenez	
D. Ekstrasellüler Komponent	1. Ekstrasellüler matriks
	2. Sitokinler/kemokinler

M1 makrofajlar T lenfosit reseptörleri, interferon gama (IFN γ) ve bakteriyel ürünler gibi klasik aktivatörler tarafından aktive edilir. Th1 ve Th17 hücrelerine farklılaşmayı düzenleyen pro-inflamatuar aktiviteye sahip alt tiptir (42). Klasik yoldan aktive edilen makrofajlar NO ve reaktif oksijen radikalleri üretir ve lizozomal enzimleri artırır. Bunların hepsi sindirilen organizmaları öldürme yeteneklerini artırır ve inflamasyonu uyaran sitokinler sekrete ederler. Bu makrofajlar pek çok inflamatuvar reaksiyonda ve mikroorganizmalara karşı konak savunmasında önemlidir (38).

Alternatif makrofaj aktivasyonu (M2 makrofajlar) ise T lenfositler ve diğer hücreler tarafından üretilen IL4, IL10, IL13 ile uyarılır. Th2 ve Treg hücrelerinin farklılaşmasını düzenleyen alt tiptir. Alternatif yoldan aktive olan makrofajlar aktif olarak mikrobisidal değildir. Temel olarak doku onarımında görev alırlar. Ayrıca anti-inflamatuar moleküllerin salınımı yoluyla anjiyogenezi destekleyen, fibroblastları aktive eden, kollajen sentezini uyaran büyüme faktörleri sektore ederler (38). İmmünsüpresyonu teşvik eden pro-tümöral alt tiptir (42). Ayrıca M2 makrofajlar kronik inflamasyondaki doku hasarının da büyük kısmından sorumludur.

Çoğu zararlı ajana karşı ilk aktive olan yol klasik olandır, zararlı ajayı ortadan kaldırmaya yönelik olarak tasarlanmıştır. Bunu doku onarımını başlatan alternatif aktivasyon yolu takip eder. Fakat çoğu inflamatuvar reaksiyonda böyle kesin bir sıralama net olarak gösterilememiştir. Ayrıca M1 ve M2 makrofaj şeklinde ayırım makrofaj heterojenitesini anlamayı sağlasa da sayısız başka alt popülasyonlar tanımlanmaktadır (38).

Regrese olan ve ilerlemeyen tümörlerde, TAM'lar esas olarak anti-tümör aktivitesi gösteren M1 tipine benzer iken agresif girişli ve progrese olan tümörlerde TAM'lar tümör malignitesini destekleyen M2 fenotipine benzer olmaya eğilimlidir (43).

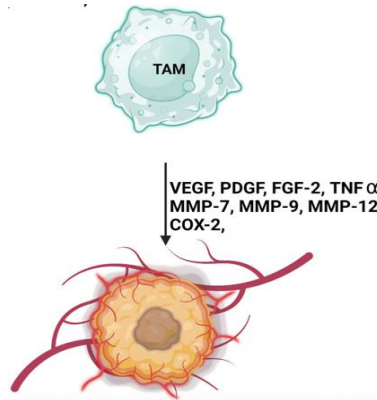


Şekil 6: Klasik ve alternatif makrofaj aktivasyonu- Robbins Temel Patoloji 2021 10. Baskıdan (38)

M2 makrofajlar anjiyogenezi, lenfanjiyogenezi, onarımı ve yeniden şekillendirmeyi teşvik eder, adaptif bağışıklığı baskılar, tümör hücresi çoğalmasını, ilaç direncini, histolojik maligniteyi ve kötü klinik prognozu artırır (44). M2 makrofajlar yüksek seviyelerde IL-10, düşük seviyelerde IL-12 ve IL-13 salgılar (45). IL-10, TGFβ aracılığıyla bağışıklığın baskılanmasına katkıda bulunur (46).

Tümör mikroçevresinin önemli bir parçası olan M2 makrofajlar avasküler ve perinekrotik alanlarda, hipoksi veya düşük oksijen basıncı ile indüklenen HIF1α, sitokinler ve faktörler (VEGF, TNFα, IL-8 ve bFGF) ve anjiyogenezi modüle eden enzimler (MMP ve COX-2) ile uyumlu olarak neovaskülarizasyonu teşvik eder ve anjiyogenezi indükler (47) (şekil 7). Bu nedenle anti-anjiyojenik tedavinin aktivitesi TAM'lar tarafından modüle edilir (48).

Tümör mikroçevresindeki anjiyogenezi ve tümör ilişkili makrofajlar arasındaki bu yakın ilişki tedavi stratejileri açısından da ilgi çekmektedir. Bu ilişki yolunun tanımlanması yeni tedavi rejimleri ve gelecekte bu tedavilere karşı ortaya çıkabilecek dirençlerin aydınlatılmasını sağlayabilir.



Şekil 7: M2 makrofajların anjiyogeneziye rolü – Aizaz M, Khan A, Khan F, Khan M, Saleh EAM, Nisar M, Baran N'den (49)

2.5. ÇALIŞMADA KULLANILAN BELİRTEÇLER

2.5.1. CD31 (PECAM-1, Platelet Endotelial Hücre Adezyon Molekülü-1)

PECAM-1, 6 Ig benzeri halka, 19 rezidü transmembran domaini ve 118 amino asitlik bir sitoplazmik kuyruk içeren immünglobulin süper ailesinin bir üyesidir (50). Platelet endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM1, OMIM 173445), PECA1, GPIIA, endoCAM, CD31/EndoCAM olarak da bilinir. Trombositlerin, monositlerin, nötrofillerin ve bazı T-hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve endotel hücrelerinin hücreler arası bağlantılarının büyük bir bölümünü oluşturur. Lökosit göçü, anjiyogenez ve integrin aktivasyonunda rol oynar (51).

CD31 vasküler ve lenfatik endotelial hücrelerinde eksprese olur ve bu nedenle panvasküler endotelial hücre belirteci olarak bilinir. Lenfatik endotelyumda vasküler endotelyuma göre boyanma yoğunluğu daha azdır (52). Ayrıca makrofajlarda da eksprese olur (53). Genellikle tümörde endotelial diferansiyasyonu gösteren tek başına iyi bir belirteç olarak kabul edilir çünkü endotelial hücreden kaynaklı tümörlerin %90'ından fazlasında ekspresyon gösterir. Karsinomlar, lenfomalar ve mezotelyomalarda ise sadece nadir olarak ekspresyon görülür (54,55).

2.5.2. CD68

17p13 kromozomu üzerindeki bir gen tarafından kodlanan 110 kD'lik bir transmembran glikoproteinidir. Lizozomal/endozomal ilişkili membran glikoproteini (LAMP) ailesinin bir üyesidir. LAMP4, GP110, çöpçü reseptörü sınıf D üye 1 (SCARD1) olarak da adlandırılır (56).

CD68 makrofaj ve monosit gibi normal veya neoplastik hücrelerin yüzeyinde eksprese olan, öncelikle histiyositleri ve histiyositik tümörleri tanımlamak için kullanılan bir belirteçtir. KP1 ve PGM1 en sık kullanılan 2 antikor klonudur; PGM1 klonu biraz daha spesifiktir (57). CD68 antikoru pan-makrofaj belirtecidir. Ekspresyonu M1 makrofajlarda M2 makrofajlara göre artmıştır (42).

2.5.3. CD163

CD163 diğer adı ile "hemoglobin / haptoglobin çöpçü reseptörü" olup monosit ve makrofajların yüzeyinde bulunan transmembran proteinidir (58). Hemoksijenaz-1'in uyarılmasına ve anti-inflamatuar metabolitlerinin üretilmesine yol açan oksidatif ve proinflamatuar hemoglobinin temizlenmesine neden olarak dolaylı olarak anti-inflamatuar yanıtta katkıda bulunur (59).

CD68 gibi monosit/makrofajlar ve histiyositik tümörlerde ekspresyon gösterir (60). CD163 antikoru M2 makrofaj belirtecidir. M2 ve M1 makrofajları ayırt etmek için kullanılabilir (42).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

“Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Mikroçevresindeki Makrofajların ve Mikrovasküler Dansitenin Klinik Veriler ile İlişkisi” adlı tezim için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 numaralı Etik Kurulu’ndan 06/04/2022 tarih ve 22-2538 sayılı kurul onayı alındı (Bk. Ek-1 ve Ek-2).

Çalışmamızda Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Patoloji Kliniğinin bünyesindeki arşivde bulunan, 2006-2022 yılları arasında Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma NOS tanısı almış, 161 eksizyonel biyopsi materyali retrospektif olarak değerlendirmeye alındı.

Arşivimizde tümör bloğunda yeterli materyali olmayan (tru-cut biyopsi örnekleri gibi), tümör bloğu arşivde bulunmayan (dış merkezde incelenmek üzere hasta/hasta yakınlarına teslim edilen ancak bloğu geri getirilmeyen), dış merkezden tarafımıza konsültasyon amaçlı gönderilen ve arşivimizde parafin blokları bulunmayan, ilk tanı anındaki (tedavi öncesi) parafin bloklarına ulaşamadığımız, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) değişikliğinden dolayı klinik verilerine ulaşamadığımız ve takibi dış merkezde yapılan 29 olgu çalışmaya dahil edilmedi. Daha sonra 10 olgu çalışma sırasında yapılan immunohistokimyasal kesitlerde tümör dokusu kalmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta 122 olgu çalışmaya dahil edildi.

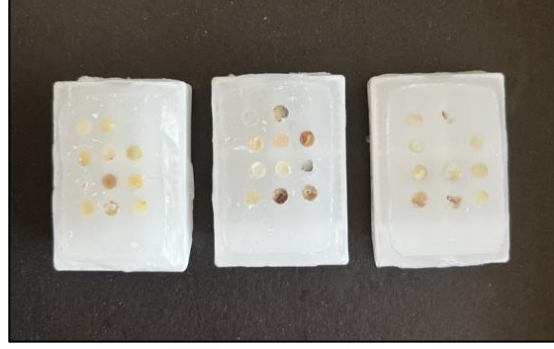
Olgulara ait %10 nötral tamponlu formalin solüsyonu ile tespit edilmiş materyallerden örneklenen parafin bloklara gömülü dokulardan 4 µ kalınlıkta hazırlanmış hematoksilin ve eosin (H&E) boyalı tümör içeren tüm preparatlar lam arşivinden çıkartılarak iki gözlemci (Doç. Dr. Aydan Kılıçarslan ve Dr. Sevdenur Özüzgün Polat) tarafından çift başlı ışık mikroskobu kullanılarak eş zamanlı olarak DSÖ Hematopoetik ve Lenfoid Doku Tümörleri Mavi kitap 5. Edisyon esas alınarak yeniden değerlendirildi. Her iki araştırmacı da hastaların klinik sonuçları konusunda kördü.

Olgular, yaş, cinsiyet, lokalizasyon, ektranodal hastalık, relaps durumu, Ann Arbor evresi, IPI skoru açısından geriye yönelik incelendi. Olguların demografik bilgileri ve patoloji raporlarına hastane veri tabanından (HICAMP) ulaşıldı. Hastaların sağkalım bilgileri 1 Ocak 2024 tarihinde e-nabız sistemi üzerinden kaydedildi. Tüm veriler Microsoft Excel ve SPSS 22.0 programına kaydedildi.

3.2. DOKU MİKRODİZİLERİ HAZIRLAMA

Tümör preparatlarından uygun fiksasyona sahip, takip artefaktı içermeyen, nekroz ve hemoraji alanı bulunmayan, yeterli tümör alanı bulunan ve immunohistokimyasal boyamalar için uygun lamlar seçilerek optimal tümör alanları işaretlenmiştir. İşaretli alan 4 milimetrelik punch biyopsi aleti ile bloktan çıkartılarak, bölümümüz laboratuvarında bu işlem için hazırlanan uygun boş parafin bloklara, düzenli ve belirli bir sırayla, 10 blokta 11, 1 blokta 12 olgu olacak şekilde gömülmüştür. Bu düzen ve sıralama için bir şablon oluşturulmuş; olgulara ait

patoloji numaraları bu şablona geçirilmiştir. Toplamda 11 adet parafin blok hazırlanarak doku mikrodizi (TMA) işlemi gerçekleştirilmiştir (şekil 8). Hazırlanan parafin bloklar 40 derecelik etüvde 24 saat bekletilmiştir. Etüvde bekletildikten sonra H&E ve immünohistokimyasal çalışma için parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında boyasız kesitler alınmıştır.



Şekil 8: Hazırlanan parafin blok örnekleri.

3.3. İMMUNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA YÖNTEMİ

%10 formalinle fikse edilmiş dokular 24 saat bekletildi, dokular Leica ASP300S Tam Kapalı Vakumlu Doku İşlemcisinde doku takibine alındı ve Modüler Doku Gömme Sistemi için Leica EG1150 C’de parafine gömüldü, ardından Leica RM2125RT Döner Mikrotom üzerinde lenfoid dokulardan elde edilen parafin bloklarından 3 mikron kalınlığında kesitler kesildi. Bu işlemlerden sonra kesitler immünohistokimyasal boyama için cihaza konuldu. Etüv, deparafinizasyon ve inkübasyon BOND-MAX Tam Otomatik IHC ve ISH Boyama Sisteminde gerçekleştirildi. Tüm antikorlar için 20 dakika, hidrojen peroksit için 10 dakika boyunca ısıyla indüklenen Edta antijen geri kazanımı (PH:9) sağlandı.

