



T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE
SAKURA ŞEHİR HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

65 YAŞ VE ÜZERİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI
HASTADA CONUT SKORLAMASININ DİĞER NUTRİSYONEL
İNDEKSLERLE (PNI/GNRI) KARŞILAŞTIRILMASI, CONUT VE
DİĞER PARAMETRELERİN TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Beyza ARSLANSOY

Tez Danışmanı :Doç. Dr. Mesut Ayer

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL /2025



**T.C
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAşAKşEHİR ÇAM VE
SAKURA ŞEHİR HASTANESİ İ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**65 YAş VE ÜZERİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI
HASTADA CONUT SKORLAMASININ DİğER NUTRİSYONEL
İNDEKSLERLE (PNI/GNRI) KARşILAşTIRILMASI, CONUT VE
DİğER PARAMETRELERİN TEDAVİ YANITI VE SAğKALIM
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAşTIRILMASI**

Dr. Beyza ARSLANSOY

Tez Danışmanı :Doç. Dr. Mesut Ayer

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL /2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren birçok değerli insanı anmak istiyorum.

Öncelikle, eğitimim boyunca tecrübelerini aktaran, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hekimlik sanatında örnek aldığım, her daim sevgi ve şefkatle yaklaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Zeynep Karaali ve Doç Dr. Ayşegül Sakin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle yanımda olan, deneyimleri ve yol göstericiliğiyle eğitim hayatımda bana büyük destek olan, saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Mesut Ayer'e en içten teşekkürlerimi iletmek isterim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi iç hastalıkları kliniğinde katkı ve emekleriyle bana değerli bir eğitim ortamı sunan tüm hocalarıma, uzmanlara ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bu süreçte bana sağladıkları destek ve rehberlik için minnettarım.

Varlıklarıyla güç kazandığım, tüm zorlukları ve mutlulukları birlikte yaşadığım, hayatın her anında desteklerini hissettiğim canım anneme, babama ve abilerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onların sevgisi ve desteği olmasaydı, bu yolculuk çok daha zor olurdu.

Bu süreçte manevi destekleriyle her daim yanımda olan tüm dostlarıma, arkadaşlarıma ve aile büyüklerime ayrıca teşekkür etmek istiyorum. Sizlerin varlığı bana her zaman güç ve motivasyon kaynağı oldu.

Herkese teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Beyza ARSLANSOY
İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA.....	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2 Epidemiyoloji ve Sıklık	4
2.1.3 Etiyoloji	4
2.1.4 Tanı, Sınıflandırma ve Evreleme	5
2.1.5 Klinik Özellikler	7
2.1.6 Prognoz.....	8
2.1.7 Tedavi	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1 DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	13
3.2 BAKILAN PARAMETRELER.....	13
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	13
3.4 ETİK KURUL ONAYI.....	13
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇLAR	29
7. KAYNAKLAR.....	32

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: NHL için Ann Arbor evrelemesi

Tablo 2. IPI Skorlama Sistemi

Tablo 3. ECOG Performans Skoru

Tablo 4. CONUT Skoru

Tablo 5. Hasta Özellikleri Tanımlayıcı İstatistikleri (n=58)

Tablo 6. Ölümü Ön görmede CONUT IPI PNRI GNRI Ölçümünde Cut-Off Belirlenmesi

Tablo 7. Hasta sağkalım ile CONUT PNI GNRI IPI Biyobelirteçler Arasında İlişki/Fark Durumu Değerlendirilmesi

Tablo 8. Hastaların CONUT Skoru ile IPI Skoru Arasındaki İlişki Durumunun Değerlendirilmesi

Tablo 9. Comparison of survival curves (Logrank test) ve Hazard ratios with 95% Confidence Interval

Tablo 10. Tedavi Yanıt Durumu ile CONUT PNI GNRI IPI Biyobelirteçler Arasında İlişki Durumu Değerlendirilmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hans Algoritması'na göre Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma alt gruplarının sınıflandırılması

Grafik 1. Ölümü Ön görmede CONUT PNRI GNRI Roc Curve

Grafik 2. Conut Skoruna Göre Zamana Karşı Yaşam olasılıkları (%)

Grafik 3. PNI Skoruna Göre Zamana Karşı Yaşam olasılıkları (%)

Grafik 4. GNRI Skoruna Göre Zamana Karşı Yaşam olasılıkları (%)



KISALTMALAR

ALC: Absolute Lymphocyte Count/ Mutlak Lenfosit Sayısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CI: Confidence Interval

CONUT: Controlling Nutritional Status/ Kontrol Nutrisyonel Durum

DBBHL: Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma

EBV: Epstein Barr Virus

ECOG-PS: Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu

GCB: Germinal merkez B hücre benzeri lenfoma alt grubu

GNRI: Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi

HCV: Hepatit C Virüsü

HHV: Human Herpes Virus

HIV: Human Immundeficiency Virus

HTLV: Human T hücreli lösemi

IPI: International Prognostic Index / Uluslararası Prognoz Skalası

MM: Multipl Myelom

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

Non-GCB: Aktive edilmiş B hücre benzeri lenfoma alt grubu

OKHN : Ototolog Kök Hücre Nakli

OS: Ortalama Sağkalım

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

R-CHOP : Rituksimab, Siklofosamid, doksorubisin, Vinkristin ve Prednizon

ÖZET

Giriş ve Amaç: En sık görülen hematolojik malignitelerden biri Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) dir ve birçok farklı alt çeşidi bulunmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olanı, yeni tanı alan vakaların yaklaşık %30'unu oluşturan Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma'dır (DBBHL). NHL'ler klinik ve patolojik açıdan oldukça heterojen bir lenfoproliferatif hastalık grubunu oluşturur ve büyük çoğunluğu B hücre kökenlidir. DBBHL, Batı ülkelerinde erişkinlerde en sık görülen lenfoid malignite olup, toplam NHL vakalarının yaklaşık %31'ini oluşturur. Morfolojik, biyolojik ve klinik çalışmalar, DBBHL'nin farklı morfolojik varyantlara, moleküler alt gruplara ve immüfenotipleme ile belirlenen farklı hastalık alt tiplerine ayrılmasına yol açmıştır. Genel olarak agresif seyirli bir hastalık olmasına rağmen, kür şansı olan bir malignite olarak kabul edilir. İnsidansı yaşla birlikte artar ve ortanca tanı yaşı 64'tür. Bu nedenle, DBBHL'nin ileri yaş hastalığı olması, özellikle yaşlı hastaların tedavi yönetimini önemli bir konu haline getirmektedir.

Serum albümin ve lenfosit sayılarına dayanan Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI), çeşitli hasta gruplarında prognozu belirlemeye yardımcı olan enflamasyon temelli bir risk skorudur. Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi (GNRI) ise boy, kilo ve serum albümin düzeyi kullanılarak hesaplanmaktadır. Controlling Nutritional Status (CONUT) skoru ise hastaların biyokimyasal bulgularına dayanarak beslenme durumlarını değerlendiren bir risk belirleme yöntemidir. Klinik pratikte hastaların beslenme durumunu hızlı ve objektif bir şekilde değerlendirmek amacıyla geliştirilen CONUT skoru, albümin, lenfosit ve kolesterol seviyeleri temel alınarak hesaplanır. Yapılan çalışmalar, CONUT skorunun özellikle uzun dönem mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir değerlendirme aracı olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada, 65 yaş ve üzeri DBBHL tanılı hastalarda CONUT skorunun diğer beslenme indeksleri (PNI ve GNRI) ile karşılaştırılması, ayrıca CONUT ve diğer parametrelerin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 2020-2024 yılları arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

(DBBHL) tanısıyla izlenen 58 erişkin hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların beslenme durumunu belirlemek amacıyla CONUT skoru kullanıldı. Bu skor, serum albümin düzeyi, toplam lenfosit sayısı ve toplam kolesterol seviyeleri esas alınarak hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 58, 65 yaş ve üzeri Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma Tanılı Hastalar dahil edilmiştir. Toplam hastaların tanı yaşı minimum 65 iken maksimum 93, Ortalama yaşları ve sapması 70.9 ± 5.6 iken, medyan yaş 70 idi. BMI minimum 13.21 iken maksimum 37.81, Ortalama BMI ve sapması 25.36 ± 5.27 iken, medyan BMI 24.92 idi.

Hastaların %46.6'sı erkek, %53.4'ü kadın idi. Hastalık evresi %10.9'unda I, %23.6'sında II, %18.2'sinde III, %47.3'ünde Evre IV idi. Tedavi sonu yanıt değerlendirilmesi yapıldığında; %14.8'inde exitus, %9.3'ünde parsiyel, %1.9'unda progresyon, %1.9'unda stabil hastalık, %68.5'inde tam yanıt etmekte olan hastalardı. Ekstranodal tutulum %74'inde mevcutken bu vakaların %25.9'u ölü idi.

ECOG 0 olan 7 hasta, ECOG 1 olan 16 hasta, ECOG 2 olan 8 hasta, ECOG 3 olan 12 hasta ve ECOG4 olan 7 hasta var idi. CONUT minimum 0 iken maksimum 12, Ortalama CONUT ve sapması 4.6 ± 2.5 iken, medyan CONUT 3.5 idi. IPI minimum 1 iken maksimum 6, Ortalama IPI ve sapması 3.12 ± 1.41 iken, medyan IPI 3 idi. PNI minimum 18 iken maksimum 71, Ortalama PNI ve sapması 41.67 ± 11.78 iken, medyan PNI 43.5 idi. GNRI minimum 57 iken maksimum 134, Ortalama GNRI ve sapması 98.55 ± 16.72 iken, medyan GNRI 100 idi.

Totalde çalışmaya alınan 58 hastanın 15'i (%25.86) ölü idi. Toplam sağkalım süresi (OS) 1260(%95 CI:772-1749) idi.

CONUT skoru >3 olan hastalarda sağkalım süresi 794 gün (%95 CI: 472-1116) iken, CONUT skoru ≤ 3 olan hastalarda bu süre belirgin şekilde daha uzun olup 1927 gün (%95 CI: 1358-2496) olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$, $p<0,05$), bu da yaşam eğrilerinin belirgin şekilde farklılık gösterdiğini ve CONUT skorunun sağkalım üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, CONUT skoru >3 olan 29 hastanın 12'sinde (%41.38'inde), CONUT skoru ≤ 3 olan 29 hastanın ise yalnızca 3'ünde (%10.34'ünde) ölüm gözlemlendi. CONUT skoru >3 olan hastaların, skoru ≤ 3 olan hastalara kıyasla 4.93 kat (%95 CI: 1.74-13.92)

daha fazla ölüm riski taşıdığı tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

PNI skoruna göre sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında log-rank testi kullanılmıştır. Sonuçlara göre, PNI skoru ≤ 41 olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 710 gün (%95 CI: 387-1033) iken, PNI skoru >41 olan hastalarda bu süre belirgin şekilde daha uzun olup 1972 gün (%95 CI: 1453-2491) olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,002$, $p<0,05$) ve yaşam eğrilerinin önemli ölçüde farklılaştığı görülmüştür. Bu sonuçlar, PNI skorunun sağkalım üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu göstermektedir.