Belirteçler:

CD31 (Pecam1), Fare monoklonal klonu JC70A, CD31-607-L-CE, Leica Biosystems 21440 W. Lake Cook Road, Floor 5, Deer Park, IL 60010 United States, Kullanıma hazır

CD68, CD68-L-CE klonu 514H12 Fare monoklonal klonu Leica Biosystems 21440 W. Lake Cook Road, Floor 5, Deer Park, IL 60010 Amerika Birleşik Devletleri, Kullanıma hazır

CD163, Fare monoklonal Leica Ncl-L-CD163, Klon: 10D6 Leica Biosystems 21440 W. Lake Cook Road, Floor 5, Deer Park, IL 60010 United States, Kullanıma hazır

CD10, sp67, Leica Biosystems 21440 W. Lake Cook Road, Floor 5, Deer Park, IL 60010 United States, Kullanıma hazır

BCL-6, GI191E/A8 Leica Biosystems 21440 W. Lake Cook Road, Floor 5, Deer Park, IL 60010 United States, Kullanıma hazır

MUM-1, ep190 Leica Biosystems 21440 W. Lake Cook Road, Floor 5, Deer Park, IL 60010 United States, Kullanıma hazır

Tüm antikorlar 60 dakika boyunca inkübe edildi. İkincil elementler için, Leica HRP konjuge polimer tespit kiti kullanıldı (DS9800, New Castle, Birleşik

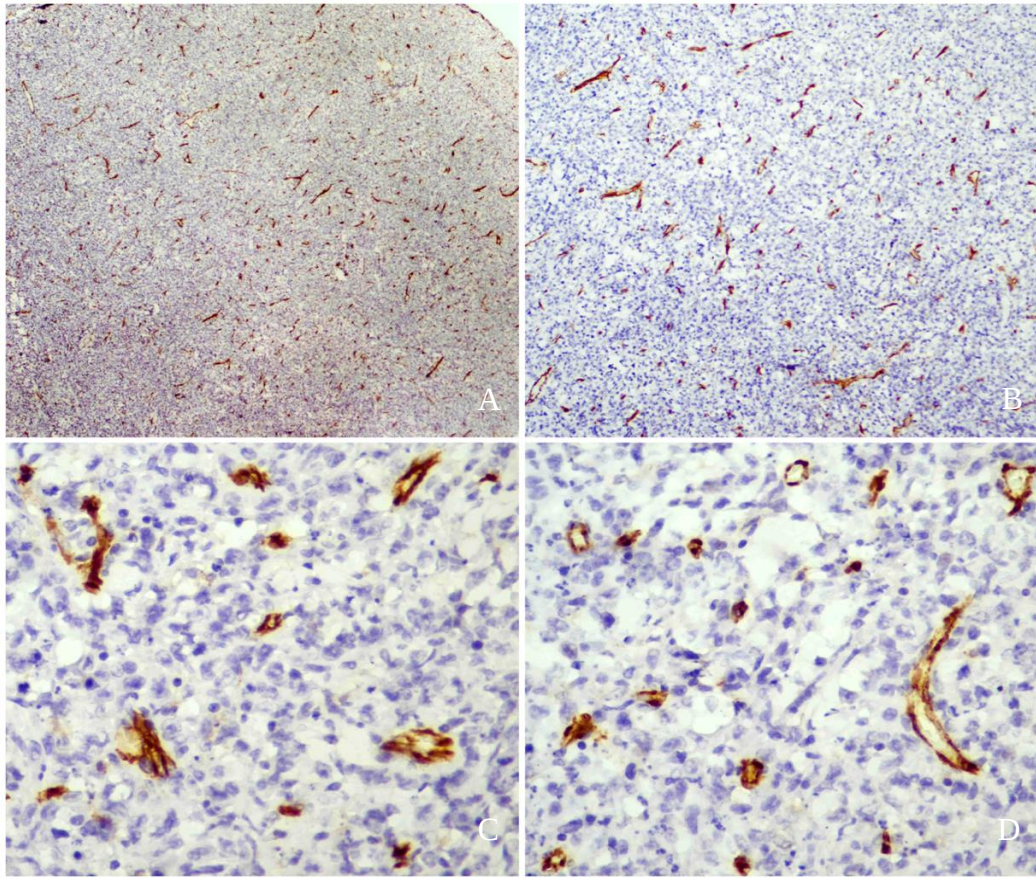
Krallık). 12 dakika post-polimer, 12 dakika polimer, 10 dakika dab ve 10 dakika hematoksilende bekletilip her adımda yıkama solüsyonuyla yıkandı, dehidrate edildi ve Entellan ile kaplandı.

3.4. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Preparatlar Nikon marka Eclipse Ci-L model (x400/0.65) ışık mikroskopunda iki gözlemci tarafından eş zamanlı olarak veriler açısından kör değerlendirildi.

3.4.1. CD31 ekspresyon değerlendirilmesi

Mikrovasküler dansiteyi belirlemek için tümör dokusunda en fazla kapiller ve küçük venül içeren alanlar küçük (x40 ve x100) büyütme ile belirlendi (şekil 9). Daha sonra büyük büyütme ile (x400) toplamda 2 mm²'ye denk gelen sekiz farklı alanda damarlar sayılarak toplam sayı kaydedildi (61).



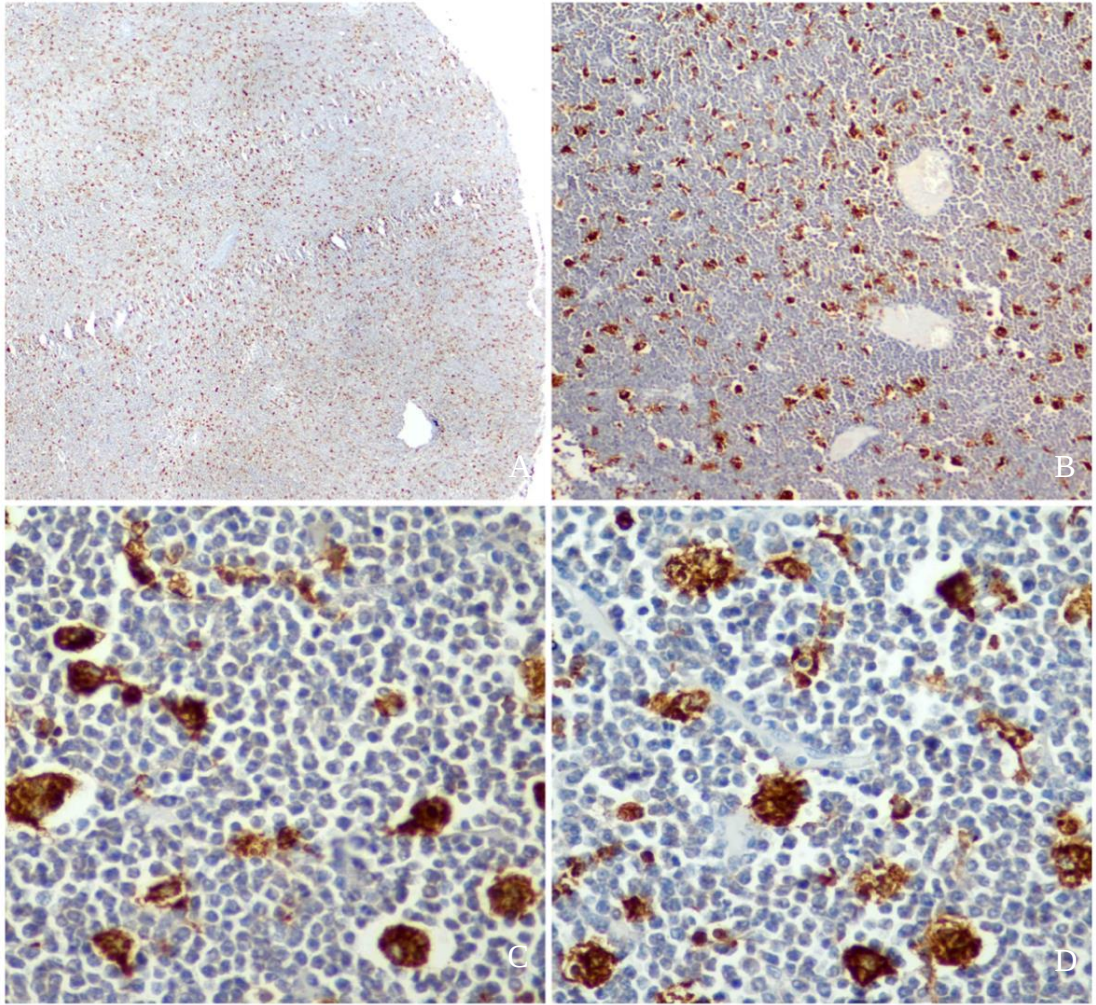
Şekil 9: Mikrovasküler dansiteyi belirlemek için kullanılan CD31 ekspresyon değerlendirme örneği. A, B: Küçük büyütmede en fazla damar içeren alanlar belirlendi (x40 ve x100). C, D: En fazla damar içeren 8 alanda büyük büyütme ile damarlar sayıldı (x400).

Tümör dokusundaki endotel hücrelerin sitoplazmasındaki yaygın kahve renkli boyanma kabul edildi. Pozitif kontrol olarak iç kontrol kullanıldı. Çevre konnektif doku ve tümör hücrelerinde olabilecek boyanma dikkate alınmadı. Lümeni görülebilen ya da görülemeyen kahverengi ile boyanmış endotelial hücre veya endotel hücre kümesi değerlendirmeye alındı.

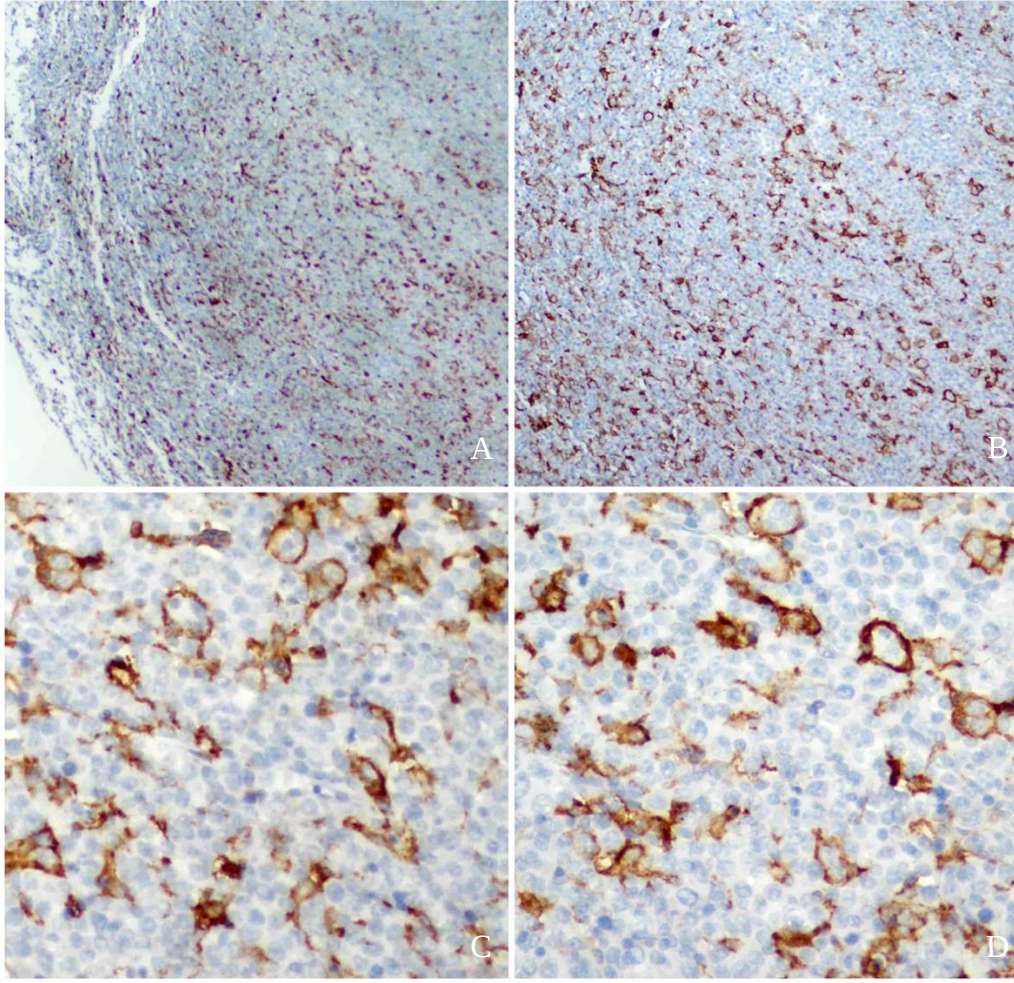
3.4.2. CD68 ve CD163 Ekspresyon Değerlendirilmesi

Çalışmamızda uygulanan CD68 ve CD163 immünohistokimyasal boyaları ile tümör ilişkili makrofajlar değerlendirildi. İlk olarak her olgu küçük (x40 ve x100) büyütme ile taranarak genel hücresellik değerlendirildi. Daha sonra parafin bloğa gömülü dokunun tamamı büyük büyütme (x200 ve x400) ile incelendi. CD68-pozitif veya CD163-pozitif hücrelerin tüm hücrelere oranının ortalama değeri belirlendi. Bu oran yüzde (%) cinsinden rapor edildi (şekil 10, şekil 11).

CD68 ve CD163 antikoru ile makrofajların sitoplazmasındaki kahve renkli boyanma kabul edildi. Pozitif kontrol olarak lenf nodu kullanıldı. Makrofajlar dışındaki hücrelerde spesifik olmayan boyamaların sayısını en aza indirmek için, yalnızca makrofajlar ile morfolojik olarak uyumlu olan hücrelerdeki boyamalar değerlendirmeye dahil edildi.



Şekil 10: M1 ve M2 tümör ilişkili makrofajları belirlemek için kullanılan CD68 ekspresyon değerlendirme örneği. A, B: Küçük büyütme ile taranarak genel hücresellik belirlendi (x40 ve x100). C, D: CD68-pozitif hücrelerin tüm hücrelere oranı hesaplandı (x400).



Şekil 11: M2 tümör ilişkili makrofajları belirlemek için kullanılan CD163 ekspresyon değerlendirme örneği. A, B: Küçük büyütme ile taranarak genel hücresellik belirlendi (x40 ve x100). C, D: CD163-pozitif hücrelerin tüm hücrelere oranı hesaplandı (x400).

3.4.1. Hans Algoritmasına Göre Olguların Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal olarak CD10, BCL-6, MUM-1 antikorları uygulanarak tüm olgular Hans algoritmasına göre değerlendirildi (şekil 1). CD10 antikorunun sitoplazmik, BCL-6 ve MUM-1 antikorunun ise nükleer boyanması pozitif kabul edildi. İlk olarak CD10 antikoru incelendi. CD10 pozitif ise GCB olarak sınıflandırıldı, negatif ise BCL-6 antikoru değerlendirildi. BCL-6 negatif ise ABC olarak sınıflandırıldı, pozitif ise MUM-1 antikoru değerlendirildi. MUM-1 pozitif ise ABC, negatif ise GCB tipinde olarak sınıflandırıldı. Antikorların her biri, tümör hücrelerinin %30'u veya daha fazlasında pozitifse pozitif kabul edildi. Böylece tüm olgular aktive edilmiş B hücresi veya germinal merkez B hücresi benzeri olarak kategorize edildi.

3.5. SKORLAMA VE EVRELEME

Veriler elektronik tıbbi kayıtlardan ve hasta dosyalarından elde edildi. IPI skoru ve Ann Arbor evresi daha önce gösterildiği gibi (tablo 2 ve 3) hesaplandı. IPI skoru örneklem büyüklüğü nedeni ile Garcia ve arkadaşları ile Moskowitz ve

arkadaşlarının yaptığı gibi 2 gruba ayrıldı (29,62). Skor 0,1,2 olan olgular düşük riskli, skor 3,4,5 olan olgular yüksek riskli olarak gruplandırıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma kapsamında incelenen 122 örneğe ilişkin verilen bilgisayar ortamına aktarıldı. Gerekli hata kontrolleri ve veri temizliği yapıldı. Sürekli değişkenlerin (yaş, ekspresyon yüzdesi gibi) normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İncelenen tüm değişkenlerin çarpık (skewed) oldukları, normal dağılmadıkları görüldü. Kategorik değişkenlerin (cinsiyet, IPI skoru, yaşam durumu) gösteriminde n (%), sürekli değişkenlerin gösteriminde ortanca ve ortalama kullanıldı.

Yaşam durumu, Hans algoritması, IPI skoru ve Ann Arbor evresine göre sürekli değişkenleri (CD68 ekspresyon yüzdesi, CD163 ekspresyon yüzdesi, mikrovasküler dansite gibi) karşılaştırmak için Mann-Whitney testine başvuruldu. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için Spearman rank correlation coefficient hesaplandı.