PNI skoru ≤ 41 olan 26 hastanın 12'sinde ve PNI skoru >41 olan 32 hastanın 3'ünde ölüm gözlenmiştir. PNI skoru ≤ 41 olan hastalarda, conut PNI >41 olanlara göre 5.19(1.84-14.62) kat daha fazla ölüm riski varlığı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

GNRI skoruna göre İki sağ-kalım eğrisi arasındaki karşılaştırma için log-rank testinin sonucu GNRI skoru ≤ 96 olan hastalarda sağkalım süresi 688(%95 CI:365-1012) , GNRI skoru >96 olanlarda bu süre daha uzun ve 1976(%95 CI:1459-2494) idi. Bu durumda istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p< 0,001$)'dir.

GNRI skoru ≤ 96 olan 25 hastanın 12'sinde ve GNRI skoru >96 olan 33 hastanın 3'ünde exitus gözlenmiştir. GNRI skoru ≤ 96 olan hastalarda, conut GNRI >96 olanlara göre 5.71(2.01-16.22) kat daha fazla ölüm riski varlığı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

CONUT skoru ile IPI Skor Değerleri Arasında İlişki Durumu Değerlendirildiğinde;
Conut skor değeri ile IPI skoru değeri arasında pozitif yönlü $r=0.45$ ilişki katsayılı anlamlı bir ilişki var idi ($p=0.001$). Yani conut skorundaki 1 birimlik artış IPI skorunu 0.45 ilişkili olarak artıyordu.

Tedavi Yanıt Durumu ile CONUT PNI GNRI IPI Biyobelirteçler Arasında İlişki Durumu Değerlendirildiğinde; Tedavi sonu yanıt durumuna göre CONUT PNI GNRI bu parametrelerdeki risk durumu değerlendirildiğinde ; Tedavi yanıt durum ile Conut

skoru, PNI score ve GNRI score durumu arasında anlamlı ilişki var idi ($p=0.006;0.002;0.001$). Bu 3 skorlama sisteminde de ayrı ayrı tedavi yanıt durumu anlamlı bulunmuştur .

Sonuç: 65 yaş ve üzeri DBBHL hastalarda conut ,pni,gnri skorlarının ölümü öngörmedeki cut-offları değerlendirildiğinde ;

CONUT için belirlenen >3 cut-off ile testin anlamlı cut-off için ölümü saptamadaki duyarlılık % 80, özgüllük % 61, tanı gücü (AUC) 0.74 ve anlamlı idi ($p=0.008$), pozitif öngörücü değeri % 62 ve negatif öngörücü değeri ise % 90 idi.

PNI için belirlenen ≤ 41 cut-off ile testin anlamlı cut-off için ölümü saptamadaki duyarlılık % 80, özgüllük % 70, tanı gücü (AUC) 0.77 ve anlamlı idi ($p=0.004$), pozitif öngörücü değeri % 66 ve negatif öngörücü değeri ise % 91 idi.

GNRI için belirlenen ≤ 96 cut-off ile testin anlamlı cut-off için ölümü saptamadaki duyarlılık % 80, özgüllük % 70, tanı gücü (AUC) 0.80 ve anlamlı idi ($p=<0.001$), pozitif öngörücü değeri % 68 ve negatif öngörücü değeri ise % 91 idi.

65 yaş üstü hastalarda conut >3 , pni ≤ 41 ,gnri ≤ 96 olan hastalar son sağkalım durumu, sağkalım süresi ve tedavi yanıt yanıtları değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

65 yaş ve üzeri DBBHL hastalarında CONUT skorunun genel sağkalım, prognostik belirteç (IPI) ile ilişkili olduğu görülmüştür.

65 yaş üstü hastalarda özellikle yüksek CONUT skorunun daha kısa sağkalımla bağlantılı olması ve mevcut prognostik skorlarla korelasyon göstermesi, bu skorlama sisteminin DBBHL hastalarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma , CONUT , Sağkalım

ABSTRACT

Introduction: Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is the most common hematologic malignancy and includes many different subtypes. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) is the most common histological type, accounting for 30% of newly diagnosed cases each year. NHLs are a heterogeneous group of lymphoproliferative malignancies both clinically and pathologically, with most originating from B cells. In Western countries, DLBCL is the most common lymphoid malignancy in adults, with a prevalence of 31%.

Morphological, biological, and clinical studies have led to the identification of morphological variants of DLBCL, as well as its subgroups and different disease entities through molecular and immunophenotyping. Generally, DLBCLs are aggressive but potentially curable malignancies. Like most NHLs, they predominantly affect males, with 55% of patients being male. The incidence increases with age, with a median diagnosis age of 64 years. DLBCL is primarily a disease of older adults, making the treatment of elderly patients particularly important for disease management.

The Prognostic Nutritional Index (PNI), based on serum albumin and lymphocyte concentrations, is a new inflammation-based risk score that indicates prognosis in various patient populations. The Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) is calculated using height, weight, and serum albumin levels. The Controlling Nutritional Status (CONUT) score assesses nutritional status using patients' biochemical findings, including albumin, lymphocyte, and cholesterol levels. It has been shown to be an independent tool for assessing long-term mortality.

This study aims to compare the CONUT scoring system with other nutritional indices (PNI/GNRI) in patients aged 65 and over diagnosed with Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and to investigate the effects of CONUT and other parameters on treatment response and survival.

Materials and Methods: In this study, the data of 58 adult patients diagnosed with DLBCL and followed up at the Hematology Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between 2020 and 2024 were retrospectively analyzed. The CONUT score

was used to assess the patients' nutritional status. The CONUT score was calculated using serum albumin concentration, total lymphocyte count, and total cholesterol levels.

Findings: The study included patients aged 58 and 65 years or older who were diagnosed with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The minimum diagnostic age of the patients was 65, while the maximum was 93. The mean age and standard deviation were 70.9 ± 5.6 , with a median age of 70. The minimum BMI was 13.21, while the maximum was 37.81. The mean BMI and standard deviation were 25.36 ± 5.27 , with a median BMI of 24.92.

Of the patients, 46.6% were male, and 53.4% were female. The disease stage was Stage I in 10.9% of patients, Stage II in 23.6%, Stage III in 18.2%, and Stage IV in 47.3%. At the end of treatment response evaluation, 14.8% of the patients had died, 9.3% had a partial response, 1.9% had progression, 1.9% had stable disease, and 68.5% had achieved complete remission.

Extranodal involvement was present in 74% of cases, and 25.9% of these patients had died.

Regarding ECOG performance status, there were 7 patients with ECOG 0, 16 with ECOG 1, 8 with ECOG 2, 12 with ECOG 3, and 7 with ECOG 4. The minimum CONUT score was 0, while the maximum was 12. The mean CONUT score and standard deviation were 4.6 ± 2.5 , with a median CONUT score of 3.5. The minimum IPI score was 1, while the maximum was 6. The mean IPI score and standard deviation were 3.12 ± 1.41 , with a median IPI score of 3. The minimum PNI score was 18, while the maximum was 71. The mean PNI score and standard deviation were 41.67 ± 11.78 , with a median PNI score of 43.5. The minimum GNRI score was 57, while the maximum was 134. The mean GNRI score and standard deviation were 98.55 ± 16.72 , with a median GNRI score of 100.

Out of the 58 patients included in the study, 15 (25.86%) had died. The total overall survival (OS) was 1260 days (95% CI: 772-1749).

For patients with a CONUT score >3 , the survival duration was 794 days (95% CI: 472-1116), while for those with a CONUT score ≤ 3 , the duration was significantly longer at 1927 days (95% CI: 1358-2496). This difference was statistically significant ($p=0.003$, $p<0.05$), indicating that survival curves differed significantly and that the CONUT score had a significant impact on survival.

Additionally, among the 29 patients with a CONUT score >3 , 12 (41.38%) had died, whereas among the 29 patients with a CONUT score ≤ 3 , only 3 (10.34%) had died. It was determined that patients with a CONUT score >3 had a 4.93-fold higher risk of death (95% CI: 1.74-13.92) compared to those with a CONUT score ≤ 3 , and this difference was statistically significant ($p<0.05$).

The log-rank test was used to compare survival curves based on PNI scores. The results showed that for patients with a PNI score ≤ 41 , the median survival time was 710 days (95% CI: 387-1033), whereas for those with a PNI score >41 , the duration was significantly longer at 1972 days (95% CI: 1453-2491). This difference was statistically significant ($p=0.002$, $p<0.05$), indicating a significant distinction in survival curves. These results demonstrated that the PNI score had a statistically significant impact on survival.

Among the 26 patients with a PNI score ≤ 41 , 12 had died, whereas among the 32 patients with a PNI score >41 , only 3 had died. It was determined that patients with a PNI score ≤ 41 had a 5.19-fold higher risk of death (95% CI: 1.84-14.62) compared to those with a PNI score >41 , and this difference was statistically significant ($p<0.05$).

The log-rank test was also used to compare survival curves based on GNRI scores. The results showed that for patients with a GNRI score ≤ 96 , the survival duration was 688 days (95% CI: 365-1012), whereas for those with a GNRI score >96 , the duration

was significantly longer at 1976 days (95% CI: 1459-2494). This difference was statistically significant ($p < 0.001$).

Among the 25 patients with a GNRI score ≤ 96 , 12 had died, whereas among the 33 patients with a GNRI score > 96 , only 3 had died. It was determined that patients with a GNRI score ≤ 96 had a 5.71-fold higher risk of death (95% CI: 2.01-16.22) compared to those with a GNRI score > 96 , and this difference was statistically significant ($p < 0.05$).

When evaluating the relationship between CONUT and IPI scores, a significant positive correlation was found between CONUT and IPI scores, with a correlation coefficient of $r = 0.45$ ($p = 0.001$). This indicated that a 1-unit increase in the CONUT score was associated with a 0.45 increase in the IPI score.

When assessing the relationship between treatment response and the biomarker scores (CONUT, PNI, GNRI, and IPI), it was found that treatment response was significantly associated with CONUT, PNI, and GNRI scores ($p = 0.006$, $p = 0.002$, $p = 0.001$). Each of these three scoring systems showed a statistically significant relationship with treatment response.

Conclusion: When evaluating the cut-off values of CONUT, PNI, and GNRI scores in predicting mortality in patients aged 65 years and older with DLBCL:

For CONUT, the determined cut-off of > 3 had a sensitivity of 80% and a specificity of 61% in detecting mortality for a significant cut-off. The diagnostic power (AUC) was 0.74 and was statistically significant ($p = 0.008$). The positive predictive value was 62%, and the negative predictive value was 90%.

For PNI, the determined cut-off of ≤ 41 had a sensitivity of 80% and a specificity of 70% in detecting mortality for a significant cut-off. The diagnostic power (AUC) was 0.77 and was statistically significant ($p = 0.004$). The positive predictive value was 66%, and the negative predictive value was 91%.

For GNRI, the determined cut-off of ≤ 96 had a sensitivity of 80% and a specificity of 70% in detecting mortality for a significant cut-off. The diagnostic power (AUC) was

0.80 and was statistically significant ($p < 0.001$). The positive predictive value was 68%, and the negative predictive value was 91%.

When evaluating survival status, survival duration, and treatment response in patients aged over 65 with $\text{CONUT} > 3$, $\text{PNI} \leq 41$, and $\text{GNRI} \leq 96$, the findings were statistically significant.

In DLBCL patients aged 65 years and older, the CONUT score was found to be associated with overall survival and the prognostic marker IPI.

The strong association between a high CONUT score and shorter survival, as well as its correlation with existing prognostic scores in elderly patients, suggests that this scoring system could be used as a prognostic marker in DLBCL patients.

Keywords: Diffuse Large B-Cell Lymphoma, CONUT, Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), Hodgkin dışı lenfomanın (NHL) en yaygın alt tipi olup tüm NHL vakalarının yaklaşık %35'ini oluşturur. Yetişkinlerde en sık görülen lenfoid malignite olarak, yeni tanı konan lenfoid malignite vakalarının yaklaşık %20'sinden sorumludur.(1). Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), hematolojik maligniteler arasında yer alır ve farklı hücresel kökenlere sahip olabilir. Genellikle B ve T hücrelerinden köken alsa da, nadiren doğal öldürücü (Natural Killer - NK) hücrelerden de gelişebilir. Bu lenfomalar, B ve T hücrelerinin hem olgun hem de progenitör formlarından kaynaklanabilir.(2).

Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) görülme sıklığının, her yıl 100.000 kişide yaklaşık 7 vaka olduğu bildirilmektedir. (1,3) İnsidans etnik kökene göre farklılık gösterir; en yüksek oran beyazlarda, ardından sırasıyla siyahlar, Asyalılar ve Amerikan Kızılderili ya da Alaska Yerlilerinde görülür.(4,5).Yaşlanan nüfusun arttığı gelişmiş ülkelerde, demografik değişiklikler nedeniyle yakın gelecekte DBBHL insidansının artacağı tahmin edilmektedir. DBBHL için yerleşik risk faktörleri arasında HIV/AIDS, kalıtsal immün yetmezlik sendromları ve organ nakli alıcıları gibi ciddi bağışıklık yetmezliğine neden olanlar bulunur. (6)

anı sürecinde ilk adım, detaylı bir anamnez almak ve kapsamlı bir fizik muayene yapmaktır. DBBHL şüphesi olan hastalarda özellikle ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi belirtiler sorgulanmalı, tüm lenf nodu bölgeleri dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu aşamada hastanın öyküsü ayrıntılı bir şekilde incelenmeli ve fizik muayene titizlikle gerçekleştirilmelidir.(7) DBBHL tanısında en güvenilir yöntem, eksizyonel lenf nodu biyopsisidir. Tanı ve evreleme sürecinde bilgisayarlı tomografi (BT) önemli bir rol oynasa da, PET-BT kombinasyonu daha hassas bir değerlendirme sağlar. Hastalığın evrelenmesinde ise altın standart olarak Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır.

DBBHL'da prognozu belirlemede tümörün biyokimyasal, biyolojik ve genetik özellikleri büyük önem taşır.(8)Tümör dışı faktörler arasında ise yaş, sosyoekonomik koşullar, eşlik eden hastalıklar, performans durumu ve çeşitli klinik özellikler bulunur.(8). Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, DBBHL dahil olmak üzere birçok tümörde malnütrisyonun kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.(9). Geriatrik beslenme risk indeksi (GNRI), prognostik beslenme indeksi (PNI) gibi beslenme endeksleri ile belirlenen kötü beslenme durumunun DBBHL'nin kötü prognozu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.(10). DBBHL hastalarının çoğu yaşlıdır (>65 yaş) ve bu popülasyonun sonraki yıllarda artması beklenmektedir. Doğru tedavi yoğunluğunu seçmek için uygunluk durumu ve komorbiditelerin dikkatli bir değerlendirmesine dayanan basitleştirilmiş bir geriatrik değerlendirme esastır.(11)

Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), DBBHL 'da en yaygın kullanılan prognostik göstergedir.(12). Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) gibi agresif Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hastalarında risk sınıflaması yapmak ve sağkalımı öngörmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu ölçek, antrasiklin içeren kemoterapi rejimleriyle tedavi edilen hastalarda, tedavi öncesi belirli klinik ve laboratuvar parametrelerini değerlendirerek hastalığın prognozunu belirlemeye yardımcı olur.(13). IPI skoru, her biri prognostik öneme sahip beş değişken içerir: 60 yaşın üzerinde olmak, Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu (ECOG-PS) 2-4 olması, serum LDH seviyesinin normalin üzerinde olması, 2 veya daha fazla ektranodal alan tutulumu ve evre 3-4 hastalık olması.

Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI), serum albümin seviyesi ve mutlak lenfosit sayısını (Absolute Lymphocyte Count - ALC) temel alarak hesaplanır. PNI formülü, $10 \times \text{serum albümin düzeyi (g/dL)} + 0.005 \times \text{ALC}$ şeklindedir. Yapılan çalışmalar, PNI'nin Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) ve ektranodal NK/T hücreli lenfoma gibi hematolojik kanserlerde prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.(14–17)

Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi (GNRI), serum albümin düzeyi ve vücut ağırlığı kullanılarak hesaplanır. GNRI formülü şu şekildedir:

$$\text{GNRI} = 14.89 \times \text{Albümin (g/dL)} + 41.7 \times (\text{Vücut Ağırlığı} / \text{İdeal Vücut Ağırlığı} ([\text{Boy (m)}]^2 \times 22))$$

Son yıllarda yapılan çalışmalar, GNRI'nin Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) hastalarında sağkalımı öngörmeye etkili bir belirteç olabileceğini göstermektedir..(14,18,19)

Son yıllarda malnütrisyonlu hastaların değerlendirilmesinde kullanılan önemli belirteçlerden biri Controlling Nutritional Status (CONUT) skorudur. Bu skor, hastaların beslenme durumunu belirlemek amacıyla serum albümin düzeyi, toplam kolesterol seviyesi ve lenfosit sayısı olmak üzere üç temel parametreye dayanarak hesaplanmaktadır (20) Bu parametrelerden albümin, hastanın protein durumunu, toplam kolesterol, kalori dengesini, lenfosit sayısı ise bağışıklık sisteminin durumunu yansıtır.(20)

Bu çalışmada Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesinde Hematoloji Bölümünde 65 yaş ve üzeri DBBHL tanılı hastalarda conut skorlamasının diğer nutrisyonel indekslerle (PNI/GNRI) karşılaştırılması , conut ve diğer parametrelerin tedavi yanıtı ve sağkalımı üzerine etkilerinin araştırılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

2.1.1 Tanım

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), klinik ve patolojik açıdan heterojen bir lenfoproliferatif malignite grubunu oluşturur ve büyük çoğunluğu B hücre kökenlidir. DBBHL, belirgin nükleollere sahip veziküler çekirdekli, bazofilik sitoplazmalı ve yüksek proliferatif aktivite gösteren hücrelerden oluşan, klinik ve patolojik açıdan heterojen bir lenfoproliferatif malignite grubudur(21)

2.1.2 Epidemiyoloji ve Sıklık

Non-Hodgkin lenfomanın birçok farklı alt tipi bulunmakta olup, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en yaygın görülen histolojik alt tipi olarak kabul edilmektedir.(22)

Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’de DBBHL görülme sıklığı, yılda yaklaşık 100.000 kişide 7 vaka olarak bildirilmektedir. (1,3) İnsidans etnik kökene göre farklılık gösterir; en yüksek oran beyazlarda, ardından sırasıyla siyahlar, Asyalılar ve Amerikan Kızılderili ya da Alaska Yerlilerinde görülür.(4,5).Yaşlanan nüfusun arttığı gelişmiş ülkelerde, demografik değişiklikler nedeniyle yakın gelecekte DBBHL insidansının artacağı tahmin edilmektedir.(6)

Diffüz büyük B hücreli lenfomalı hastaların yarısından fazlası 60 yaşın üzerindedir.(21).

Hastalık yaş ilerledikçe artış gösterdiği görülmektedir.(22).

DBBHL, diğer Non-Hodgkin lenfoma (NHL) alt tiplerinin çoğunda olduğu gibi, erkeklerde %55 oranında görülerek kadınlara kıyasla daha sık rastlanmaktadır (23)

2.1.3 Etiyoloji

Diffüz büyük B hücreli lenfomanın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler, yaşam tarzı, çevresel etkenler, ilaç kullanımı, aile öyküsü ve immün sistem bozuklukları gibi çeşitli unsurların rol oynadığı düşünülmektedir.(24)

Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) gelişiminde etkili olan risk faktörleri arasında ailede hematolojik malignite öyküsü, genetik yatkınlık, kalıtsal ve edinilmiş immün yetmezlikler, solid organ nakli ve B lenfositlerini aktive eden otoimmün hastalıklar yer almaktadır. Bu otoimmün hastalıklar arasında özellikle Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Sjögren Sendromu ve Çölyak Hastalığı öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, Epstein-Barr Virüsü (EBV), Hepatit B ve C virüsleri (HBV, HCV), İnsan Herpes Virüsü 8 (HHV-8) ve İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) gibi çeşitli enfeksiyöz ajanların da DBBHL ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Çevresel faktörler arasında ise genç erişkinlerde yüksek beden kitle indeksi, pestisit maruziyeti, tütün kullanımı ve radyasyonun DBBHL gelişme riskini artırabileceği gösterilmiştir. (25)

2.1.4 Tanı, Sınıflandırma ve Evreleme

2.1.4.1 Tanı

Lenfoma tanısı koyarken, diğer hastalıklarda olduğu gibi öncelikle hastadan ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Hastalarda kilo kaybı, gece terlemeleri ve ateş gibi B semptomları sorgulanmalı ve tüm hastalarda mutlaka lenf nodu muayenesi gerçekleştirilmelidir.(26,27). Kesin tanı lenf nodu biyopsisi ile konulur (eksizyonel) .