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Released 2013 IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı ile yapıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0,05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

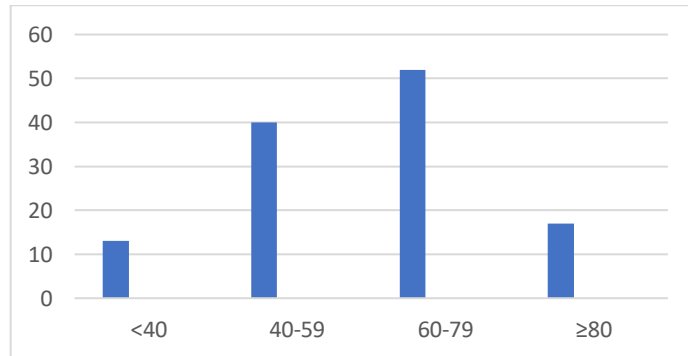
3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmada araştırmacılar arasında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması yoktur.

4. BULGULAR

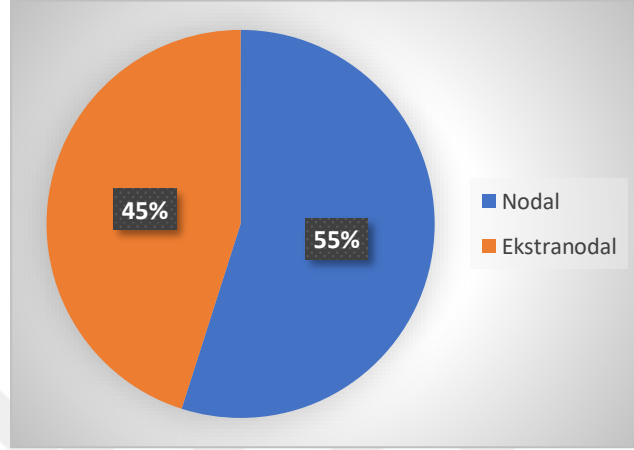
4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2006-2022 yılları arasında bölümümüzde tanı alan 122 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma olgusu çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgularının yaş aralığı 12-90 olup yaş ortalaması 61.3 ± 16.4 yıl idi. Tanı anında 40 yaşın altında 13 (%10.7), 40-59 yaş aralığında 40 (%32.8), 60-79 yaş aralığında 52 (%42.6), 80 ve daha ileri yaşta 17 (%13.9) olgu saptandı (şekil 10).

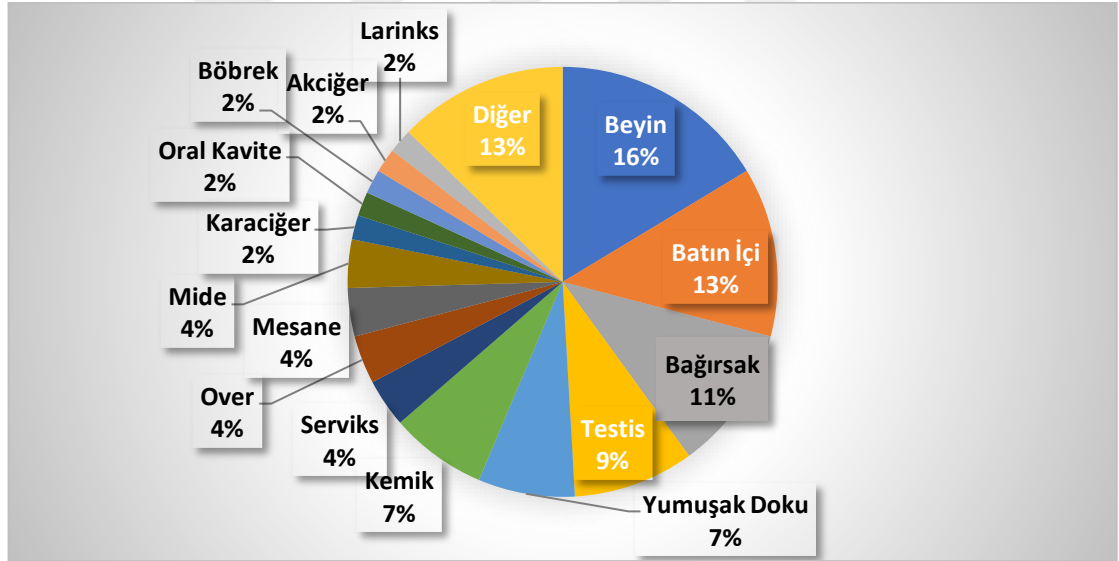


Şekil 12: Olguların yaşa göre dağılımı

Olguların 44'ü (%36,1) kadın ve 78'i (%63,9) erkek idi. 67 (%54,9) olgu nodal, 55 (%45,1) olgu ektranodal lokalizasyonlardaydı (şekil 13). Nodal olguların 49'u lenf nodu, 14'ü waldeyer halkası, 4'ü dalak kökenli idi. Ekstranodal olguların 9'u beyin, 7'si batin içi, 6'sı ince/kalın bağırsak, 5'i testis, 4'ü yumuşak doku, 4'ü kemik, 2'si serviks, 2'si over, 2'si mesane, 2'si mide, 1'i karaciğer, 1'i oral kavite, 1'i böbrek, 1'i akciğer, 1'i larinks ve 7'si diğer lokalizasyonlardaydı (şekil 14).



Şekil 13: Olguların ektranodal ve nodal lokalizasyona göre dağılımı



Şekil 14: Ekstranodal olguların primer lokalizasyonlarının dağılımı

Olguların 43'ünde (%35,2) relaps görülürken 57'sinde (%46,7) görülmedi. 32 (%26,2) olgu erken, 68 (%55,7) olgu ileri Ann Arbor evreli idi. Olguların 49'unun (%40,1) IPI skoru düşük, 51'inin (%41,8) yüksek olarak belirlendi. 22 olgunun (%18,1) ise relaps durumuna, IPI skoruna ve Ann Arbor evresine ulaşılamadı.

1 Ocak 2024 tarihi itibarıyla olguların 61'inin (%50) hayatını kaybettiği bilgisine ulaşıldı. 61'i (%50) ise belirtilen tarihte sağ idi. Orijin hücre, Hans algoritması kullanılarak immünohistokimya tarafından retrospektif olarak belirlendi; olguların 46'sı (%37,7) GCB tipinde iken 76'sı (%62,3) ABC tipindeydi (tablo 6).

Tablo 6: Olguların tanımlayıcı özellikleri

	n	%
<40 yaş	13	10.7
40-59 yaş	40	32.8
60-79	52	42.6
≥80	17	13.9
Kadın/Erkek	44/78	36.1/63.9
Lenf nodu/Ekstranodal lokalizasyon	67/55	54.9/45.1
Relaps görülen/görülmeyen	43/57	35.2/46.7
Erken/İleri Ann Arbor Stage	32/68	26.2/55.7
IPI Skoru Düşük/Yüksek	49/51	40.1/41.8
Ölü/Sağ	61/61	50/50
GCB/ABC	46/76	37.7/62.3

IPI, International Prognostic Index; GCB, germinal merkez B-hücre benzeri; ABC, aktive B-hücre benzeri

4.2. CD68 EKSPRESYON YÜZDESİNİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Değerlendirilen 122 olguda CD68 ile ekspresyon yüzdeleri en az %5, en çok %80 iken ekspresyon ortancası %20, ortalaması %22,9 olarak belirlendi.

M1 ve M2 makrofajlarda ekspresyon gösteren CD68 antikorunun ekspresyon yüzdesi ortalamasının cinsiyet, ekstranodal hastalık, relaps, IPI skoru ve Ann Arbor evresine göre farklılık gösterip göstermediği incelendi (tablo 7).

Tablo 7: CD68 ekspresyon yüzdesi ortalamasının diğer parametreler ile ilişkisi

Bulgu Türü	Toplam n (%)	CD68 Ekspresyon Yüzdesi Ortalaması	Karşılaştırma Sonucu
Cinsiyet (n=122)			
Kadın	44 (%36)	20,45	p=0.26
Erkek	78 (%64)	24,29	
Ekstanodal Hastalık (n=100)			
Yok	49 (%49)	17,61	p=0.002
Var	51 (%51)	27,35	
Relaps (n=100)			
Yok	57 (%57)	21,16	p=0.108
Var	43 (%43)	24,47	
Ann Arbor Evresi (n=100)			
Erken	32 (%32)	14,62	p<0.001
İleri	68 (%68)	26,32	
IPI skoru (n=100)			
Düşük	49 (%49)	19,31	p=0.028
Yüksek	51 (%51)	25,73	

Tablo 7'deki verilere göre; CD68 ekspresyon yüzdesi ortalaması ile Ann Arbor evresi, IPI skoru ve ekstranodal hastalık arasında ise istatistiksel olarak

anlamli iliŖki saptandı ($p<0.05$). Yüksek IPI skoru veya ileri Ann Arbor evresi olan olguların CD68 ekspresyon yüzdeleri dŖk olan olgulara göre anlamli derecede daha yüksek bulundu ($p=0.028$, $p<0.001$). Ayrıca ektranodal hastalığı olan olguların CD68 ekspresyon yüzdeleri ektranodal hastalığı olmayan olgulara göre anlamli derecede daha yüksek bulundu ($p=0.002$).

CD68 antikorunun ekspresyon yüzdesinin ortalaması ile cinsiyet ve relaps arasında istatistiksel olarak anlamli iliŖki saptanmadı ($p>0.05$).

4.3. CD163 EKSPRESYON YÜZDESİNİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŖKİSİ

İncelenen rneklerin CD163 belirteci ile ekspresyon yüzdeleri en az %2, en çok %80 iken ekspresyon ortancası %20, ortalaması %21,1 olarak bulundu.

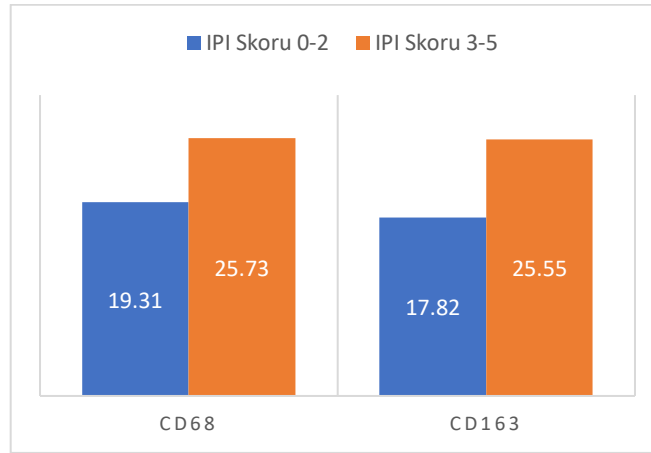
Değerlendirilen 122 olguda M2 makrofajları gösteren CD163 antikorunun ekspresyon yüzdesi ortalamasının cinsiyet, ektranodal hastalık, relaps, IPI skoru ve Ann Arbor evresine göre farklılık gösterip göstermediği incelendi (tablo 8).

Tablo 8: CD163 ekspresyon yüzdesi ortalamasının diğer parametreler ile iliŖkisi

Bulgu Türü	Toplam n (%)	CD163 Ekspresyon Yüzdesi Ortalaması	KarŖılaŖtırma Sonucu
Cinsiyet (n=122)			
Kadın	44 (%36)	21,23	p=0.679
Erkek	78 (%64)	21,1	
Ekstanodal Hastalık (n=100)			
Yok	49 (%49)	16,12	p=0.001
Var	51 (%51)	27,18	
Relaps (n=100)			
Yok	57 (%57)	18,72	p=0.105
Var	43 (%43)	25,79	
Ann Arbor Evresi (n=100)			
Erken	32 (%32)	13,63	p=0.002
İleri	68 (%68)	25,59	
IPI skoru (n=100)			
DŖk	49 (%49)	17,82	p=0.017
Yüksek	51 (%51)	25,55	

CD163 ekspresyon yüzdesinin ortalaması ile Ann Arbor evresi, IPI skoru ve ektranodal hastalık arasında ise istatistiksel olarak anlamli iliŖki saptandı ($p<0.05$). Yüksek IPI skoru ve ileri Ann Arbor evresi olan olguların CD163 ekspresyon yüzdeleri dŖk olan olgulara göre anlamli olarak daha yüksek bulundu ($p=0.017$, $p=0.002$). CD68 ekspresyon yüzdesi IPI skoru yüksek olanlarda ortalama 25,73, dŖk olanlarda 19,31 iken CD163 ekspresyon yüzdesi IPI skoru yüksek olanlarda ortalama 25,55, dŖk olanlarda 17,82 bulundu (Ŗekil 15). Ayrıca ektranodal

hastalığı olan olguların CD163 ekspresyon yüzdeleri olmayan olgulara göre daha yüksek bulundu ($p=0.001$).



Şekil 15: IPI skoruna göre CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

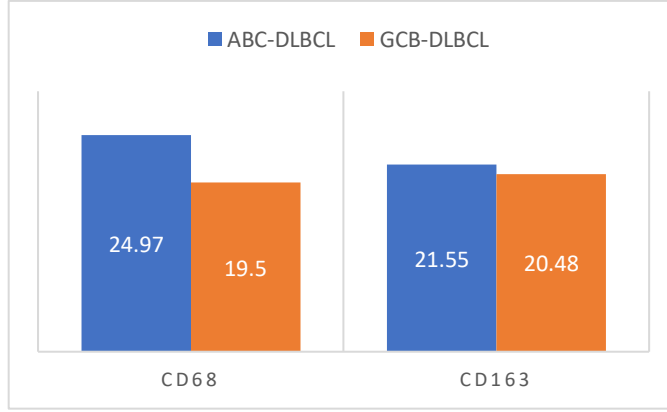
CD163 antikorunun ekspresyon yüzdesinin ortalaması ile cinsiyet ve relaps arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.4. GERMİNAL MERKEZ B-HÜCRE BENZERİ VE AKTİVE B-HÜCRE BENZERİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA CD68 VE CD163 EKSPRESYON YÜZDELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İstatistiksel olarak GCB-DBBHL ve ABC-DBBHL olgularının CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmadı (tablo 9). Ancak ABC-DBBHL olgularında GCB-DBBHL olgularına göre daha yüksek CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdesi saptandı. CD68 ekspresyon yüzdesi GCB-DBBHL olgularında ortalama 19,5 iken ABC-DBBHL olgularında 24,97 olarak bulundu. CD163 ekspresyon yüzdesi ise GCB-DBBHL olgularında ortalama 20,48 iken ABC-DBBHL olgularında 21,55 olarak saptandı (şekil 16).

Tablo 9: Germinal merkez B-hücre benzeri ve aktive B-hücre benzeri diffüz büyük B-hücreli lenfomaların CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdelerinin ortalaması ile ilişkisi

Bulgu Türü	Toplam n (%)	CD68 Ekspresyon Yüzdesi Ortalaması	Karşılaştırma Sonucu	CD163 Ekspresyon Yüzdesi Ortalaması	Karşılaştırma Sonucu
Hans Algoritması (n=122)					
GCB	46 (37,7)	19,5	$p=0.21$	20,48	$p=0.347$
ABC	76 (62,2)	24,97		21,55	



Şekil 16: Germinal merkez B-hücre benzeri ve aktive B-hücre benzeri diffüz büyük B-hücreli lenfoma olgularında CD68 ve CD163 ekspresyon yüzde ortalamalarının karşılaştırılması

4.5. CD68/CD163 ORANININ DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

CD68/CD163 oranı en az 0.06, en çok 5 olarak bulundu.