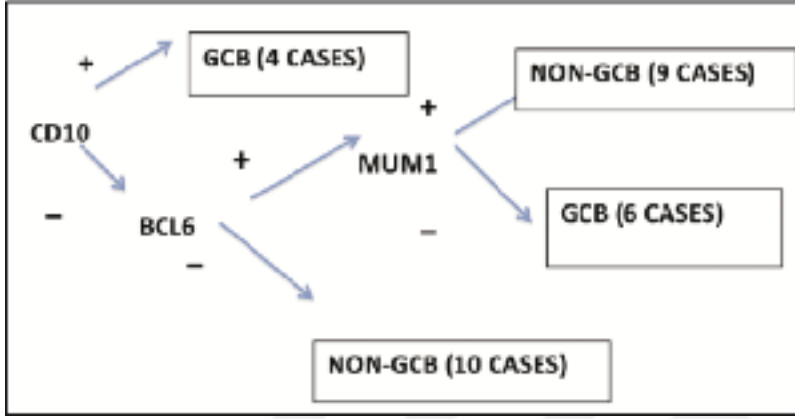
2.1.4.2 Sınıflandırma

DBBHL tanı grupları, morfoloji, genetik yapısı ve biyolojik davranışları açısından heterojendir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), klinik, morfolojik, immünolojik ve genetik verilere dayanarak Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'yı (DBBHL) farklı alt gruplara ayırmıştır. Morfolojik olarak, hastalık sentroblastik, immünoblastik ve anaplastik olmak üzere üç varyanta ayrılır. Bu varyantlar arasında immünoblastik alt tip, en kötü prognoza sahip olanıdır. (28)

Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), köken aldığı hücreye göre Germinal Merkez B Hücre (GCB) tipi ve Aktive B Hücre (ABC, non-GCB) tipi olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Bu ayrımın, immünohistokimyasal olarak HANS algoritması kullanılarak yapılması önerilmektedir. (29)

Şekil 1: Hans Algoritması'na göre Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma alt gruplarının sınıflandırılması gösterilmektedir (29)



- * GCB: Germinal merkez B hücre benzeri lenfoma alt grubu
- * Non-GCB: Aktive edilmiş B hücre benzeri lenfoma alt grubu

2.1.4.3 Evreleme

Evreleme sürecinde, bilgisayarlı tomografi (BT) veya PET-BT kullanılması önerilir. Nörolojik semptomu olan hastalarda ise ek olarak manyetik rezonans (MR) veya BT ile detaylı görüntüleme yapılmalıdır. Ayrıca, kemik iliği tutulumunu değerlendirmek amacıyla hastalara kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi uygulanmalıdır.(25) Hâlâ altın standart olarak Ann Arbor evreleme sistemi kabul edilmektedir (Tablo 1) .

Tablo 1: NHL için Ann Arbor evrelemesi

Evre	Hastalık Bölgeleri
I	Tek lenf nodu bölgesi veya tek lenfatik doku (dalak, timüs, waldeyer) tutulumu
II	Diyafrazın aynı tarafında birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu
III	Diyafrazın iki tarafında birden fazla enf nodu bölgesi tutulumu
IV	Birden fazla ekstranodal bölge ya da kemik iliği tutulumu, karaciğer veya akciğer tutulumu
S	Dalak tutulumu
E	Kemik iliği, akciğer ve karaciğer dışındaki lokalize ve tek ekstralenfatik bölge tutulumu
A	B semptomları olmaması
B	Tekrarlayan ateş (38°C'nin üstünde), gece terlemeleri ve kilo kaybı (son 6 ayda vücut ağırlığının %10'dan fazlası)
X	Bulky hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle veya mediasteninin 1/3 ' ünden daha geniş çaplı kitle varlığı

2.1.5 Klinik Özellikler

DBBHL vakalarının üçte birinde gece terlemesi , son 6 ayda ağırlığının %10'u kadar istemsiz kilo kaybı ve ateş gibi B semptomları görülür.(30).

DBBHL, genellikle boyun, abdomen veya mediasten olmak üzere vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilen, lenf nodlarından kaynaklanan nodal ya da lenf nodu dışı dokulardan köken alan ekstranodal, hızla büyüyen bir kitle ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %40'ında ekstranodal tutulum izlenmekte olup, özellikle başvuru anında Evre 1 veya 2 hastalığı bulunan bireylerde ekstranodal yayılımın daha sık görüldüğü bildirilmiştir.(31,32)

En sık tutulan ektranodal bölgeler arasında gastrointestinal sistem (özellikle mide ve ileoçekal bölge) öne çıkmakla birlikte, hastalık deri, santral sinir sistemi, kemik, testis, yumuşak dokular, tükürük bezleri, kadın genital organları, böbrek, karaciğer ve Waldeyer halkası gibi çeşitli anatomik bölgelerde de görülebilmektedir. (26).

Santral sinir sistemi tutulumu, genellikle konjenital veya kazanılmış immün yetmezliği olan hastalarda daha sık görülür. Lezyonun yerleşim yerine bağlı olarak, santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda en sık afazi, fokal nörolojik defisitler, bilişsel ve davranışsal değişiklikler, bulantı, kusma ve baş ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkabilir.(33–35)

2.1.6 Prognoz

DBBHL, uygun şekilde planlanan tedavi ile kür sağlanabilen bir lenfoma türüdür.(36) DBBHL hastalarının yaklaşık %66'sında tam remisyon sağlanabilir. Ancak, bazı vakalarda tedaviye direnç, relaps veya hastalığın tekrarlaması (rekürrens) görülebilir.(37)

Hastalığın prognozu bu faktörlere göre değişir: 1) IPI (Uluslararası Prognostik İndeks), 2) Morfolojik veriler, 3) İmmünofenotipleme özellikleri, 4) Moleküler özellikler.(38)

Prognoz temelde 3 parametreye göre değerlendirilebilir:

- Uluslararası prognostik index (IPI) : Yüksek olması kötü prognoz lehinedir.
- Hücre kökeni: GCB-tipi DBBHL'de genel sağ kalım oranı non-GCB'ye göre daha yüksektir.
- Double hit/double expresser DBBHL: En sık bcl-2, bcl-6 ve c-MYC onkogenlerini içermektedir.

-Çift vuruş (double hit) DBBHL: c-MYC'e ek olarak bcl-2 veya bcl-6 pozitifdir.

-Üçlü vuruş (triple-hit) DBBHL: c-MYC'e ek olarak hem bcl-2 hem de bcl-6 birlikte pozitifdir. Kötü prognoz lehinedir.(39)

2.1.6.1 Prognostik indeksler

IPI 20 yıldan uzun süredir kullanılan bir prognostic skorlama sistemidir.(40) IPI, 5 farklı parametreye göre belirlenir: Yaş (<60 veya >60), serum LDH düzeyi (normal veya yüksek), Ann Arbor sınıflaması (evre I/II veya evre III/IV), ektranodal tutulum (≤ 1 veya >1), performans durumu (ECOG 0-1 veya 2-4).(38)

Tablo 2. IPI Skorlama Sistemi

Prognostik Faktörler	Skorlama
Yaş	>60
Ecog	>2 ve üzeri
Evre	Evre 3-4 hastalık
Ektranodal Tutulum	>1
Serum LDH Düzeyi	Yüksek

Tablo 3. ECOG Performans Skoru(41)

PUAN	
0	Normal aktivite
1	Semptomatik ancak hafif fiziksel aktivite
2	Günün yarısında yatakta, ancak kendi bakımını yapabiliyor
3	Günün yarısından fazlasında yatakta, kendi bakımını az yapabiliyor
4	Yatağa bağımlı , bakımını yapamaz.
5	Ölüm

Bizim çalışmamızda kullandığımız PNI serum albümin ve lenfosit değerine dayanan , çeşitli hasta popülasyonlarında prognozu belirleyen yeni bir inflamasyon temelli risk skorudur.(42)

Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi (GNRI) ise , boy, kilo ve serum albümin değeri ile hesaplanmaktadır. (43)

2.1.6.2 CONUT Skoru

Bu skor, 2005 yılında Ignacio De Ulibarri J. ve arkadaşları tarafından “Protein-Enerji Malnütrisyonunun Erken Tanısı İçin Yeni Bir Skorlama Sistemi: CONUT (Controlling Nutritional Status) Skoru” başlıklı makalede tanımlandı(44)

Tablo 4. CONUT Skoru

CONUT SKORU				
Albumin (g/dL)	≥3.5 (0)	3-3.4 (2)	2.5-2.9 (4)	<2.5 (6)
Total lenfosit (mm3)	≥1600 (0)	1200-1599 (1)	800-1199 (2)	<800 (3)
Total kolesterol (mg/dL)	≥180 (0)	140-179 (1)	100-139 (2)	<100 (3)
Toplam skor	(0-1)	(2-4)	(5-8)	(9-12)

2.1.7 Tedavi

DBBHL, tedavi edilmediği takdirde sağkalımı genellikle bir yıldan kısa olan ve oldukça agresif seyreden bir malignitedir. Tedaviye başlamadan önce hastalığın evresi, eşlik eden komorbiditeler, IPI skoru, laboratuvar bulguları ve hastalığın alt tipi değerlendirilerek bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmalıdır (45)

Hastaların %40'ı mevcut tedaviye iyi yanıt verir ve uzun süreli sağkalıma sahipken, geri kalanı hastalığa yenik düşer. (36)

2.1.7.1 Tedavi Seçenekleri

DBBHL, kombinasyon kemoterapisiyle tedavi edilebilen, ancak tedavi edilmediği takdirde yaşam süresinin bir yıldan az olabileceği agresif bir hastalıktır.(46). Lokalize hastalık için, 6 kür rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) tedavisi ya da 3 kür R-CHOP ile birlikte tutulan bölgeye radyoterapi uygulanması önerilmektedir(46) İleri evre DBBHL tedavisinde önerilen yaklaşım, genellikle 6-8 kür R-CHOP kemoterapisi

uygulanmasıdır(46) Ancak tedavi şekli hastanın genel durumu, yaş, ek hastalıklar ve hastalığın biyolojik özelliklerine göre kişiselleştirilebilir. Yıllarca, CHOP kemoterapi rejimi, diğer rejimlerle karşılaştırıldığında benzer etkinliğe sahip olması ve yan etkilerinin daha tolere edilebilir olması nedeniyle en uygun tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir(47)

DBBHL tedavisinde standart protokol, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizondan oluşan CHOP rejimidir. CD20 B hücre antijenine karşı geliştirilen kimerik monoklonal antikor Ritüksimab, DBBHL tedavisinde önemli bir terapötik role sahiptir. Standart tedavi olarak kabul edilen Ritüksimab ile antrasiklin içeren kemoterapi rejimi uygulanan hastaların yaklaşık %67'inde, ortalama 4 yıllık takip süresi içinde tam yanıt elde edilmiştir. Ritüksimab'ın standart tedaviye eklenmesi genel sağkalımı artırsa da, hastaların yaklaşık üçte birinde ya başlangıç tedavisine direnç geliştirmekte ya da tedavi sonrasında hastalık nüks etmektedir (48–50)

2.1.7.2 Erken Evre (EvreI-II) Hastalık

Hastaların yaklaşık %30' u erken evre hastalıkla başvururlar .Erken evre hastalıkta, R-CHOP kemoterapi 6 kür olarak tamamlanabilir veya tutulan bölgeye radyoterapi (RT) ile birlikte 3 kür R-CHOP uygulanabilir (51)

IPI skoru 1'den düşük olanlar düşük risk grubunda değerlendirilirken, IPI >1 olanlar, bulky hastalık varlığı (çapı 10 cm'den büyük lenfadenopati veya mediastinal kitle çapının göğüs transvers çapının üçte birinden büyük olması) ya da ektranodal tutulum bulunması durumunda yüksek riskli kabul edilir. Miller ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize kontrollü bir çalışmada, erken evrede düşük risk grubundaki hastalarda 3-4 kür CHOP kemoterapisi sonrası uygulanan tutulum alanı radyoterapisinin (TART), yalnızca kemoterapiye kıyasla genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir (52)

2.1.7.3 İleri Evre Hastalık (Evre III-IV)

Hastaların yaklaşık %70' i ileri evre hastalıkla başvururlar (25). İleri evre hastalıkta standart tedavi olarak 6-8 kür R-CHOP uygulanmaktadır (53)

Hastalara genellikle 21 gün arayla toplam 6-8 kür R-CHOP tedavisi uygulanır. Üçüncü veya dördüncü kür sonrasında yapılan değerlendirmede tam ya da kısmi yanıt alınan hastalarda planlanan tedavi süreci tamamlanırken, tedavi sonunda kısmi yanıt vermeye devam eden, dirençli veya hastalığı ilerleyen olgularda ikinci basamak tedaviye geçilir. Eğer üç-dört kür sonrasında yapılan değerlendirmede hastalıkta ilerleme veya tedaviye direnç saptanırsa, ikinci basamak tedavi planlanır. Ayrıca, 60 yaşın üzerindeki ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda rituksimaba ek olarak CEPP, CNOP, EPOCH veya CEOP rejimleri tercih edilebilir(54)

2.1.7.4 Relaps/Refrakter Hastalık

Hastaların yaklaşık %70'inde kür sağlanabilirken %30'unda refrakter veya nüks hastalık görülmektedir(55)

Birinci basamak tedavi ile tam yanıt alınamayan veya hastalık nükseden hastalara, kurtarma tedavi rejimleri uygulanmaktadır. (56,57).

İkinci basamak tedavi ile tam ya da kısmi yanıt elde edilen ve nakil için uygun olan hastalara, yüksek doz kemoterapi sonrası Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN) uygulanmaktadır (56,57)

Kurtarma tedavisine yanıt alınamayan veya nakil için uygun olmayan hastalarda CAR-T önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. CAR-T terapisi, dirençli lenfoma vakalarında hastanın kendi T hücrelerini lenfomaya karşı yönlendiren bir immünoterapi yöntemidir. Bu hasta grubunda ayrıca bispesifik antikör tedavileri de kullanılabilir. Özellikle anti-CD3 ve anti-CD20 kombinasyonuna sahip Glofitamab ve Epkoritamab, öne çıkan tedavi seçeneklerindedir. Bunun yanı sıra, anti-CD19 Tafasitamab, anti-CD79b Polatuzumab-vedotin ve anti-CD30 Brentuksimab gibi ajanlar da alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu tedavilerin, yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakline kıyasla daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 DIŞLAMA KRİTERLERİ

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma dışında malignite tanısı olan hastalar, hepatit ve karaciğer yetmezliği olan hastalar , statin grubu ilaç alanlar, kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar , 65 yaş altı hastalar ve Conut ,PNI,GNRI skoru hesaplaması için gerekli parametreleri olmayan hastalar

3.2 BAKILAN PARAMETRELER

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), nutrisyonel durum kontrolü, laboratuvar bulguları tam kan sayımı, glukoz, üre mg/dl, kreatinin mg/dl , ast, alt, ferritin, gfr, lipid profili, albümin mg/dl, lenfosit sayısı, vücut kitle indeksi düzeyleri çalışmaya dahil edildi.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, medyan minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenleri tanımlarken sayı ve yüzde değerler kullanılmıştır.

Hasta Son Durumu ile CONUT PNI GNRI IPI cut-off durumları arasında İlişki durumunu değerlendirmede ki-kare test istatistiği kullanılmıştır.

Hasta Son Durumuna göre IPI skor ortalamaları arasında fark durumunu değerlendirmede student's t test istatistiği kullanılmıştır.

CONUT Skoru ile IPI Skoru Arasındaki İlişki durumunu değerlendirmede Spearman korelasyon test istatistiği kullanılmıştır.

Total Sağ-kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edildi.Risk Faktörlerine göre farklılıklar Log-Rank testi ile belirlenerek Hazard oranı % 95 Güven aralığı ile verilmiştir.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılmıştır.

3.4 ETİK KURUL ONAYI

Çalışma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca oy birliği ile uygun olduğuna karar verilip onay alındı (27.12.2023 tarih ve 696 karar numaralı).

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Mayıs 2020 ile Ocak 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi hematoloji polikliniğinde takip edilen, belirlenen kriterlere uygun 65 yaş ve üzeri Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) tanılı hastalar incelenmiştir. Toplam 150 hasta tarandı ve kriterlere uygun 58 hastanın dahil edildiği araştırmada, çeşitli biyobelirteçlerin prognostik değeri değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, vücut kitle indeksi (BMI), hastalık evresi ve biyokimyasal parametreleri detaylı olarak incelenmiş; tedavi yanıtları ve sağkalım verileri kapsamlı şekilde analiz edilmiştir.

Tablo 5. Hasta Özellikleri Tanımlayıcı İstatistikleri (n=58)

Özellikler		$\bar{x}\pm SD$	Medyan (Min-Max)
Tanı Yaşı		70.9±5.6	70(65-93)
BMI		25.36±5.27	24.92(13.21-37.81)
		n	%
Cinsiyet	Kadın	27	46.6
	Erkek	31	53.4
Hastalık Evresi	I	6	10.9
	II	13	23.6
	III	10	18.2
	IV	26	47.3
	Ölüm	8	14.8
Tedavi Yanıt	Progresyon	1	1.9
	Stabil Hastalık	1	1.9
	Parsiyel	5	9.3
	Tam Yanıt	37	68.5
Tedavi sonrası	Sağ	43	74.1
	Ölü	15	25.9
EN Tutulum	Yok	15	25.9

	Var	43	74.1
		$\bar{x}\pm SD$	Medyan (Min-Max)
LDH		402.41±279.41	259(97-2459)
Lenfosit		1496.15±871.03	1180(350-5610)
Albumin		35.57±8.14	38(16-50)
Total Kolesterol		145.94±46.88	125(48-287)
ECOG		1.92±0.80	2(0-4)

CONUT		4.6±2.5	3.5(0-12)
IPI		3.12±1.41	3(1-6)
PNI		41.67±11.78	43.5(18-71)
GNRI		98.55±16.72	100(57-134)

Hasta Özellikleri Tanımlayıcı İstatistikleri tablo 5’de yer aldığı üzere;

Çalışmaya toplamda 58, 65 yaş ve üzeri Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma Tanılı Hastalar dahil edilmiştir. Toplam hastaların tanı yaşı minimum 65 iken maksimum 93, Ortalama yaşları ve sapması 70.9±5.6 iken, medyan yaş 70 idi. BMI minimum 13.21 iken maksimum 37.81, Ortalama BMI ve sapması 25.36±5.27 iken, medyan BMI 24.92 idi.

Hastaların %46.6’sı erkek, %53.4’ü kadın idi. Hastalık evresi %10.9’unda I, %23.6’sında II, %18.2’sinde III, %47.3’ünde Evre IV idi. Ara tedavi yanıt; %14.8’inde ölüm, %9.3’ünde parsiyel,%1.9’unda nüks,%1.9’unda stabil hastalık, %68.5’inde tam yanıt, %3.7’si ise tedaviye devam idi.

EN tutulum %74.’inde var iken son durumda hastaların %25.9’u ölü idi.

ECOG minimum 0 iken maksimum 4, Ortalama ECOG ve sapması 1.92±0.80 iken, medyan ECOG 2 idi. CONUT minimum 0 iken maksimum 12, Ortalama CONUT ve sapması 4.6±2.5 iken, medyan CONUT 3.5 idi. IPI minimum 1 iken maksimum 6, Ortalama IPI ve sapması 3.12±1.41 iken, medyan IPI 3 idi. PNI minimum 18 iken

maksimum 71, Ortalama PNI ve sapması 41.67 ± 11.78 iken, medyan PNI 43.5 idi. GNRI minimum 57 iken maksimum 134, Ortalama GNRI ve sapması 98.55 ± 16.72 iken, medyan GNRI 100 idi.

Tablo 6. Ölümü Ön görmede CONUT IPI PNRI GNRI Ölçümünde Cut-Off Belirlenmesi

	AUC	Cut-off	SEN %	SPE %	p value	PPV %	NPV%
CONUT	0.74	>3	80	61	0.008	62	90
PNI	0.77	≤ 41	80	70	0.004	66	91
GNRI	0.80	≤ 96	80	70	<0.001	68	91

SEN= sensitivity(duyarlılık), SPE= specificity(özgüllük) , PPV=positive predictive value, NPV=negative predictive value

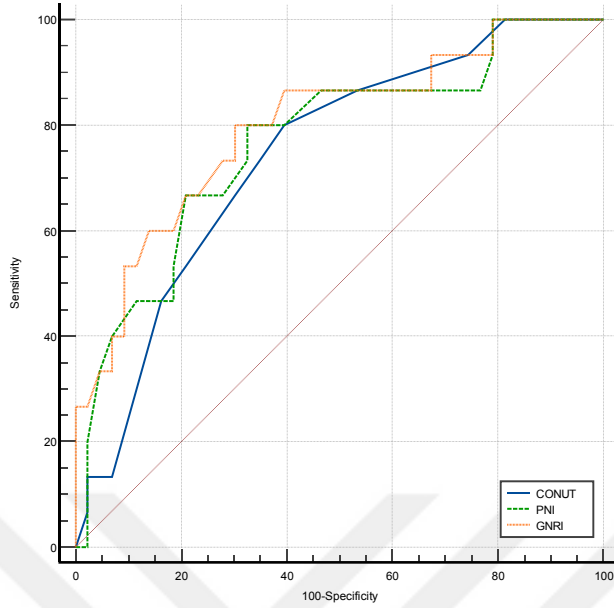
Table 6'de ROC Curve analizinde;

CONUT için belirlenen >3 cut-off ile testin anlamlı cut-off için ölümü saptamadaki duyarlılık % 80, özgüllük % 61, tanı gücü (AUC) 0.74 ve anlamlı idi ($p=0.008$), pozitif öngörücü değeri % 62 ve negatif öngörücü değeri ise % 90 idi.