CD68/CD163 oranının cinsiyet, ektranodal hastalık, relaps, IPI skoru, Ann Arbor evresi ve Hans algoritmasına göre farklılık gösterip göstermediği incelendi (tablo 10).

Tablo 10: CD68/CD163 oranının ortalamasının diğer parametreler ile ilişkisi

Bulgu Türü	Toplam n (%)	CD68/CD163 Ortalaması	Karşılaştırma Sonucu
Cinsiyet (n=122)			
Kadın	44 (%36)	1,19	p=0.695
Erkek	78 (%64)	1,1	
Ekstanodal Hastalık (n=100)			
Yok	49 (%49)	1,01	p=0.429
Var	51 (%51)	1,21	
Relaps Durumu (n=100)			
Yok	57 (%57)	1,09	p=0.501
Var	43 (%43)	1,13	
Ann Arbor Evresi (n=100)			
Erken	32 (%32)	1,09	p=0.589
İleri	68 (%68)	1,12	
IPI skoru (n=100)			
Düşük	49 (%49)	1,04	p=0.648
Yüksek	51 (%51)	1,18	
Hans Algoritması (n=122)			
GCB	46 (%37,7)	1,16	p=0.966
ABC	76 (%62,2)	1,12	

Tablo 10'daki verilere göre istatistiksel olarak CD68, CD163 ekspresyon yüzdelерinin oranının ortalaması ile cinsiyet, ektranodal hastalık, relaps, IPI skoru, Ann Arbor evresi ve Hans algoritması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.6. MİKROVASKÜLER DANSİTENİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

İncelenen örneklerin mikrovasküler dansitesi en az 25, en çok 454 iken ortancası 162, ortalaması 169 olarak bulundu.

Yaklaşık 2 mm²'ye karşılık gelen 8 büyük büyütme alanındaki toplam damar sayısının sayılması ile elde edilen mikrovasküler dansitenin cinsiyet, ektranodal hastalık, relaps durumu, IPI skoru, Ann Arbor evresi ve Hans algoritmasına göre farklılık gösterip göstermediği incelendi.

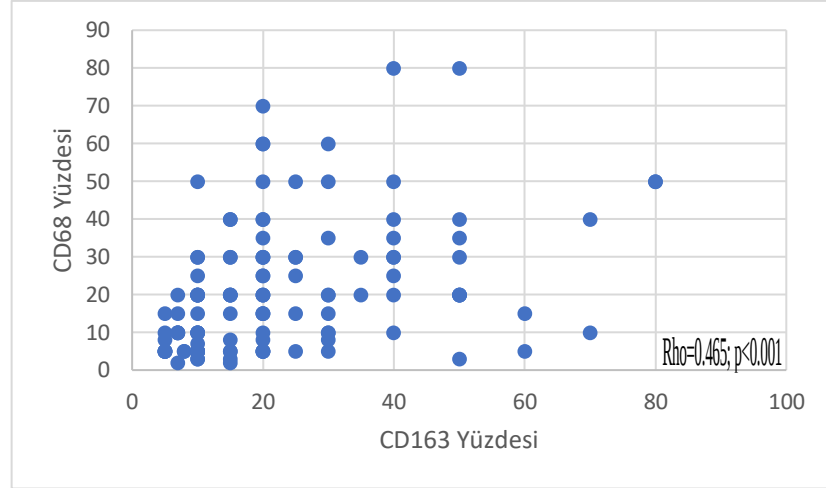
Tablo 11'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak MVD ile cinsiyet, ektranodal hastalık, relaps durumu, IPI skoru, Ann Arbor evresi ve Hans algoritması arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 11: Mikrovasküler dansite ortalamasının diğer parametreler ile ilişkisi

Bulgu Türü	Toplam n (%)	Mikrovasküler dansite ortalaması	Karşılaştırma Sonucu
Cinsiyet (n=122)			
Kadın	44 (%36)	166,89	p=0.302
Erkek	78 (%64)	173,36	
Ekstanodal Hastalık (n=100)			
Yok	49 (%49)	161,46	p=0.477
Var	51 (%51)	170,78	
Relaps Durumu (n=100)			
Yok	57 (%57)	159,86	p=0.459
Var	43 (%43)	174,95	
Ann Arbor Evresi (n=100)			
Erken	32 (%32)	161,84	p=0.645
İleri	68 (%68)	168,37	
IPI skoru (n=100)			
Düşük	49 (%49)	154,71	p=0.121
Yüksek	51 (%51)	177,14	
Hans Algoritması (n=122)			
GCB	46 (%37,7)	174,49	p=0.558
ABC	76 (%62,2)	168,62	

4.7. CD68 VE CD163 İLİŞKİSİ

Spearman korelasyon analizine göre CD68 ve CD163 yüzdesi arasında doğrusal yönde, orta kuvvette bir ilişki görüldü ($Rho=0.465$; $p<0.001$) (şekil 17).



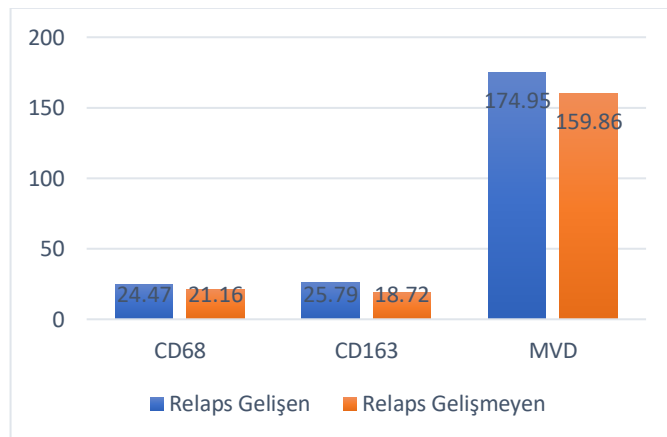
Şekil 17: CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdeleri arasındaki ilişki

4.8. MİKROVASKÜLER DANSİTENİN CD68, CD163 EKSPRESYON YÜZDELERİ VE CD68/CD163 ORANI İLE İLİŞKİSİ

Spearman korelasyon analizine göre mikrovasküler dansite ile CD68, CD163 ekspresyon yüzdesi ve CD68/CD163 oranı arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

4.9. RELAPS GELİŞEN VE GELİŞMEYEN OLGULARDAKİ CD68, CD163 EKSPRESYON YÜZDELERİ VE MİKROVASKÜLER DANSİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI

İstatistiksel olarak takipleri sırasında relaps gelişen ve gelişmeyen olguların CD68, CD163 ekspresyon yüzdeleri ve MVD arasında anlamlı fark gözlenmemekle birlikte ($p=0.108$, $p=0.105$, $p=0.459$) CD68 ekspresyon yüzdesinin ortalaması relaps gelişen olgularda 24,47, gelişmeyen olgularda 21,16 saptandı. CD163 ekspresyon yüzdesinin ortalaması relaps gelişen olgularda 25,79, gelişmeyen olgularda 18,72 bulundu. MVD'nin ortalaması ise relaps gelişen olgularda 174,95, gelişmeyen olgularda 159,86 olarak bildirildi (şekil 18).

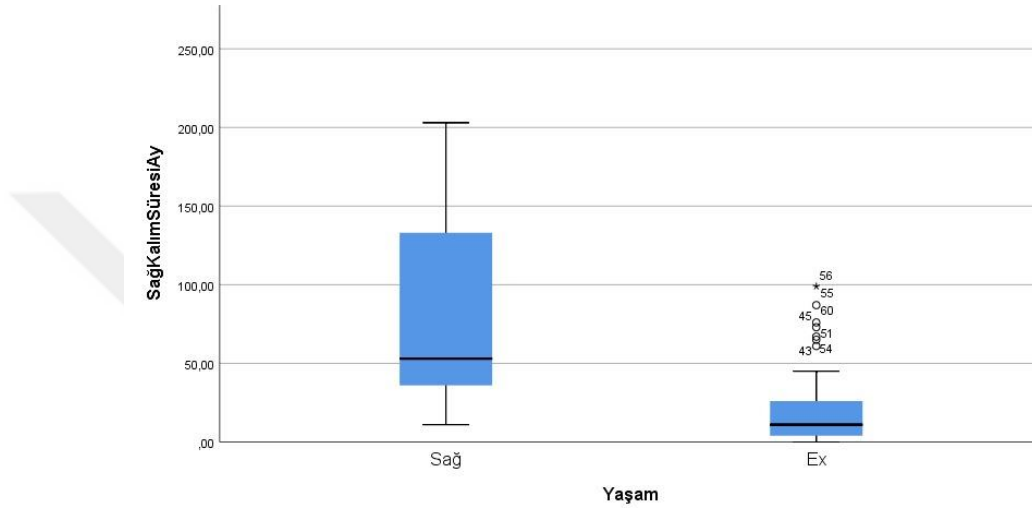


Şekil 18: Relaps gelişen ve gelişmeyen olgulardaki CD68, CD163 ekspresyon yüzdesinin ve mikrovasküler dansitenin ortalama değerleri

4.10. OLGULARIN GENEL SAĞKALIMI VE GENEL SAĞKALIMIN CD68, CD163 EKSPRESYON YÜZDESİ, MİKROVASKÜLER DENSİTE İLE İLİŞKİSİ

Olguların 32'si ilk yılda, 11'i ikinci yılda, 8'i üçüncü yılda, 3'ü dördüncü yılda ve kalan 7 olgu da 5-9. yıllar arasında hayatını kaybetti. Takip süresi boyunca ölen olguların neredeyse tamamı ilk 50 ay içinde hayatını kaybetti (şekil 19).

Tüm olguların ortalama yaşam süresi 31 ay, takip süresi boyunca ölen olguların ortalama yaşam süresi 11 ay olarak belirlendi.



Şekil 19: Belirlediğimiz tarihte sağ ve ölü olan olguların sağkalım analizi

122 olguda genel sağkalımın CD68, CD163 antikorlarının ekspresyon yüzdesi ve MVD'ye göre farklılık gösterip göstermediği incelendi.

Genel sağkalım ile CD68, CD163 ekspresyon yüzdesi ve MVD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (tablo 12). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen CD68 ve CD163 ekspresyon oranları ve MVD arttıkça genel sağkalımın azaldığı belirlendi.

Tablo 12: Genel sağkalım ile CD68, CD163 ekspresyon yüzdelerinin ortalaması ve mikrovasküler dansite ortalamasının ilişkisi

Bulgu Türü	CD68	Karşılaştırma Sonucu	CD163	Karşılaştırma Sonucu	MVD	Karşılaştırma Sonucu
Ölü	24.46	p=0.353	22.8	p=0.173	173.53	p=0.827
Sağ	21.36		19.49		168.45	

5. TARTIŞMA

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, NOS hem tümör hücrelerinde hem de tümör mikroçevresinde klinik ve biyolojik heterojenite ile karakterize Hodgkin dışı lenfomaların en yaygın tipidir. Agresif olmasına rağmen, hastaların çoğu birinci basamak kemoimmünoterapiden sonra kür elde edebilirken %30-40 gibi ciddi bir oranda hastada nüks görülebilir ya da hastalık tedaviye dirençli olabilir. Bu da sağkalım sürelerini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu sebeple yeni tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastalar zorlu bir terapötik problem olmaya devam etmektedir ve daha kişiselleştirilmiş yaklaşım onlar için hala araştırılan önemli bir hedeftir (63). Bu bağlamda tümör mikroçevresinin önemli bileşenlerinden olan vasküler yapılar ve TAM'ların tedavi sürecinde oynadığı rolün farkındalığı gün geçtikçe artmaktadır. Çalışmamızda yakın zamanda DBBHL tedavisine yön verebilecek tümör mikroçevresindeki vasküler yapılar ve TAM'ların klinik parametreler ile ilişkisi incelendi. Tümör mikroçevresindeki CD68 ve CD163 pozitif makrofajların IPI skoru, Ann Arbor evresi ve ekstranodal hastalık gibi klinik parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptandı. Böylece DBBHL'de tümör mikroçevresindeki hücresel elemanlardan olan makrofajların, hastalığın profilini belirlemedeki önemi ortaya kondu. Bu çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar ışığında yakın zamanda DBBHL'de yeni tedavi protokolleri geliştirilebilir.

Literatürde farklı ülkelerde değişken yaş aralığı ve tanı yaşı bildirilmektedir. Kuzey Avrupa'da yapılan büyük serili bir çalışmada yaş aralığı 16-99 ve yaş ortalaması 70 olup olguların %5'inin 40 yaşın altında, %19'unun 40-59 yaş aralığında, %50'sinin 60-78 yaş aralığında, %25'inin ise 79 yaş ve üzeri olduğu bildirilmiştir (64). Diğer çalışmada ise yaş aralığı 24-84 ve yaş ortalaması 62 bulunmuştur (65). Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada 73 olgunun yaş aralığı 17-76, yaş ortalaması 55 bildirilmiş olup olguların %67.1'inin 60 yaşın altında tanı aldığı belirlenmiştir (66). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise yaş ortalaması 52-62 arasında bulunmuştur (67-69). Başka bir çalışmada tüm olguların %58.2'si 65 yaşın altında, %33.9'u 65-79 yaş aralığında, %7.9'u 80 yaş ve üzerinde saptanmıştır (70). Çalışmamızda ise olguların yaş aralığı 12-90 olup yaş ortalaması 61 yıl idi. Tanı anında tüm olguların %10.7'si 40 yaşın altında, %32.8'i 40-59 yaş aralığında, %42.6'sı 60-79 yaş aralığında, %13.9'u 80 yaş ve üzeri saptandı. Bulgularımız genel olarak literatür ile uyumlu olmakla beraber Avrupa'da ve Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda bulunan yaş ortalamasının bir miktar altındadır. Ayrıca ülkemizde 59 yaş ve altında tanı alan olgu sayısının Kuzey Avrupa'daki oranlara göre açık bir şekilde yüksek, Güney Afrika'dakilere göre nispeten daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni coğrafi, genetik, çevresel farklılıklar ve çalışmaya dahil edilen popülasyon kaynaklı olabilir. Ek olarak, sosyoekonomik koşullar hastalığın daha erken yaşta ortaya çıkmasında etkili olabilir.

Diffüz büyük B-hücreli lenfomanın erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğüne dair literatürde birçok çalışma mevcuttur. Birkaç çalışma ise kadınlarda daha sık olduğunu savunmaktadır. Avrupa'da yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı 5349 olguda %45/%55 ve 127 olguda %51.1/%48.9 olarak bulunmuştur (64,65). Türkiye merkezli çalışmalarda ise kadın/erkek oranı %51.8/%48.2, %38/%62 ve

%49.2/%50.8 bulunmuştur (67–69). Çalışmamızda ise olguların %36.1'i kadın ve %63.9'u erkek olup erkek oranı literatüre göre açık bir şekilde yüksektir. Literatürde ve çalışmamızda farklı sonuçlar görülmektedir. Bu cinsiyet farklılığı coğrafî, genetik, çevresel farklılıklar ve seçilen olgu popülasyonu nedenli olabilir. Daha doğru sonuçlar için sağlık hizmetlerine ulaşamamasına neden olabilecek sebepler ekarte edilerek araştırmanın genişletilmesi gerekmektedir.