PNI için belirlenen ≤ 41 cut-off ile testin anlamlı cut-off için ölümü saptamadaki duyarlılık % 80, özgüllük % 70, tanı gücü (AUC) 0.77 ve anlamlı idi ($p=0.004$), pozitif öngörücü değeri % 66 ve negatif öngörücü değeri ise % 91 idi.

GNRI için belirlenen ≤ 96 cut-off ile testin anlamlı cut-off için ölümü saptamadaki duyarlılık % 80, özgüllük % 70, tanı gücü (AUC) 0.80 ve anlamlı idi ($p=<0.001$), pozitif öngörücü değeri % 68 ve negatif öngörücü değeri ise % 91 idi.

Grafik 1. Ölümü Ön görmede CONUT PNRI GNRI Roc Curve



Tablo 7. Hasta sağkalım ile CONUT PNI GNRI IPI Biyobelirteçler Arasında İlişki/Fark Durumu Değerlendirilmesi

Son sağkalım durumu	Yaşayan n=43		Ölüm n=15	p-value
	n(%)		n(%)	
Conut	≤3	26(60.5)	3(20)	0.007
	>3	17(39.5)	12(80)	
PNI	≤41	14(32.6)	12(80)	0.001
	>41	29(67.4)	3(20)	
GNRI	≤96	13(30.2)	12(80)	0.001
	>96	30(60.9)	3(20)	
	Mean±SD	Mean±SD		
IPI	2.7±1.3	4.2±1.1		<0.001

Ki-kare test, Student's t test

Hasta sağkalım ile CONUT PNI GNRI Biyobelirteçler Arasında İlişki/fark Durumu İstatistiksel Olarak Değerlendirildiğinde;

Hasta sağkalımına CONUT PNI GNRI durumları oranları, IPI ortalamaları tablo 7'de yer aldığı üzeredir ve bu değerlere göre;

Sağ olan hastaların %39.5'inde Conut skoru >3 iken, ölü olan hastalarda ise bu oran daha yüksek % 80 idi ve böylelikle son durum ile Conut skoru (>3) durumu arasında anlamlı ilişki var idi (p=0.007).

Sağ olan hastaların %32.6'sında PNI skoru ≤41 iken, ölü olan hastalarda ise bu oran daha yüksek % 80 idi ve böylelikle son durum ile PNI skoru (≤41) durumu arasında anlamlı ilişki var idi (p=0.001).

Sağ olan hastaların %30.2'sinde GNRI skoru ≤96 iken, ölü olan hastalarda ise bu oran daha yüksek % 80 idi ve böylelikle son durum ile GNRI skoru (≤96) durumu arasında anlamlı ilişki var idi (p=0.001).

Sağ olan hastalarda IPI skor 2.7 ± 1.3 , ölü olan hastalarda ise daha yüksek 4.2 ± 1.1 idi ve böylelikle son duruma göre IPI skor ortalamaları arasındaki fark anlamlı idi (p=<0.001).

Tablo 8. Hastaların CONUT Skoru ile IPI Skoru Arasındaki İlişkisi

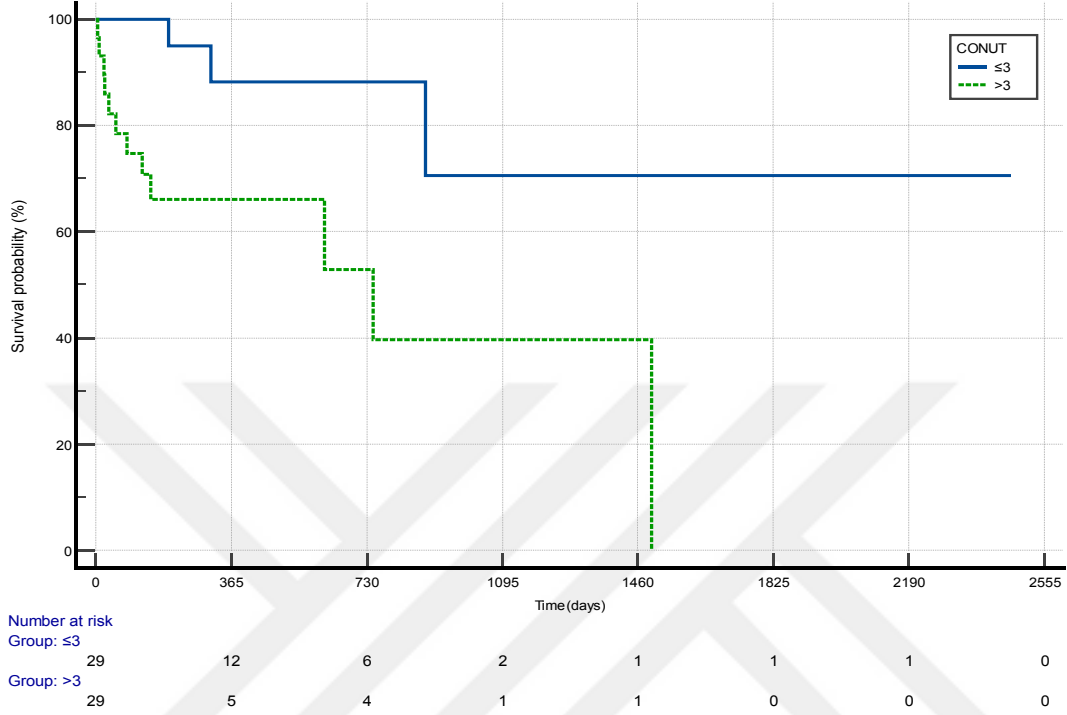
	IPI Skoru	
	r	p değeri
Conut Skoru	0.45	0.001

r:korelasyon katsayısı, Spearman Korelasyon test,

CONUT skoru ile IPI Skor Değerleri Arasında İlişki Durumu Değerlendirildiğinde; Conut skor değeri ile IPI skoru değeri arasında pozitif yönlü $r=0.45$ ilişki katsayılı anlamlı bir ilişki var idi (p=0.001). Yani conut skorundaki 1 birimlik artış IPI skorunu 0.45 ilişkili olarak artıyor idi (tablo 8).

SURVIVAL ANALYSIS

Grafik 2. Conut Skoruna Göre Zamana Karşı Yaşam olasılıkları (%)

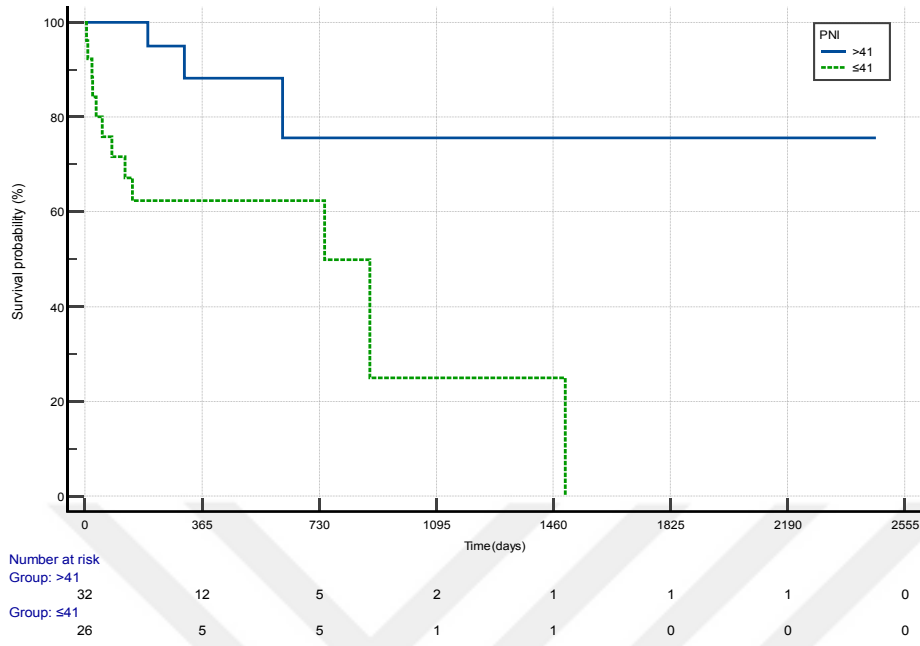


Grafik 2'de görüldüğü üzere;

Çalışmanın Zamana Karşı Yaşam olasılıklarının (%) azaldığı izlenmiştir.

Number at risk : Her bir TIME süresi sonunda risk altında olan hastaların sayısını göstermektedir.

Grafik 3. PNI Skoruna Göre Zamana Karşı Yaşam olasılıkları (%)

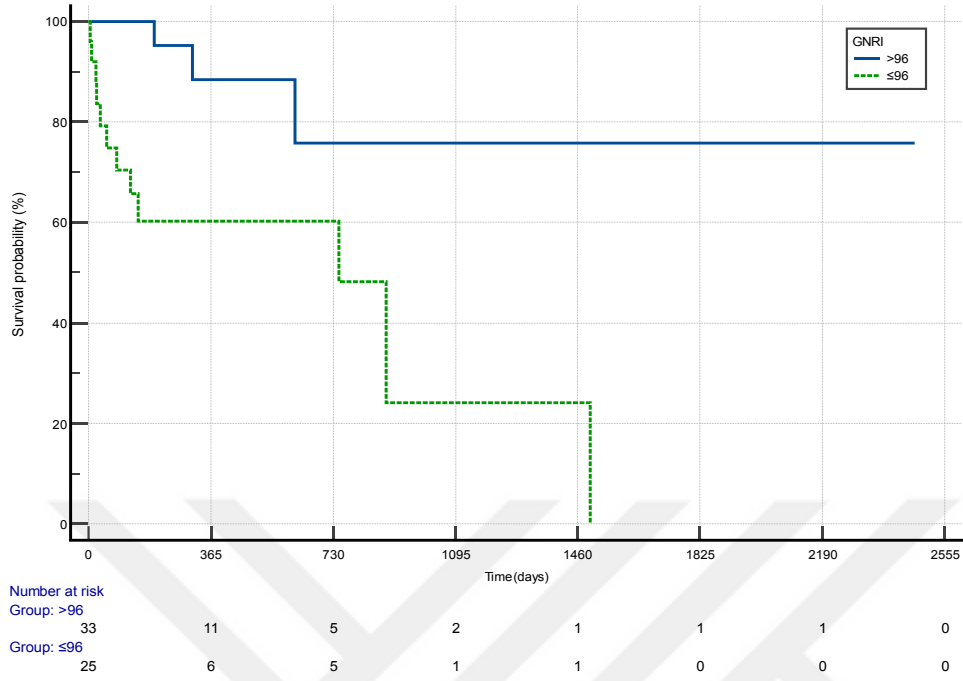


Grafik 3'de görüldüğü üzere;

Çalışmanın Zamana Karşı Yaşam olasılıklarının (%) azaldığı izlenmiştir.