Yirmi makalenin incelendiği bir meta-analizde 5635 olgu değerlendirilmiş ve rituksimab içeren rejimlerle tedavi edilen olgularda erkek cinsiyetin genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (71). Ayrıca 2022 WHO Hematolenfoid Tümörler klasifikasyonunda da kötü prognostik faktörler arasında erkek cinsiyet belirtilmiştir (6). Çalışmamızda belirlediğimiz tarihe kadar 61 olgu hayatını kaybetmiştir. Bu olguların 40'ı erkek, 21'i kadındı. Çalışmamız bu bağlamda literatürü desteklemektedir. Ayrıca olgularımızın %63.9'u erkekti. Erkek cinsiyet oranının yüksek olmasından dolayı çalışmamızda kötü prognozlu olguların baskın olduğu düşünülebilir.

Ann Arbor evresi ise literatürde bildirilen büyük serilerde 2338 (%44) olguda erken, 2828 (%54) olguda ise ileri olarak saptanmıştır (64). 928 olguya ait bir başka çalışmada ise olguların %30.8'i erken, %69.2'si ileri Ann Arbor evreli olarak bulunmuştur (72). Çalışmamızda 100 olgunun Ann Arbor evresine ulaşıldı. Bunların 32'si (%32) erken Ann Arbor evreli iken 68'i (%68) ileri Ann Arbor evreli idi. Verilerimizde ve literatürdeki yüksek olgu sayılı makalelerde ileri evreli olgu sayısı erken evreli olgu sayısına göre çok daha yüksektir. Çalışmamızda Ann Arbor evresinin literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

IPI skoru ise Székely ve arkadaşlarının 5349 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada olguların %58'inde düşük, %34'ünde yüksek saptanmıştır (64). Literatürdeki bir başka çalışmada olguların %57.4'ünde düşük, %42.6'sında yüksek olarak bulmuşlardır (65). Çalışmamızda ise 100 olgunun IPI skoruna ulaşıldı. Bunların 49'unun (%49) IPI skoru düşük, 51'inin (%51) ise yüksek olarak belirlendi. Literatürdeki bazı çalışmalardan farklı olarak olgularımızın yüksek IPI skoru olan hastalardan baskın olduğu görülmektedir. Bu da tanının gecikmesi, ileri yaşta tanı alma, sağlıklı yaşam koşulları gibi farklı nedenlere bağlı olabilir.

Tümör mikroçevresinin bileşenleri ve işlevi, hem tümörün hayatta kalması (immün kaçışı) hem de antitümöral savunma için en önemli faktörlerden biridir. Tümör mikroçevresinin önemli bir bileşeni olan tümör ilişkili makrofajların prognostik önemi ve yeni tedavi stratejileri açısından pek çok araştırma vardır. Son çalışmalarda hematolojik neoplazmlarda, özellikle de Hodgkin lenfomada klinik prognozla tümör mikroçevresindeki makrofajların ilişkili olduğu bulunmuştur (73). Bununla birlikte DBBHL, NOS'taki önemi hala tartışma konusudur.

2023 yılında yayınlanan bir derlemeye toplam 2992 DBBHL hastası içeren yirmi üç çalışma dahil edilmiştir. Bu derlemede tümör mikroçevresindeki yüksek yoğunlukta M2 TAM'lar (CD163 pozitif makrofajlar), DBBHL hastalarında olumsuz

genel sağkalım ($p = 0.005$) ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (74). Benzer şekilde literatürdeki birkaç çalışma da CD163(+) makrofajlardaki artışı genel ve progresyonsuz sağkalımın kısalması ile ilişkili bulmuşlardır (63,75,76). Başka bir çalışmada yüksek CD163 ekspresyon seviyesinin kötü prognoz için önemli bir faktör olduğu belirlenmiştir (77). Yayınlanan birkaç çalışmada ise CD163 ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki olmadığı gözlemlenmiştir (78,79). Çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen CD163 ekspresyon oranları arttıkça genel sağkalımın azaldığı görülmektedir ($p>0.05$) (tablo 12).

Literatürde birkaç çalışmada DBBHL’de yüksek CD68 ekspresyonu olan olguların düşük CD68 ekspresyonu olanlara göre önemli ölçüde daha kısa genel ve progresyonsuz sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır (63,76). Bunun aksine yayınlanan birkaç çalışmada yüksek CD68(+) TAM ekspresyonu ile uzun progresyonsuz ve genel sağkalım arasında ilişki gözlemlenmiştir (75,78). Parkhi ve arkadaşlarının çalışmasında ise CD68 TAM’lar genel ve progresyonsuz sağkalım ile ters bir ilişki göstermiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (79). Başka bir çalışmada ise DBBHL hastalarında CD68(+) TAM yoğunluğu ile genel sağkalım ($p = 0.734$) arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (74). Çalışmamızda ise literatürdeki bazı çalışmalara benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen CD68 ekspresyon oranları arttıkça genel sağkalımın azaldığı görülmektedir ($p>0.05$) (tablo 12).

Nam ve ark. ise santral sinir sistemi DBBHL’lerini incelemişler ve CD68 (+) hücre sayısındaki artışı uzun genel ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili saptamışlardır ($p = 0.021$ ve 0.004). Ayrıca M2 makrofaj sayısındaki artışın kötü klinik sonuçla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (80). Çalışmamızda 9 olgu beyinde lokalizeydi. Değerlendirirken tümör lokalizasyonu olgu sayısının azlığı nedeni ile göz ardı edildi. Ancak olguların 8’inin belirlediğimiz tarihte yaşamını yitirdiği saptandı. Bu olguların ortalama CD68 ekspresyon yüzdeleri 21, CD163 ekspresyon yüzdeleri ise 26 olarak belirlendi. Çalışmamızda CD68 ve CD163 ekspresyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamasına rağmen çalışmamızdaki santral sinir sistemi DBBHL’lerinde ortalama CD163 ekspresyonu, ortalama CD68 ekspresyonundan büyük saptandı. Bu bulgular ile santral sinir sistemi DBBHL’lerinde artmış CD163 ekspresyonu kötü prognozu işaret edebilir.

Literatürde bir çalışmada yüksek CD68 veya CD163 ekspresyonu, yüksek ECOG (>1), daha fazla ektranodal organ tutulumu (>1), ileri Ann Arbor evresi (III/IV), yüksek serum LDH düzeyi, yüksek IPI skoru ile anlamlı derecede ilişkili saptanmıştır (63). Bir derlemede tümör mikroçevresindeki yüksek yoğunluktaki M2 TAM’ların (CD163 pozitif makrofajlar) DBBHL hastalarında ileri hastalık evresi ($p=0.003$) ile önemli bir ilişkisi olduğu bulunmuştur, ancak IPI skoru ($p=0.138$) ile ilişki saptanmamıştır. DBBHL hastalarında CD68(+) TAM yoğunluğu ile hastalık evresi ($p = 0.366$) ve IPI skoru ($p = 0.466$) arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (74). Çalışmamızda ise yüksek CD68 veya CD163 ekspresyonu ile yüksek IPI skoru (3-5), ileri Ann Arbor evresi (III-IV) ve ektranodal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (CD68: $p=0.028$, $p<0.001$, $p=0.002$, CD163: $p=0.017$, $p=0.002$, $p=0.001$).

Poles ve ark. EBV negatif DBBHL'lerindeki yüksek CD163/CD68 oranını ileri evre/yüksek tümör yükü olan hastalıkla ilişkili saptamışlardır (81). Çalışmamızda ise CD68/CD163 oranı ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi ($p=0.589$). Ancak ileri Ann Arbour evresi olan olguların CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdeleri erken olan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, $p=0.002$). Bu nedenle kötü prognozlu olguları belirlerken CD163/CD68 oranından ziyade CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdelerinin kullanılması daha sağlıklı olabilir.

Literatürdeki bir çalışmada spearman korelasyon analizi ile CD68 ile CD163 ekspresyonu arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur (63). Çalışmamızda da benzer şekilde CD68 ile CD163 ekspresyonu arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Ayrıca yakın zamanda makrofajların M1/M2 sınıflamasının çok basit olabileceği ve M2 makrofajlarının farklı işlevleri olduğu öne sürülmüştür. Mantovani ve arkadaşları tarafından, M2 makrofajlarının onları aktive eden belirli uyarana bağlı olarak üç alt popülasyona ayrıldığı alternatif bir sınıflandırma önerilmiştir (39). Buna göre, M2a ve M2b grupları Th2 tipi sitokinleri salgılayarak Th2 bağışıklık yanıtını uyarır, M2c makrofaj alt grubu ise immünolojik olarak Th-1 tipi bir yanıt olan inflamasyonun baskılanmasından sorumludur (39). Literatürde M1/M2 oranının ilişkilendirildiği farklı klinik sonuçların çıkmasının nedeni DBBHL, NOS'un heterojen yapısı, M1 veya M2 alt tiplerinin farklı işlevlerinin olması ve bu alt tipleri sadece immunohistokimyasal olarak uygulanan CD68 ve CD163 antikorları ile belirlemenin mümkün olmaması olabilir.

2019 yılında Tamma ve arkadaşları, 60 olgudan oluşan çalışmalarında GCB-DBBHL ve ABC-DBBHL olguları arasındaki CD68, CD163 ve CD34 ile pozitif boyanan hücrelerin düzeylerini karşılaştırmışlar ve ABC-DBBHL olgularında CD68, CD163 ve CD34'ün anlamlı artış gösterdiğini bulmuşlardır (82). CD68 pozitiflik yüzdesi ABC-DBBHL olgularında %17, GCB-DBBHL olgularında %4,8 ve CD163 pozitiflik yüzdesi ise ABC-DBBHL olgularında %8,73, GCB-DBBHL olgularında %4,6 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır ($p<0.001$). CD34 pozitiflik yüzdesini ise ABC-DBBHL olgularında %4, GCB-DBBHL olgularında ise %1,6 olarak değerlendirmişlerdir (82). Bizim çalışmamızda ise GCB-DBBHL ve ABC-DBBHL olguları arasında CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemekle birlikte ABC-DBBHL olgularında GCB-DBBHL olgularına göre daha yüksek CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdeleri mevcuttur (şekil 16). ABC-DBBHL olgularının GCB-DBBHL olgularına göre daha kötü prognozlu olduğu bilindiğinden (33) CD68 ve CD163 ekspresyon artışı, daha agresif hastalık özelliklerini ve daha kötü prognozu akla getirmektedir. Ayrıca bugüne kadar literatürde CD68 ve CD163(+) makrofajlar için belirlenen kesin bir eşik değeri mevcut değildir. Bu da literatürdeki farklı sonuçların nedeni olabilir.

DBBHL hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada M1 veya M2 makrofajlar için çift immünhistokimyasal boyama uygulanmıştır. Çift pozitif hücrelerin ortalama sayısı sayılarak kaydedilmiştir. Olguların prognozunu tahmini için M1 ve M2 spesifik makrofaj tiplerinin belirlenmesinin TAM'ların bir bütün olarak (CD68(+)) hücreler) belirlenmesinden daha üstün olduğu bilgisine ulaşılmıştır (77). Çift

immünohistokimyasal boyama ile değerlendirme yapılamaması çalışmamızın eksik yönlerinden biridir. Çalışmamızda hem CD68 hem de CD163 antikoları ile ekspresyon gösteren M2 makrofajlar eş zamanlı uygulanan belirteçlerle değerlendirilemediği için prognoz tahmini konusunda kullandığımız yöntem yanıltıcı olabilir.

Marchesi ve arkadaşları ise yoğun tedavilerden yararlanabilecek yüksek riskli hastaları belirlemek için tanı anında DBBHL hastalarında klasik immünohistokimyasal boyama paneliyle birlikte çift immüno floresans kullanımının önemini vurgulamışlardır (83). Çalışmamızda kullandığımız makrofaj belirteçlerinin (CD68, CD163) bu hücrelere tamamen spesifik olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu belirteçler genellikle dendritik hücreler ve periferik lenfositler gibi diğer hücrelerde de eksprese edilir. Çalışmamızın eksik yönlerinden biri de kullandığımız antikoların sadece makrofajlara spesifik olmamasıdır. Çalışmamızdaki ve literatürde bu antikoları kullanan çalışmalarda farklı sonuçların nedeni antikoların spesifik olmaması olabilir.

Breinholt ve arkadaşlarının çalışmasında CD68(+) TAM'ların PD-L1 protein ekspresyonunun ana kaynağı olduğu belirlenmiştir (84) ve bu bulgular ile immün kontrol noktası blokajı tedavisinde CD68(+) TAM'ların anlamlı prediktif değere sahip olabileceği görülmüştür. Ayrıca primer testis lenfomaları ile ilgili bir çalışmada yüksek PD-L1+ CD68+ makrofaj içeriğinin olumlu sağkalımı öngördüğü bulunmuştur, bu bulgular ile tümör mikroçevresindeki CD68 makrofajların ve PD-1 – PD-L1 yolunun tedavi gidişatının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğu sonucuna varılmıştır (85). İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin renal hücreli karsinom, melanom ve akciğer kanserlerinde etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen (86–88) lenfomalarda araştırma aşamasındadır. 2021 yılında yapılan başka bir çalışmada ise kanser tedavilerinde TAM'ları hedef alan terapötik stratejilerin TAM'ları yok etme veya yeniden programlama ve TAM aracılı fagositozu artırmak için inhibitör molekülleri hedefleme gibi yolları hedeflediği bildirilmiştir (89). TAM'ların anti-tümör, pro-tümör aktivitesi yanı sıra immün kontrol noktası inhibitörleri ile ilişkisi nedeniyle de DBBHL tedavisinde yeni açılımlara sebep olabileceği düşünülebilir.

Mitteldorf ve ark. primer kutanöz DBBHL'lerde tümör mikroçevresindeki inflamasyonun, CD68(+) makrofajlardan ziyade CD163(+) makrofajlardan oluştuğunu fark etmişlerdir (CD68:CD163=1:4 ila 6) (90). Li ve ark. ise mantle hücreli lenfomada CD68(+) makrofajları, CD68/CD163 oranı 3:1 ile CD163(+) makrofajlarından daha yüksek sayıda bildirmiştir (91). Bizim çalışmamızda ise IPI skoru yüksek ve Ann Arbor evresi ileri olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdesi saptandı. Bu bulgular ile tümör mikroçevresindeki CD68 veya CD163 (+) makrofajların hakimiyeti, tümör tipi ve agresifliği ile ilişkili olabilir. Tümör mikroçevresinde düşük dereceli lenfomalarda CD68(+) makrofajlar, yüksek dereceli lenfomalarda ise CD163(+) makrofajlar baskın olabilir. Bu konuda daha fazla olgu sayısı ve daha çeşitli lenfoma grupları içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak DBBHL'de TAM'lar ile tümör hücreleri arasındaki ilişki son zamanlarda dikkati çeken konular arasındadır. DBBHL hastalarının prognostik heterojenitesi CD68 ve CD163 antikorlarının farklı ekspresyon düzeyleri ile kanıtlanabilir. CD68 ve CD163 (+) makrofajların IPI skoru, Ann Arbor evresi, ektranodal hastalık ilişkisi ve ABC/GCB alt tiplerinde farklı hastalık biyolojisine neden oldukları görülmektedir. Ancak CD68 ve CD163 (+) makrofajların klinik prognostik önemi, muhtemelen antikorları değerlendirilirken kullanılan yöntem, hasta popülasyonları, belirli bir eşik değerinin olmaması ve makrofaj alt tiplerindeki farklılıklar nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir. Bu yüzden hastalığın prognozunu belirlemek ve gelecekte geliştirilecek hedef tedaviler için TAM'ların değerlendirildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Lenfomalarındaki anjiyogenik süreçler karmaşıktır. Mikrovasküler dansite farklı tümörlerde uzun yıllardır araştırılmasına rağmen lenfomalarda son yıllarda dikkati çekmiş ve farklı lenfoma tiplerinde heterojen bulunmuştur. Daha agresif gidişli mantle hücreli lenfoma ve DBBHL ile karşılaştırıldığında kronik lenfositik lenfomada önemli oranda daha yüksek olarak bildirilmiştir (92). Aksine, bir başka çalışmada ise periferik T hücreli lenfoma ve DBBHL gibi agresif lenfomalarda en yüksek değerlerdeyken kronik lenfositik lenfoma gibi yavaş seyirli lenfomalarda düşük olarak bildirilmiştir (93). Ek olarak, MVD non-Hodgkin lenfomanın bazı agresif alt tiplerinde (örn., Burkitt veya periferik T hücreli lenfoma) en yüksek, diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi diğer agresif non-Hodgkin lenfomalarda orta düzeyde ve foliküler lenfomada en düşük olarak saptanmıştır (94,95). Bir çalışmada kronik lenfositik lenfoma ile DBBHL ve mantle hücreli lenfoma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (96). Bir diğer çalışmada ise MVD, DBBHL'de %60 ve düşük dereceli foliküler lenfomada %43 izlenmiştir, bu bulgular ışığında anjiyogenez ve yüksek dereceli lenfoma arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (97). Literatürdeki bu çeşitlilik nedeni ile mikrovasküler dansite farklı lenfoma tiplerinde hala araştırma konusudur.

Literatürde bir çalışmada MVD'nin IPI skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmuştur. Yüksek IPI skoru olan DBBHL hastalarında yüksek MVD gözlemlenmiştir (97). 97 DBBHL olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada MVD ile kemoterapiye yanıt, ektranodal hastalığın varlığı veya yokluğu, tanı anındaki evre arasında korelasyon saptanmıştır (98). Bir başka çalışmada ise DBBHL'de MVD ile kemoterapiye yanıt arasında bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (99). Çalışmamızda ise mikrovasküler dansite ile ektranodal hastalığın varlığı veya yokluğu, IPI skoru ve tanı anındaki evre arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.477$, $p=0.121$, $p=0.645$).

Yirmi sekiz DBBHL olgusundan oluşan primer meme lenfomalarının sunulduğu bir çalışmada mikrovasküler dansite artışının daha kötü sağkalımın zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir göstergesi olduğu saptanmıştır ($p=0,041$) (100). 33 testis DBBHL'sinin incelendiği çalışmada ise yüksek intratümöral mikrovasküler dansitenin kötü genel sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). 608 DBBHL olgusu içeren 1373 non-Hodgkin lenfoma olgusunun derlendiği bir meta-analizde yüksek MVD olumsuz genel sağkalım ($p=0,000$) ile ilişkili saptanmış olup

progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunamamıştır (102). Çalışmamızda ise mikrovasküler dansite ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.827$). Literatür ile çalışmamız arasında saptanan farklılığın sebebi olgulara ait sağkalım bilgilerine ulaşmamızdaki yetersizlik olabilir.

Bir çalışmada mikrodamarları göstermek için immunohistokimyasal olarak uygulanan CD34 antikoru ile dijital morfometri kullanılarak vasküler çap ölçümü yapılmıştır. DBBHL ile folliküler lenfoma arasında ortalama vasküler çap açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu ve yüksek dereceli lenfomaların daha büyük CD34 (+) endotel alanına sahip olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (103). Aksine, Spira ve ark. ise mikrovasküler lümen çapını, folliküler lenfomada DBBHL'ye göre anlamlı derecede daha büyük bildirmişlerdir ($p < 0.05$) (104). Bu nedenle vasküler çap farklı lenfoma tiplerinde farklı sonuçları ön görebilir ve MVD ile vasküler çapın birlikte değerlendirilmesi daha anlamlı olabilir.

Bir çalışmada anti-CD34 ile, anti-CD31 veya anti-faktör VIII'e kıyasla önemli ölçüde daha fazla sayıda damar saptanmıştır. Bu farkın kılcal damar boyutundaki damarları boyama yetersizliğinden kaynaklandığı ve anti-CD31 veya anti-Faktör VIII ile boyandıktan sonra tespit edilemeyen kılcal damarların sayısının tümör tipine özgü olduğu belirtilmiştir. Kronik lenfositik lenfoma ve foliküler lenfomada, MVD anti-CD34'te anti-CD31 ile boyanmaya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. DBBHL'de ise CD34, CD31 ve FVIII ile boyandığında mm^2 başına sırasıyla 91.3, 78.3 ve 61.3 adet mikrodamar sayılmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (105). Başka bir çalışmada ise FVIII ilişkili antijenin CD31'den anlamlı olarak daha fazla sayıda kan damarı (yaklaşık 2,5 kat daha fazla) boyadığı bildirilmiştir (99). Çalışmamızda MVD ile klinik prognostik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki çıkmamasının nedeni uyguladığımız CD31 antikorda saydığımız damar sayısının gerçekte olan damar sayısından az olması olabilir. Literatürdeki çalışmalarda MVD'deki çeşitliliği farklı endotel hücre belirtecinin kullanılması açıklayabilir. Ayrıca mikrodamarları örneklemek, mikroskopik değerlendirmede tanımlamak ve kaydetmek için kullanılan kesin kriterler olmaması tutarsızlıklara neden olabilir.

Literatürde bir çalışmada ise MVD'nin prognostik gücünün tümör dokusundaki kılcal damarlar arası mesafeye bağlı olduğu savunulmuştur (106). Bu çalışmada CD31 antikoru kullanılarak mikrometre cinsinden damarlar arasındaki mesafe ölçülmüştür. Oksijenin, besinlerin, atıkların damarlara doğru ve damarlardan difüzyonla transferi için en uzak mesafenin muhtemelen 1-2 mm olduğu düşünülmektedir (38). Bu bağlamda dijital tarama sistemleri kullanılarak damarlar arasındaki mesafenin ölçülmesi daha doğru sonuçlara ulaşılmasını ve anjiyogenez inhibitörlerinin etki ve tedaviye direnç mekanizmasının anlaşılmasını sağlayabilir. Çalışmamızın eksik yönlerinden biri de MVD'yi değerlendirirken damarlar arası mesafeyi göz ardı etmemizdir.

Akciğer, meme, böbrek karsinomları ve glioblastom için MVD'nin daha düşük olduğu, buna karşın prostat karsinomunda MVD'nin normal dokuya göre daha

yüksek olduğu bildirilmiştir (107). Literatürde solid tümörler yanı sıra hematolojik malignitelerde de organa spesifik anjiyogenez olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Bir çalışmada primer dalak lenfomalarında kan damarlarının daha fazla sayıda olduğu bildirilmiştir (108). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda MVD ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmamasının bir nedeni de olguların tanı aldığı organların heterojenitesi olabilir. Çalışmamızın eksik yönlerinden biri de her organda lokalize yeterli sayıda olgu olmamasından dolayı organa spesifik değerlendirme yapılamamış olmasıdır.

Bir çalışmada MVD ile CD68 ekspresyonu arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığı incelenmiş ve korelasyon tespit edilememiştir (109). Biz de bu çalışmada olduğu gibi CD68 ve MVD arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık ancak bu çalışmaya ek olarak CD163 ile MVD arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Benzer şekilde CD163 ile MVD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamadık. TAM tümör anjiyogenezinin artırılmasında veya azaltılmasında kesin bir role sahip olan tümör mikroçevresinin ana bileşenlerindendir (42). Ancak çalışmamızda MVD ile TAM'lar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle, TAM'lar DBBHL'de anjiyogenezden farklı bir role sahip olabilir.

Bir çalışmada tedaviye yanıt veren ve yanıt vermeyen gruplardaki CD68 ekspresyonu ve damar sayısı arasında fark olup olmadığı da incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdiği gözlenmiştir. Yanıt vermeyen grupta CD68 ekspresyonu ve damar sayısı (MVD), yanıt veren gruptaki CD68 ekspresyonu ve damar sayısına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızda ise relaps durumu incelenmiştir. Relaps durumu ile CD68, CD163 ve MVD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmesine de relaps gelişen/tedaviye yanıtsız olgularda CD68, CD163 ekspresyon yüzdeleri ve MVD, relaps gelişmeyen/tedaviye yanıt veren olgulara göre daha yüksek değerlerde idi (şekil 18). Bu nedenle CD68, CD163 ekspresyonunun ve MVD'nin artışı kötü prognostik özellik olarak düşünülebilir.

Tümör mikroçevresinin elemanları yanı sıra uzaysal yapısının da tümörün hayatta kalması, büyümesi, invazyonu, immunoterapiye direnci için temel özellik olduğunu bildiren bir yayın mevcuttur (110). Çalışmamızda incelediğimiz alan tümörün çok küçük bir alanını temsil etmektedir. Ayrıca uygun fiksasyona sahip, takip artefaktı içermeyen, nekroz ve hemoraji alanı bulunmayan, yeterli tümör alanı içeren dokular incelemeye dahil edilmektedir. Tümör içerisinde ve çevresinde CD68, CD163(+) makrofajlar ve MVD farklı olabilir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edememiş olmamızın nedeni uzaysal yapıyı göz ardı etmiş olmamız olabilir. Çalışmamızın eksik yönlerinden biri de tümörün küçük bir alanını incelememiz, tümör çevresini değerlendirmeye dahil etmemiş olmamız ve uzaysal yapısını göz ardı etmemizdir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya 2006-2022 yılları arasında bölümümüzde tanı alan 122 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma olgusu dahil edilmiştir. Bu olguların tanımlayıcı özellikleri yanı sıra tümör mikroçevresindeki CD68, CD163 ekspresyon yüzdeleri, CD68/CD163 oranı ve mikrovasküler dansitenin klinik özelliklerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Şu bulgular elde edilmiştir:

- CD68 ekspresyon yüzdesinin ortalaması ile Ann Arbor evresi, IPI skoru ve ektranodal hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).
- Yüksek IPI skoru veya ileri Ann Arbor evresi olan olguların CD68 ekspresyon yüzdeleri düşük olan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.028$, $p<0.001$).
- Ektranodal hastalığı olan olguların CD68 ekspresyon yüzdeleri ektranodal hastalığı olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.002$).
- CD68 antikorunun ekspresyon yüzdesinin ortalaması ile cinsiyet ve relaps arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
- CD163 ekspresyon yüzdesinin ortalaması ile Ann Arbor evresi, IPI skoru ve ektranodal hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).
- Yüksek IPI skoru ve ileri Ann Arbor evresi olan olguların CD163 ekspresyon yüzdeleri düşük olan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.017$, $p=0.002$).
- Ektranodal hastalığı olan olguların CD163 ekspresyon yüzdeleri olmayan olgulara göre daha yüksek bulundu ($p=0.001$).
- CD163 antikorunun ekspresyon yüzdesinin ortalaması ile cinsiyet ve relaps arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- İstatistiksel olarak GCB-DBBHL ve ABC-DBBHL olgularının CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdeleri arasında anlamlı fark gözlenmemekle ($p=0.21$, $p=0.347$) birlikte ABC-DBBHL olgularında GCB-DBBHL olgularına göre daha yüksek CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdesi saptandı.

- Spearman korelasyon analizine göre CD68 ve CD163 ekspresyon yüzdesi arasında doğrusal yönde, orta kuvvette bir ilişki görüldü ($Rho=0.465$; $p<0.001$).
- Spearman korelasyon analizine göre mikrovasküler dansite ile CD68, CD163 ekspresyon yüzdesi ve CD68/CD163 oranı arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
- İstatistiksel olarak CD68/CD163 oranı ile cinsiyet, ekstrasnodal hastalık, relaps, IPI skoru, Ann Arbor evresi ve Hans algoritması arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- İstatistiksel olarak MVD ile cinsiyet, ekstrasnodal hastalık, relaps durumu, IPI skoru, Ann Arbor evresi ve Hans algoritması arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- Genel sağkalım ile CD68, CD163 ekspresyon yüzdesi ve MVD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen CD68 ve CD163 ekspresyon oranları ve MVD arttıkça genel sağkalımın azaldığı belirlendi.
- Olguların 32'si ilk yılda, 11'i ikinci yılda, 8'i üçüncü yılda, 3'ü dördüncü yılda ve kalan 7 olgu da 5-9. yıllar arasında hayatını kaybetti. Takip süresi boyunca ölen olguların neredeyse tamamı ilk 50 ay içinde hayatını kaybetti.
- Tüm olguların ortalama yaşam süresi 31 ay, takip süresi boyunca ölen olguların ortalama yaşam süresi 11 ay olarak belirlendi.

KAYNAKÇA

1. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, vd. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Eylül 2015;26:v116-25.
2. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, vd. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 23 Eylül 2010;116(12):2040-5.
3. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, vd. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*. Temmuz 2014;41(1):14-20.
4. Chen Y, Song Y, Du W, Gong L, Chang H, Zou Z. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J Biomed Sci*. 20 Aralık 2019;26(1):78.
5. Zhang H, Liu L, Liu J, Dang P, Hu S, Yuan W, vd. Roles of tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers. *Mol Cancer*. 21 Mart 2023;22(1):58.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board: Haematolymphoid Tumours [Internet]. 5. bs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2022 [a.yer 11 Ekim 2024]. Erişim adresi: [Internet; beta version ahead of print (in progress)]. [cited 2022 Aug 29]. (WHO classification of tumors series, 5th ed.). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int>.
7. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 04 Mart 2021;384(9):842-58.
8. Phillips AA, Smith DA. Health Disparities and the Global Landscape of Lymphoma Care Today. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Mayıs 2017;(37):526-34.
9. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 01 Haziran 1997;89(11):3909-18.