Number at risk : Her bir TIME süresi sonunda risk altında olan hastaların sayısını göstermektedir.

Grafik 4. GNRI Skoruna Göre Zamana Karşı Yaşam olasılıkları (%)



Grafik 4'de görüldüğü üzere;

Çalışmanın Zamana Karşı Yaşam olasılıklarının (%) azaldığı izlenmiştir.

Number at risk : Her bir TIME süresi sonunda risk altında olan hastaların sayısını göstermektedir.

Tablo 9. Comparison of survival curves (Logrank test) ve Hazard ratios with 95% Confidence Interval

	Exitus n(%)	Alive n(%)	Median Survival (% 95 CI)	Hazard Ratio (% 95 CI)	Log Rank p değeri
Conut					
>3	12(41.38)	17(58.62)	794(472-1116)	4.93(1.74-13.92)	0.003
≤3	3(10.34)	26(89.66)	1927(1358-2496)		
PNI				5.19(1.84-14.62)	0.002
≤41	12(46.15)	14(53.85)	710(387-1033)		
>41	3(9.38)	29(90.62)	1972(1453-2491)		
GNRI				5.71(2.01-16.22)	0.001
≤96	12(48)	13(52)	688(365-1012)		
>96	3(9.09)	30(90.91)	1976(1459-2494)		
Overall	15(25.86)	43(74.14)	1260(772-1749)		

CI:Confidence Interval

Totalde çalışmaya alınan 58 hastanın 15'i (%25.86) ölü idi. Toplam sağkalım süresi 1260(%95 CI:772-1749) idi.

Conut skoruna göre İki sağ-kalım eğrisi arasındaki karşılaştırma için log-rank testinin sonucu görüldüğü üzere Conut skoru>3 olan hastalarda sağkalım süresi 794(%95 CI:472-1116) , Conut skoru ≤3 olanlarda bu süre daha uzun ve 1927(%95 CI:1358-2496) idi.Bu durumda p değeri 0.05'den küçük olup 0,003'dir.Buna göre sonuç istatistiksel olarak şöyledir, yaşam eğrilerinin önemli ölçüde farklılaştığı veya faktör (conut skoru) değişkeninin ölüm olma süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür.

Conut skoru >3 olan 29 hastanın 12'sinde ve Conut skoru≤3 olan 29 hastanın 3'ünde ölüm gözlenmiştir. Conut skoru >3 olan hastalarda, conut skoru ≤3 olanlara göre

4.93(1.74-13.92) kat daha fazla ölüm riski varlığı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

PNI skoruna göre İki sağ-kalım eğrisi arasındaki karşılaştırma için log-rank testinin sonucu görüldüğü üzere PNI skoru \leq 41 olan hastalarda sağkalım süresi 710(%95 CI:387-1033) , PNI skoru $>$ 41 olanlarda bu süre daha uzun ve 1972(%95 CI:1453-2491) idi.Bu durumda p değeri 0.05'den küçük olup 0,002'dir.Buna göre sonuç istatistiksel olarak şöyledir, yaşam eğrilerinin önemli ölçüde farklılaştığı veya faktör (PNI skoru) değişkeninin ölüm olma süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür.

PNI skoru \leq 41 olan 26 hastanın 12'sinde ve PNI skoru $>$ 41 olan 32 hastanın 3'ünde ölüm gözlenmiştir. PNI skoru \leq 41 olan hastalarda, conut PNI $>$ 41 olanlara göre 5.19(1.84-14.62) kat daha fazla ölüm riski varlığı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

GNRI skoruna göre İki sağ-kalım eğrisi arasındaki karşılaştırma için log-rank testinin sonucu görüldüğü üzere GNRI skoru \leq 96 olan hastalarda sağkalım süresi 688(%95 CI:365-1012) , GNRI skoru $>$ 96 olanlarda bu süre daha uzun ve 1976(%95 CI:1459-2494) idi.Bu durumda p değeri 0.05'den küçük olup 0,001'dir.Buna göre sonuç istatistiksel olarak şöyledir, yaşam eğrilerinin önemli ölçüde farklılaştığı veya faktör (GNRI skoru) değişkeninin ölüm olma süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür.

GNRI skoru \leq 96 olan 25 hastanın 12'sinde ve GNRI skoru $>$ 96 olan 33 hastanın 3'ünde ölüm gözlenmiştir. GNRI skoru \leq 96 olan hastalarda, conut GNRI $>$ 96 olanlara göre 5.71(2.01-16.22) kat daha fazla ölüm riski varlığı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Tablo 10. Tedavi Yanıt Durumu ile CONUT PNI GNRI IPI Biyobelirteçler Arasında İlişki Durumu Değerlendirilmesi

Tedavi Yanıt		Ölüm	Progresyo	Stabil	Parsiyel	Tam	p-value
		n=8	n=1	n=1	n=5	n=37	
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Conut	≤3	1(12.5)	0(0)	1(100)	1(20)	23(62.2)	0.006
	>3	7(87.5)	1(100)	0(0)	4(80)	14(37.8)	
PNI	≤41	7(87.5)	1(100)	0(0)	4(80)	12(32.4)	0.002
	>41	1(12.5)	0(0)	1(100)	1(20)	25(67.6)	
GNRI	≤96	7(87.5)	0(0)	1(100)	4(80)	11(29.7)	0.001
	>96	1(12.5)	1(100)	0(0)	1(20)	26(70.3)	

Ki-kare test,

Tedavi Yanıt Durumu ile CONUT PNI GNRI IPI Biyobelirteçler Arasında İlişki Durumu Değerlendirildiğinde;

Tedavi yanıt durumuna göre CONUT PNI GNRI durumları oranları tablo 10'de yer aldığı üzeredir ve bu değerlere göre;

Tedavi yanıt durum ile Conut skoru, PNI score ve GNRI score durumu arasında anlamlı ilişki vardı (p=0.006;0.002;0.001).

5. TARTIŞMA

Diffüz büyük B-hücreli lenfomalar (DBBHL) tüm Non-Hodgkin lenfoma'ların %30-40'ını oluşturan büyük ve transforme B hücrelerden meydana gelen, heterojen bir tümör grubudur. Diffüz büyük B hücreli lenfomalı hastaların yarısından fazlası 60 yaşın üzerindedir.(21). Standart R-CHOP tedavisiyle DBBHL'de sağkalım oranlarında ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, bu hastalık hematolojik maligniteler arasında önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Ayrıca, standart tedavilere yanıt vermeyen hasta grubu %30 gibi dikkate değer bir oranda seyretmektedir (64) Yapılan çalışmalar, çeşitli kronik hastalıklarda düşük kolesterol seviyesinin, artmış mortalite ile ilişkili olan kaşeksi ve malnütrisyona bir göstergesi olabileceğini ortaya koymuştur (65–67). Genel hastane popülasyonunda malnütrisyona oranlarının %11 ila %44 arasında değiştiği tahmin edilirken, yaşlı hastalarda bu oranın %29 ile %61 arasında yükseldiği görülmektedir(68).

Çalışmamıza Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesinde Mayıs 2020 ve Ocak 2024 tarihleri arasında hematoloji polikliniğinde değerlendirilen, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 65 yaş ve üzeri Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) tanılı hastalar incelenmiş ve çeşitli biyobelirteçlerin prognostik değerleri araştırılmıştır. Çalışmaya toplam 58 hasta dahil edilmiştir ve hasta özellikleri, tedavi yanıtları, biyokimyasal parametreler ve sağkalım analizleri detaylandırılmıştır. Elde edilen veriler, hastaların yaş, vücut kitle indeksi (BMI), hastalık evresi ve biyokimyasal parametreleri açısından detaylı bir değerlendirme sunmaktadır. Hastaların önemli bir kısmının ileri evre (Evre IV: %47.3) olması, hasta grubunun yüksek risk taşıyan bir popülasyon olduğunu göstermektedir. Tedavi sonrası tam yanıt oranı %68.5 olarak saptanmış, ancak %25.9 oranında exitus gözlenmiştir. Bu oranlar, DBBHL'nin ileri yaş grubunda önemli bir mortalite riski taşıdığını desteklemektedir.

Çalışmanın temel bulgularından biri, beslenme indeksleri olan CONUT, PNI ve GNRI'nin hastalık prognozundaki etkisinin incelenmesidir. Özellikle yüksek risk grubuna giren hastaların ölüm oranlarının anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

Literatürde birçok hastalıkta CONUT skoru ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Son yıllarda, özellikle kanser hastalarında CONUT skoru üzerine yapılan çalışmalar

artmıştır. Bu çalışmalar, CONUT skorunun kanser hastalarında genel sağkalım başta olmak üzere klinik sonuçlarla anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Yüksek CONUT skorunun ise daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (69–71)

Çağlıyan ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı retrospektif çalışmada, CONUT skorunun Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı alan hastaların prognozu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 131'i kadın, 135'i erkek olmak üzere toplam 266 hasta dahil edilmiş ve ortalama 51 ay süresince takip edilmiştir. Medyan yaş 64 olarak belirlenirken, hastalar CONUT skoru düşük (<2) ve yüksek (≥ 2) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Beş yıllık ortalama sağkalım oranı, CONUT skoru yüksek olan hastalarda %52,1, düşük olan hastalarda ise %79,8 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). (72)

Okamoto ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 64 multipl myelom (MM) hastası CONUT skoruna göre iki gruba ayrılarak retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastalar, CONUT skoru yüksek (>4) ve CONUT skoru düşük (≤ 4) olmak üzere sınıflandırılmıştır. Okamoto ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek CONUT skoruna sahip ve otolog kök hücre nakline (OKHN) uygun MM hastalarının, düşük skorlu hastalara kıyasla daha kısa ortalama sağkalım (OS) süresine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek CONUT skorunun özellikle genç ve OKHN'ye uygun hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (73)

Shen ve arkadaşlarının 5 merkezden 990 hastayı içeren çalışmasında, DBBHL tanılı hastalarda yaş, IPI skoru, PNI skoru ve merkezi sinir sistemi tutulumunun bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. PNI skoru düşük (<44) olan grupta ortalama sağkalım (OS) 34 ay iken, yüksek PNI skoru olan grupta ($n=462$) ortalama sağkalım süresi 64 ay olarak saptanmıştır.(74). Lenfoma hastalarında PNI'nin prognoza etkisini araştıran bir başka meta-analizde, farklı çalışmalarda kullanılan PNI cut-off değerleri incelenmiştir. Buna göre, 3 çalışmada <40 , 14 çalışmada 40-45 ve 8 çalışmada >45 olarak cut-off değeri kabul edilmiştir.(75)Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak cut-off ROC analizinde 41 olarak bulunmuştur.