10. Cerhan JR, Krickler A, Paltiel O, Flowers CR, Wang SS, Monnereau A, vd. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* Ağustos 2014;2014(48):15-25.
11. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, vd. Impact of Concordant and Discordant Bone Marrow Involvement on Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *Journal of Clinical Oncology.* 10 Nisan 2011;29(11):1452-7.
12. Arthur SE, Jiang A, Grande BM, Alcaide M, Cojocaru R, Rushton CK, vd. Genome-wide discovery of somatic regulatory variants in diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Commun.* 01 Ekim 2018;9(1):4001.
13. Xu J, Li P, Chai J, Yu K, Xu T, Zhao D, vd. The clinicopathological and molecular features of sinusoidal large B-cell lymphoma. *Mod Pathol.* Mayıs 2021;34(5):922-33.
14. Engelhard M, Brittinger G, Huhn D, Gerhartz HH, Meusers P, Siegert W, vd. Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. *Blood.* 01 Nisan 1997;89(7):2291-7.
15. Lai R, Medeiros LJ, Dabbagh L, Formenti KS, Coupland RW. Sinusoidal CD30-Positive Large B-Cell Lymphoma: A Morphologic Mimic of Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Modern Pathology.* Mart 2000;13(3):223-8.
16. Li M, Liu Y, Wang Y, Chen G, Chen Q, Xiao H, vd. Anaplastic Variant of Diffuse Large B-cell Lymphoma Displays Intricate Genetic Alterations and Distinct Biological Features. *American Journal of Surgical Pathology.* Ekim 2017;41(10):1322-32.
17. Wu B, Vallangeon B, Galeotti J, Sebastian S, Rehder C, Wang E. Epstein-Barr virus-negative diffuse large B cell lymphoma with aberrant expression of CD3 and other T cell-associated antigens: report of three cases with a review of the literature. *Ann Hematol.* Ekim 2016;95(10):1671-83.
18. Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmänn T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, vd. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large

B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Haematologica*. Ekim 2013;98(10):1554-62.

19. Vela-Chávez T, Adam P, Kremer M, Bink K, Bacon CM, Menon G, vd. Cyclin D1 positive diffuse large B-cell lymphoma is a post-germinal center-type lymphoma without alterations in the CCND1 gene locus. *Leuk Lymphoma*. Mart 2011;52(3):458-66.
20. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, Manyam GC, Visco C, Tzankov A, vd. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 04 Nisan 2013;121(14):2715-24.
21. Salas MQ, Climent F, Tapia G, DomingoDomènech E, Mercadal S, Oliveira AC, vd. Clinicopathologic features and prognostic significance of CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results in a homogeneous series from a single institution. *Biomarkers*. Şubat 2020;25(1):69-75.
22. Phang KC, Akhter A, Tizen NMS, Rahman FA, Zahratul Azma R, Elyamany G, vd. Comparison of protein-based cell-of-origin classification to the Lymph2Cx RNA assay in a cohort of diffuse large B-cell lymphomas in Malaysia. *J Clin Pathol*. Mart 2018;71(3):215-20.
23. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, vd. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 01 Ocak 2004;103(1):275-82.
24. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, Rives S, Martínez A, Bosch F, vd. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 01 Ocak 2003;101(1):78-84.
25. Berglund M, Thunberg U, Amini RM, Book M, Roos G, Erlanson M, vd. Evaluation of immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Mod Pathol*. Ağustos 2005;18(8):1113-20.
26. Hasselblom S, Ridell B, Sigurdardottir M, Hansson U, Nilsson-Ehle H, Andersson PO. Low rather than high Ki-67 protein expression is an adverse prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. Ağustos 2008;49(8):1501-9.

27. Young KH, Leroy K, Møller MB, Colleoni GWB, Sánchez-Beato M, Kerbauf FR, vd. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: an international collaborative study. *Blood*. 15 Ekim 2008;112(8):3088-98.
28. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, vd. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 20 Temmuz 2019;37(21):1790-9.
29. Garcia-Recio M, Wudhikarn K, Pennisi M, Alonso-Trillo R, Flynn J, Shouval R, vd. The International Prognostic Index Is Associated with Outcomes in Diffuse Large B Cell Lymphoma after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(3).
30. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, vd. Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20⁺ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology*. 10 Mayıs 2010;28(14):2373-80.
31. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, vd. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 01 Mart 2007;109(5):1857-61.
32. Bernd HW, Ziepert M, Thorns C, Klapper W, Wacker HH, Hummel M, vd. Loss of HLA-DR expression and immunoblastic morphology predict adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma - analyses of cases from two prospective randomized clinical trials. *Haematologica*. 01 Kasım 2009;94(11):1569-80.
33. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors J, Campo E, Fisher R, vd. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 20 Haziran 2002;346(25):1937-47.
34. Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer*. 10 Ağustos 2014;14(8):517-34.
35. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, Tulpule A, Flinn IW, Kolevska T, vd. Randomized Phase II Study of R-CHOP With or Without Bortezomib in Previously Untreated Patients With Non-Germinal

Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 01 Kasım 2017;35(31):3538-46.

36. Hart IR, Saini A. Biology of tumour metastasis. The Lancet. Haziran 1992;339(8807):1453-7.
37. NORRBY K. Angiogenesis: new aspects relating to its initiation and control. APMIS. 15 Ocak 1997;105(1-6):417-37.
38. Kumar, Vinay. Robbins Basic Pathology. 10. bs. Elsevier; 2017.
39. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. C. 25, Trends in Immunology. 2004.
40. Mueller M. Inflammation and angiogenesis: Innate immune cells as modulators of tumor vascularization. İçinde: Tumor Angiogenesis: Basic Mechanisms and Cancer Therapy. 2008.
41. Tarte K. Role of the microenvironment across histological subtypes of NHL. Hematology. 2017;2017(1).
42. Ribatti D, Tamma R, Annese T, Ingravallo G, Specchia G. Macrophages and angiogenesis in human lymphomas. C. 24, Clinical and Experimental Medicine. 2024.
43. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis. C. 141, Cell. 2010.
44. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. C. 23, Trends in Immunology. 2002.
45. Solinas G, Germano G, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. J Leukoc Biol. 2009;86(5).
46. Quatromoni JG, Eruslanov E. Tumor-associated macrophages: Function, phenotype, and link to prognosis in human lung cancer. C. 4, American Journal of Translational Research. 2012.

47. Liu J, Geng X, Hou J, Wu G. New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression. *Cancer Cell Int.* 21 Aralık 2021;21(1):389.
48. Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, Garlanda C. Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 16 Kasım 2022;21(11):799-820.
49. Aizaz M, Khan A, Khan F, Khan M, Musad Saleh EA, Nisar M, vd. The cross-talk between macrophages and tumor cells as a target for cancer treatment. *Front Oncol.* 14 Kasım 2023;13.
50. NEWMAN PJ. The Role of PECAM-1 in Vascular Cell Biology. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;714(1).
51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=5175> Gene ID: 5175, updated on 27-Aug-2024.
52. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical Expression of Endothelial Markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in Normal Human Tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 01 Nisan 2006;54(4):385-95.
53. McKenney JK, Weiss SW, Folpe AL. CD31 Expression in Intratumoral Macrophages. *Am J Surg Pathol.* Eylül 2001;25(9):1167-73.
54. Folpe AL, Chand EM, Goldblum JR, Weiss SW. Expression of Fli-1, a Nuclear Transcription Factor, Distinguishes Vascular Neoplasms From Potential Mimics. *Am J Surg Pathol.* Ağustos 2001;25(8):1061-6.
55. De Young BR, Frierson HF, Ly MN, Smith D, Swanson PE. CD31 Immunoreactivity in Carcinomas and Mesotheliomas. *Am J Clin Pathol.* Eylül 1998;110(3):374-7.
56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/968>.
57. Kunisch E, Fuhrmann R, Roth A, Winter R, Lungershausen W, Kinne RW. Macrophage specificity of three anti-CD68 monoclonal antibodies (KP1, EBM11, and PGM1) widely used for immunohistochemistry and flow cytometry. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7).

58. <https://www.origene.com/research-areas/m1-and-m2-macrophage-markers>.
59. Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and inflammation: Biological, diagnostic, and therapeutic aspects. C. 18, Antioxidants and Redox Signaling. 2013.
60. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd160.html>.
61. Amar A, Giovanini AF, Rosas MP, Cervantes O. Lymph node reactivity and microvessel density in neck metastases of unknown primary squamous cell carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. Mayıs 2006;72(3):382-6.
62. Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR, Portlock CS, Yahalom J, Straus DJ, vd. The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. Bone Marrow Transplant. 1999;23(6).
63. Li YL, Shi ZH, Wang X, Gu KS, Zhai ZM. Tumor-associated macrophages predict prognosis in diffuse large B-cell lymphoma and correlation with peripheral absolute monocyte count. BMC Cancer. 06 Aralık 2019;19(1):1049.
64. Székely E, Hagberg O, Arnljots K, Jerkeman M. Improvement in survival of diffuse large B-cell lymphoma in relation to age, gender, International Prognostic Index and extranodal presentation: A population based Swedish Lymphoma Registry study. Leuk Lymphoma. 2014;55(8).
65. Boltežar L, Prevodnik VK, Perme MP, Gašljević G, Novaković BJ. Comparison of the algorithms classifying the ABC and GCB subtypes in diffuse large B-cell lymphoma. Oncol Lett. 2018;15(5).
66. Musimar Z, Mpetani M, Abramson JS, Chabner BA, Mohamed Z. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP in a Resource-Limited Setting in South Africa: A Real-World Study. Oncologist. 07 Eylül 2023;28(9):e756-64.
67. Sağlam B, Albayrak M, Yıldız A, Tığlıoğlu P, Tığlıoğlu M, Aras M, vd. The Prognostic Impact of Comorbidity, Nutritional and Performance Status on Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. Niger J Clin Pract. Ekim 2023;26(10):1512-8.

68. Korkmaz G, Ceran F, Dağdaş S, Güneş A, Sunu C, Pepeler M, vd. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio at Diagnosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Niger J Clin Pract.* Ağustos 2024;27(8):1012-9.
69. AKGÜN ÇAĞLIYAN G, HACIOĞLU S, ÜNVER KOLUMAN B, İLKKILIÇ K, NAR R, BAŞER MN, vd. Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? *Turk J Med Sci.* 30 Ağustos 2021;51(4):2112-9.
70. Ulu BU, Yiğenoğlu TN, Başcı S, Bakırtaş M, Şahin D, Darçın T, vd. Factors affecting survival in elderly patients with diffuse large B-Cell lymphoma. *Leuk Res.* Kasım 2021;110:106700.
71. Yıldırım M, Kaya V, Demirpençe Ö, Paydaş S. Systematic review/Meta-analysis The role of gender in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab-containing regimens: a meta-analysis. *Archives of Medical Science.* 2015;4:708-14.
72. Sha C, Barrans S, Cucco F, Bentley MA, Care MA, Cummin T, vd. Molecular High-Grade B-Cell Lymphoma: Defining a Poor-Risk Group That Requires Different Approaches to Therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 20 Ocak 2019;37(3):202-12.
73. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, vd. Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 11 Mart 2010;362(10):875-85.
74. Lin M, Ma S, Sun L, Qin Z. The prognostic value of tumor-associated macrophages detected by immunostaining in diffuse large B cell lymphoma: A meta-analysis. *Front Oncol.* 20 Ocak 2023;12.
75. Nam SJ, Go H, Paik JH, Kim TM, Heo DS, Kim CW, vd. An increase of M2 macrophages predicts poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(11).
76. Carreras J, Kikuti YY, Hiraiwa S, Miyaoka M, Tomita S, Ikoma H, vd. High PTX3 expression is associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2022;113(1).

77. Wada N, Zaki MAA, Hori Y, Hashimoto K, Tsukaguchi M, Tatsumi Y, vd. Tumour-associated macrophages in diffuse large B-cell lymphoma: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Histopathology*. 23 Ocak 2012;60(2):313-9.
78. Cencini E, Fabbri A, Schiattone L, Sicuranza A, Mecacci B, Granai M, vd. Prognostic impact of tumor-associated macrophages, lymphocyte-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Blood Res*. 2020;10(4):97-108.
79. Parkhi M, Chatterjee D, Bal A, Vias P, Yadav BS, Prakash G, vd. Prognostic implications of the tumor immune microenvironment and immune checkpoint pathway in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma in the North Indian population. *APMIS*. 2022;130(2).
80. Nam SJ, Kim S, Kwon D, Kim H, Kim S, Lee E, vd. Prognostic implications of tumor-infiltrating macrophages, M2 macrophages, regulatory T-cells, and indoleamine 2,3-dioxygenase-positive cells in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Oncoimmunology*. 03 Temmuz 2018;7(7):e1442164.
81. Poles WA, Nishi EE, de Oliveira MB, Eugênio AIP, de Andrade TA, Campos AHFM, vd. Targeting the polarization of tumor-associated macrophages and modulating mir-155 expression might be a new approach to treat diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2019;68(2).
82. Tamma R, Ingravallo G, Gaudio F, Annese T, Albano F, Ruggieri S, vd. STAT3, tumor microenvironment, and microvessel density in diffuse large B cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(3).
83. Marchesi F, Cirillo M, Bianchi A, Gately M, Olimpieri OM, Cerchiara E, vd. High density of CD68+/CD163+ tumour-associated macrophages (M2-TAM) at diagnosis is significantly correlated to unfavorable prognostic factors and to poor clinical outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. Haziran 2015;33(2):110-2.
84. Breinholt MF, Oliveira DVNP, Klausen TW, Gang AO, Schejbel L, Pedersen M, vd. High-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 translocations lack tumor-associated macrophages and PD-L1 expression: A possible noninflamed subgroup. *Hematol Oncol*. 2021;39(3).

85. Pollari M, Brück O, Pellinen T, Vähämurto P, Karjalainen-Lindsberg ML, Mannisto S, vd. PD-L1 ⁺ tumor-associated macrophages and PD-1 ⁺ tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in primary testicular lymphoma. *Haematologica*. Kasım 2018;103(11):1908-14.
86. Onoi K, Chihara Y, Uchino J, Shimamoto T, Morimoto Y, Iwasaku M, vd. Immune Checkpoint Inhibitors for Lung Cancer Treatment: A Review. *J Clin Med*. 06 Mayıs 2020;9(5):1362.
87. Carlino MS, Larkin J, Long G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *The Lancet*. Eylül 2021;398(10304):1002-14.
88. Xu W, Atkins MB, McDermott DF. Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 04 Mart 2020;17(3):137-50.
89. Petty AJ, Owen DH, Yang Y, Huang X. Targeting Tumor-Associated Macrophages in Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 22 Ekim 2021;13(21):5318.
90. Mitteldorf C, Berisha A, Pfaltz MC, Broekaert SMC, Schön MP, Kerl K, vd. Tumor Microenvironment and Checkpoint Molecules in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma - New Therapeutic Targets. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017;41(7).
91. Li P, Yuan J, Ahmed FS, McHenry A, Fu K, Yu G, vd. High Counts of CD68+ and CD163+ Macrophages in Mantle Cell Lymphoma Are Associated With Inferior Prognosis. *Front Oncol*. 30 Ağustos 2021;11.
92. RIDELL B, NORRBY K. Intratumoral microvascular density in malignant lymphomas of B-cell origin. *APMIS*. 27 Ocak 2001;109(1):66-72.
93. Aggarwal D, Srivastava G, Gupta R, Pant L, Krishan G, Singh S. Angiogenesis in Non-Hodgkin's Lymphoma: An Intercategory Comparison of Microvessel Density. *ISRN Hematol*. 2012;2012:943089. doi: 10.5402/2012/943089. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22536524; PMCID: PMC3320025.
94. Ribatti D, Vacca A, Nico B, Fanelli M, Roncali L, Dammacco F. Angiogenesis spectrum in the stroma of B-cell non-Hodgkin's lymphomas. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Eur J Haematol*. 02 Ocak 1996;56(1-2):45-53.

95. Ruan J, Hajjar K, Rafii S, Leonard JP. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. Mart 2009;20(3):413-24.
96. RIDELL B, NORRBY K. Intratumoral microvascular density in malignant lymphomas of B-cell origin. *APMIS*. 27 Ocak 2001;109(1):66-72.
97. Shahini L. Clinical Significance of VEGF-A and Microvessel Density in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Low-Grade Follicular Lymphoma. *Acta Clin Croat*. 2017.
98. Ganjoo KN, Moore AM, Orazi A, Sen JA, Johnson CS, An CS. The importance of angiogenesis markers in the outcome of patients with diffuse large B cell lymphoma: a retrospective study of 97 patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 11 Mart 2008;134(3):381-7.
99. Bairey O, Zimra Y, Kaganovsky E, Shaklai M, Okon E, Rabizadeh E. Microvessel density in chemosensitive and chemoresistant diffuse large B-cell lymphomas. *Medical Oncology*. 01 Ağustos 2000;17(4):314-8.
100. Zhao S, Zhang QY, Ma WJ, Zhang MH, Sun WZ, Li H Bin, vd. Analysis of 31 cases of primary breast lymphoma: The effect of nodal involvement and microvascular density. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1).
101. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, Norrby K, Sender Baum M, Ekman T. Testicular lymphoma A Retrospective, Population-based, Clinical and Immunohistochemical Study. *Acta Oncol (Madr)*. 08 Aralık 2004;43(8):758-65.
102. Wu J, Ma S, Sun L, Qin Z, Wang Z, Wang N, vd. Prognostic Value of Microvessel Density in Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2021;144(6):603-12.
103. Mezei T, Horváth E, Turcu M, Gurzu S, Raica M, Jung I. Microvascular density in non-Hodgkin B-cell lymphomas measured using digital morphometry. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(1):67-71.
104. Spira D, Adam P, Linder C, Spira SM, Pintoffl J, Claussen CD, vd. Perfusion and Flow Extraction Product as Potential Discriminators in Untreated Follicular and Diffuse Large B Cell Lymphomas Using Volume Perfusion CT With Attempt at Histopathologic Explanation. *American Journal of Roentgenology*. Haziran 2012;198(6):1239-46.

105. NORRBY K, RIDELL B. Tumour-type-specific capillary endothelial cell stainability in malignant B-cell lymphomas using antibodies against CD31, CD34 and Factor VIII. *APMIS*. 07 Nisan 2003;111(4):483-9.
106. Hlatky L. Clinical Application of Antiangiogenic Therapy: Microvessel Density, What It Does and Doesn't Tell Us. *CancerSpectrum Knowledge Environment*. 19 Haziran 2002;94(12):883-93.
107. Eberhard A, Kahlert S, Goede V, Hemmerlein B, Plate KH, Augustin HG. Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors: implications for antiangiogenic tumor therapies. *Cancer Res*. 01 Mart 2000;60(5):1388-93.
108. Dușe AO, Ceașu RA, Mezei T, Cîmpean AM, Gaje P, Ioniță H, vd. Mast cells contribute to the angiogenesis in non-Hodgkin lymphoma. An immunohistochemical study based on the relationship with microvessel density. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(3 Suppl):1091-6.
109. Marinaccio C, Ingravallo G, Gaudio F, Perrone T, Nico B, Maoirano E, vd. Microvascular density, CD68 and tryptase expression in human Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leuk Res*. 2014;38(11).
110. Chen L, Meng J, Zhou Y, Zhao F, Ma Y, Feng W, vd. Efficient 3D imaging and pathological analysis of the human lymphoma tumor microenvironment using light-sheet immunofluorescence microscopy. *Theranostics*. 2024;14(1).

EKLER

EK-1: Tez Çalışma Onay Formu



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
I Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-22-2538

2538-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği’nde yapılması planlanan“Diffüz büyük B hücreli lenfomada immün checkpointlerin; tümör mikroçevre matrisi, mikroçevre hücresel elemanları ve mikrovasküler dansitesi arasındaki ilişki” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

06/04/2022

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat: Etik Kurul EKadıoğlu

Tel: 0 (312) 552 66 00

EK-2: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAşTIRMANIN AÇIK ADI	Diffüz büyük B hücreli lenfomada immün checkpointlerin; tümör mikroçevre matriksi, mikroçevre hücresel elemanları ve mikrovasküler dansitesi arasındaki ilişki
VARSA ARAşTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIşMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAřKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast. ve Kl. Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	1
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	1
Prof. Dr. Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	1
Prof. Dr. Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	1
Prof. Dr. Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	1
Prof. Dr. Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	1
Prof. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	1
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	1
Doç. Dr. Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	1
Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	1
Doç. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	1
Doç. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	1
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	1
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	1
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	iřletmeci	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	1

*: Toplantıda Bulunma

EK-3: Tez Konusu Onay Formu

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Sevdenur Özdüzgün Polat
Telefon:	
E-Posta:	
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	21.07.2020
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	21.07.2024
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç Dr Aydan Kılıçarslan
*Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Aydan Kılıçarslan
Ünvanı:	Doçent Doktor
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Telefon:	
E-Posta:	

***Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 05.02.2020 tarihli ve 1544 sayılı yazısına istinaden aynı disiplinden ikinci bir tez tanışmanı teklif edilmemelidir.**

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)
Diffüz büyük B hücreli lenfomalarda mikrovasküler dansitenin prognostik önemi, mikrovasküler yapılarıdaki Bcl-2 ekspresyonu ve mast hücreleri ile ilişkisi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)
1. Diffüz büyük B hücreli lenfomada mikrovasküler dansitenin prognostik önemi var mıdır?
2. Tümör içindeki damarlar neoplastik midir? Tümör içindeki damarların mast hücreleri ile ilişkisi var mıdır?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)
Diffüz büyük B hücreli lenfoma erişkinde en sık görülen non-Hodgkin lenfomadır. Sıklıkla lenf nodunda lokalizedir. Ekstranodal yerleşimli olanların %71inde 1 veya daha fazla bölgede tutulum görülür. En sık gastrointestinal trakt, baş-boyun, kemik iliğini ve karaciğer tutabilir. De nova ya da düşük dereceli lenfomanın transformasyonu sonucu gelişebilir.
Diffüz büyük B hücreli lenfoma kategorisi heterojen olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 lenfoma sınıflamasında, farklı klinikopatolojik ve moleküler özellikler temelinde yeni antiteler oluşturulmuş. Yüksek dereceli, spesifik tipler ve spesifik tipler olarak sınıflandırılmayan büyük B hücreli lenfomalar (NOS) DLBCL olarak tanımlanmıştır.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma kategorisine dahil olan lenfomaların tedavisi aynı olsa bile sonuçları ve prognozları farklıdır. Bu nedenle her gün hakkında yeni bilgiler keşfedilen geniş bir lenfoma türüdür. Bu heterojeniteden bağımsız olarak tümör lokalizasyonu ile ilişkilendirilerek mikroçevredeki mikrovasküler dansite ve bu vasküler yapıların neoplastik süreçlerle ilişkisinin hastanın prognozunda bir etkisinin olup olmadığını araştırmak istedik. Bu en sık rastlanan, heterojen ve karmaşık genetik yapısı olan Diffüz büyük B hücreli lenfomanın tedavisinde başka bir aşamanın geliştirilmesine yardımcı olmaya çalıştık.

1. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Nathwani BN, Armitage JO, Weisenburger DD. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012 Dec 6;120(24):4795-801. doi: 10.1182/blood-2012-07-440073. Epub 2012 Oct 18. PMID: 23086753.

2. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2780-95. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780. PMID: 9704731.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Diffüz büyük B hücreli lenfomada;

I- Tümör içerisindeki mikrovasküler dansitenin tümör prognozuna olan etkisini belirlemek.

II- Tümör içindeki damarların neoplastik olup olmadığını göstermek

III- Mikrovasküler dansite ile mikroçevrede bulunan mast hücreleri arasındaki ilişki durumunu saptamak.

4-Hipotez (Hypothesis)

Diffüz büyük B hücreli lenfomanın ileri düzeyli ve prognozu kötü olan vakaların damar yoğunluğu (mikrovasküler dansite) artmıştır. Lenfoma dokusu içindeki mikrovasküler yapılar neoplastiktir. Bu mikrovasküler yapıların yoğun olması mast hücre artışı ile yakın ilişki halindedir. Mikrovasküler dansite ve mast hücre artışı Diffüz büyük B hücreli lenfomanın biyolojik davranışı ve hastanın sağkalımı ile ilişkilidir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Retrospektif çalışma

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

2019-2023 yılları arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde herhangi bir yaş aralığı ve cinsiyet konusunda seçicilik yapılmadan Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı alan hastalar çalışmaya alınacak. Bu hastaların tanı konduktan sonra patoloji arşivine kaldırılan, hastaların parafin bloklarındaki dokulardan 3-5 mm çapında küçük doku örnekleri alınarak hazırlanan mikroyarray parafin blokları hazırlanacak. Bu bloklardan CD31 ve CD34 immünohistokimyasal testleri kullanarak mikrovasküler dansite, Bcl-2 immünohistokimyasal testleri kullanarak vasküler yapıların neoplastik olup olmadığını, mast cell immünohistokimyasal testleri mast hücrelerinin yoğunluğunu tespit edilecek

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil sonuç değişkeni: Diffüz büyük B hücreli lenfomada tümör içindeki mikrovasküler yoğunluk ve bunun prognostik önemi

İkincil değişkeni: Diffüz büyük B hücreli lenfomada tümör içindeki vasküler yapılar neoplastik olması
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Şubat 2019-Temmuz 2023
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) 2019-2023 yılları arasında eksizyon materyallerinden Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almış hastalar içerisinde bölümümüzde lam ve blokları bulunan, klinik verilerine ulaşılabilen vakalar çalışmaya dahil edilecek olup 100 hasta ile çalışılacağı öngörülmektedir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Önce verilerin dağılımının normalliği değerlendirildikten sonra sonuca göre uygun olan parametrik ya da non-parametrik testler yapılacak.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Etik olarak uygundur (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik kurulundan etik kuruluna başvurulmuş ve araştırma uygun bulunmuştur).
13- Anahtar kelimeler (Key words) DBBCL, mikrovasküler dansite, mast cell

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Sevdener Özduzgun Polat

Doğru yeri ve tarihi:

Uyruđu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

2020-2025: SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

2013-2019: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2009-2013: Prof. Dr. Mustafa Erol Turaçlı Anadolu Öğretmen Lisesi, Niksar

2001-2009: Kaya İsmet Özden Yatılı İlköğretim Bölge Okulu, Niksar

III. Ünvanları

Pratisyen Hekim (2019)

Uzmanlık Öğrencisi (2020-2025)

IV. Mesleki Deneyimi

2020-2025: SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü
(uzmanlık öğrencisi)

2019-2020: Niksar Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Patoloji Dernekleri Federasyonu

Ankara Patoloji Derneği

VI. Bilimsel İlgi Alanları

Kılıçarslan A, Polat SÖ, Doğan HT, Ünal TDK, Karabulut Ş, Özet G. The relationship between clinical prognostic factors, microvascular density, and tumor-infiltrating lymphocytes with CD47 and SIRPα expression in diffuse large B cell lymphomas. Leuk Res. 2024 Dec 19;149:107636. doi: 10.1016/j.leukres.2024.107636. Epub ahead of print. PMID: 39732044.

Sevdenur Özdüzgün Polat, Asiye Şafak Bulut, Tiroid sitolojisinde sferüller: Gerçekten benign mi? Güvenilir mi?; Sözlü sunum, 10. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, İstanbul, 2024.

Özdüzgün Polat, S., Bayazıt Gözüküçük, B., Yılmaz, E., Ağaçkiran, Y. (2024). MENINGOTHELIOID NODULES COEXISTING WITH PULMONARY HYDATID CYST:A RARE CASE REPORT. The Journal of Kırıkkale University Faculty of Medicine, 26(1), 117-119. <https://doi.org/10.24938/kutfd.1419498>

Sevdenur Özdüzgün Polat, Esra Karakuş, Merve Meryem Kıran, Duriye Özer Türkay, Pediatrik Adrenokortikal Tümörler: Klinikopatolojik Değerlendirme; 33. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, 2024.

H. Berber, S. Ozduzugun Polat, S. Yuksel, S. Guresci, G. Kaygusuz, Clinicopathological features of primary histiocytic neoplasm of bone: a two-centre retrospective study of 58 cases; 36. Avrupa Patoloji Kongresi, 2024.

Sevdenur Özdüzgün Polat, Servet Güreşci, Yağ dokusu tümörlerinde moleküler testlerin tanıya katkısı: 1211 olgudan oluşan tek merkezli çalışma; Poster başı sözlü sunum, 32. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, 2023.

Sevdenur Özdüzgün, Servet Güreşci, Ankara Şehir Hastanesi Pediatrik Santral Sinir Sistemi Tümörleri; Güncel Patoloji Dergisi, Poster sunumu, 31. Ulusal Patoloji Kongresi, İzmir, 2022.

Sevdenur Özdüzgün Polat, Buse Bayazıt Gözüküçük, Ayşegül Aksoy Altınboğa, Tiroid Bezine Nadir Bir Metastaz; Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojisinde Küçük Hücreli Akciğer Karsinom Metastazı; Güncel Patoloji Dergisi, Poster sunumu, 31. Ulusal Patoloji Kongresi, İzmir, 2022.

Sevdenur Özdüzgün, Tuba Dilay Kökenek Ünal, Güliden Aydoğ, Rektumda Nadir Bir Tümör: Malign Melanom; 30. Ulusal Patoloji Kongresi, Çevrimiçi, 2021.

Sevdenur Özdüzgün, Gizem Toker, Özlem Erdem, FIGO grade 2 endometrioid tip endometrial adenokarsinoma eşlik eden ovaryan seks kord benzeri alanlar barındıran uterin tümör; 30. Ulusal Patoloji Kongresi, Çevrimiçi, 2021.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

30. Ulusal Patoloji Kongresi, Çevrimiçi, 2021

31. Ulusal Patoloji Kongresi, İzmir, 2022

32. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, 2023

10. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, İstanbul, 2024

33. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, 2024

VIII- Diğer Bilgiler

Ankara Patoloji Derneği, 11. Patoloji Kış Okulu, Ankara, Çevrimiçi, 2021.

Ege Patoloji Derneği, Pankreas ve Periapuller Bölge Tümörleri Patolojisi Kursu, 2021.

Akciğer kursu, Ankara, Çevrimiçi, 2021.

Anadolu Patoloji Derneği, Pediatrik Solid Tümörler Kursu, Çevrimiçi, 2022.

Çukurova Patoloji Derneği, Olgularla Tiroidin Sito-Histopatolojisine Yolculuk Kursu, Çevrimiçi, 2022.

Ankara Patoloji Derneği, 12. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 2022.

Ankara Patoloji Derneği, 13. Patoloji Kış okulu, Ankara, 2023.

Çukurova Patoloji Derneği, Apendiks patolojisi; kendi küçük gizemi büyük kursu, Adana, 2024.