DBBHL hasta grubunda gerçekleştirilen ilk çalışma Zhou ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, hastalar PNI değerine göre <33 , $33-42$ ve >42 olmak üzere üç farklı gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada, yüksek PNI skoruna sahip hastaların sağkalım süresinin belirgin şekilde daha uzun olduğu ve PNI skorunun erken mortaliteyi öngören bir belirteç olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. (76)

Öztürk E. ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise , DBBHL tanısı alan hastaların PNI değerleri değerlendirilmiş ve PNI > 42 olan hastalar düşük riskli grup olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmanın bulgularına göre, DBBHL prognozunu belirlemede yaygın olarak kullanılan Uluslararası Prognostik İndeks ile kıyaslandığında, PNI'nın erken mortaliteyi öngörme açısından başarılı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (77)

Sakamoto ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada, Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi'nin (GNRI) pankreas kanseri hastalarındaki prognostik önemi incelenmiştir. Toplam 342 hastanın değerlendirildiği çalışmada, GNRI için kesim noktası 92 olarak belirlenmiştir. GNRI değeri düşük olan hastalarda medyan hastalısız sağkalım süresi 9,4 ay, yüksek olanlarda ise 15,3 ay olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde, medyan genel sağkalım süresi GNRI değeri düşük hastalarda 11,1 ay, yüksek hastalarda ise 20,4 ay olarak saptanmış ve bu fark da anlamlı bulunmuştur. (78)

Günümüzdeki beslenme kılavuzları, geriatrik hastalarda yetersiz beslenmenin erken dönemde tarama yöntemleriyle tespit edilmesinin ve uygun beslenme desteğiyle etkili bir şekilde yönetilmesinin önemini vurgulamaktadır (79,80)

Muscaritelli ve çalışma arkadaşları, metabolik beslenme tedavisinin onkolojik tedaviyle eş zamanlı olarak başlatılmasının ve birlikte ilerlemesinin önemine dikkat çekmiştir. Buna göre, hastaya tanı konduğunda evreleme süreciyle birlikte beslenme taraması ve değerlendirmesi yapılmalı, tedavi planlanırken bireysel ihtiyaçlara uygun bir beslenme programı oluşturulmalı, düzenli onkolojik kontrollerde beslenme durumu takip edilmeli ve gerektiğinde beslenme tedavisine gecikmeden başlanmalıdır (81)

Çalışmamızda CONUT skoru ile IPI skoru arasında pozitif yönlü korelasyon ($r=0.45$, $p=0.001$) saptanmıştır. Bu, beslenme durumunun kötüleşmesi ile hastalık şiddetinin arttığını ve IPI'nin, beslenme indeksleriyle birlikte değerlendirilmesinin prognostik öneme sahip olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda tedavi yanıt durumu ile CONUT, PNI ve GNRI biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz CONUT, PNI ve GNRI skorlarının tedavi yanıtı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur

Çalışmamızda hasta son durumu (yaşamda kalma veya exitus) ile beslenme ve prognostik indeksler (CONUT, PNI, GNRI) arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde sonuçlara göre beslenme durumunu yansıtan tüm biyobelirteçlerin ve IPI skorunun hastaların sağkalımı üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, beslenme durumunun 65 yaş ve üstü Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma hastalarında sağkalımı belirleyen önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Özellikle CONUT, PNI ve GNRI gibi beslenme indeksleri, hastaların prognozunu öngörmede güçlü belirteçler olarak öne çıkmaktadır. İstatistiksel olarak bu 3 skorun birbirlerine üstünlüğü tespit edilememiş olup ayrı ayrı ilişki durumu anlamlı bulunmuştur ve birbirleri ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir . Klinik pratikte, beslenme desteği ve uygun diyet yönetimiyle bu indekslerin iyileştirilmesinin sağkalımı artırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, IPI skoru ve beslenme indeksleri arasında anlamlı bir ilişki bulunması, bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin hasta yönetiminde faydalı olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Mayıs 2020 ile Ocak 2024 tarihleri arasında hematoloji polikliniğine başvuran 150 DBBHL hastası tarandı ve belirlenen kriterlere uygun 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak incelendi; demografik özellikleri, hemogram, biyokimya ve diğer laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Ayrıca, tanı anındaki CONUT, PNI ve GNRI değerleri hesaplandı. Çalışmamızda, CONUT skoru ve diğer beslenme indekslerinin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

CONUT skorları karşılaştırıldığında, düşük puan alan hastaların mortalite oranının, yüksek puan alan hastalara göre daha düşük olduğu görüldü. Üç laboratuvar parametresiyle hesaplanabilen CONUT skoru yükseldikçe, mortalite riskinin de arttığı saptandı. 65 yaş ve üzeri DBBHL tanısı olan hastalarda, CONUT skoru klinik pratikte kan testleriyle kolayca hesaplanabilen bir değerlendirme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Günümüzde gelişen tedavi yaklaşımları sağkalım süresini uzatmış olsa da, prognozun belirlenmesi ve hastaların risk durumunun değerlendirilmesi için güvenilir skorlama sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Beslenme durumu ve malnütrisyon göstergelerini içeren CONUT skoru, özellikle kırılğan hastaların belirlenmesinde önemli bir avantaj sağlayan nispeten yeni bir skorlama sistemidir.

Çalışmamız, CONUT skorunun genel sağkalım, standart prognostik indeks olan IPI ve biyokimyasal parametreler (total kolesterol, LDH, lenfosit sayısı, serum albümin) ile anlamlı bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur.

CONUT için belirlenen >3 cut-off ile testin anlamlı cut-off için ölümü saptamadaki Sensitivity % 80, Specificity % 61, tanı gücü (AUC) 0.74 ve anlamlı idi ($p=0.008$), pozitif öngörücü değeri % 62 ve negatif öngörücü değeri ise % 90 idi.

PNI için belirlenen ≤ 41 cut-off ile testin anlamlı cut-off için ölümü saptamadaki Sensitivity % 80, Specificity % 70, tanı gücü (AUC) 0.77 ve anlamlı idi ($p=0.004$), pozitif öngörücü değeri % 66 ve negatif öngörücü değeri ise % 91 idi.

GNRI için belirlenen ≤ 96 cut-off ile testin anlamlı cut-off için ölümü saptamadaki Sensitivity % 80, Specificity % 70, tanı gücü (AUC) 0.80 ve anlamlı idi ($p < 0.001$), pozitif öngörücü değeri % 68 ve negatif öngörücü değeri ise % 91 idi.

Beslenme durumu bozuldukça, özellikle yaşlı hastalarda, sağkalım süresi kısalmakta ve mortalite riski artmaktadır. CONUT, PNI ve GNRI gibi beslenme göstergeleri kötüleştikçe mortalite riski anlamlı şekilde artmaktadır. Beslenme durumu ve hastaların sağkalımı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu veriler, beslenme desteğinin ve hastaların genel durumlarının izlenmesinin hasta sağkalımı açısından kritik öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır. Beslenme durumu ve bağışıklık sistemini destekleyici yaklaşımlar, sağkalımı iyileştirmek için önemli olabilir. Özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda, bu biyobelirteçlerin erken dönemde değerlendirilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması önerilmektedir.

Çalışmamız , beslenme durumunun 65 yaş ve üstü Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma hastalarında sağkalımı belirleyen önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Özellikle CONUT, PNI ve GNRI gibi beslenme indeksleri, hastaların prognozunu öngörmede güçlü belirteçler olarak öne çıkmaktadır. İstatiksel olarak bu 3 skorun birbirlerine üstünlüğü tespit edilememiş olup ayrı ayrı ilişki durumu anlamlı bulunmuştur ve birbirleri ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir . Klinik pratikte, beslenme desteği ve uygun diyet yönetimiyle bu indekslerin iyileştirilmesinin sağkalımı artırabileceği düşünülmektedir.

CONUT skoru ile IPI skoru arasındaki pozitif yönlü korelasyon saptanmış olup bu durum beslenme durumunun kötüleşmesi ile hastalık şiddetinin arttığını ve IPI'nin, beslenme indeksleriyle birlikte değerlendirilmesinin prognostik öneme sahip olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, IPI skoru ve beslenme indeksleri arasında anlamlı bir ilişki bulunması, bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin hasta yönetiminde faydalı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda CONUT, PNI ve GNRI skorları ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Düşük beslenme ve immün durumu (CONUT >3, PNI ≤41, GNRI ≤96) olan hastalar genellikle daha kötü tedavi yanıtı alıyor ve prognozları daha kötü oluyor. Beslenme durumu ve immünolojik belirteçlerin iyi olması, tam yanıt ve daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, beslenme ve immün durumunun kanser veya ciddi hastalıklarda tedaviye yanıtı doğrudan etkileyebileceğini ve beslenme desteğinin önemli olabileceğini göstermektedir.

CONUT skoru, basit laboratuvar testleriyle hızlı ve pratik şekilde hesaplanabilen bir beslenme değerlendirme yöntemidir. 65 yaş ve üzeri Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı alan hastalarda, klinisyenlerin hasta takibinde kullanabileceği güvenilir bir belirteç olabilir. Yüksek CONUT skoru, kötü prognoz açısından dikkate alınmalı ve mortalite riskiyle ilişkilendirilebilir. Bu skor, hastaların prognostik süreçleri hakkında fikir vererek, klinik yönetimlerini iyileştirmeye ve mortalite riskini azaltmaya katkı sağlayabilir.

Çalışmamız önemli bulgular ortaya koysa da bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışma olması, bazı hastaların tıbbi kayıtlarında eksikliklere ve veri yetersizliklerine yol açabilir. Ayrıca, çalışmanın tek merkezde yürütülmesi ve hasta sayısının sınırlı olması da diğer kısıtlılıklar arasındadır. Daha kapsamlı ve güvenilir sonuçlara ulaşabilmek için çok merkezli ve prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2024 Sep 21];107(1):265–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150940/>
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2017 Jul 15 [cited 2024 Sep 21];390(10091):298–310. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153383/>
3. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Nov 22 [cited 2024 Sep 21];105(11):1684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045184/>
4. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Sep 21];163(4):465–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24033296/>
5. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2024 Sep 21];107(1):265–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150940/>
6. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2023 Nov 1;60(5):255–66.
7. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2024 Sep 23];80(8):1087–97. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619611615942/fulltext>
8. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Sep 21];39(6):1103–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341588/>
9. Park S, Han B, Cho JW, Woo SY, Kim S, Kim SJ, et al. Effect of nutritional status on survival outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Nutr Cancer* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2024 Sep 21];66(2):225–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405259/>
10. Matsukawa T, Suto K, Kanaya M, Izumiyama K, Minauchi K, Yoshida S, et al. Validation and comparison of prognostic values of GNRI, PNI, and CONUT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Sep 21];99(12):2859–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970194/>
11. Arcari A, Cavallo F, Puccini B, Vallisa D. New treatment options in elderly patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2023 Jul 3;13:1214026.
12. Nakayama S, Yokote T, Hirata Y, Akioka T, Miyoshi T, Hiraoka N, et al. TNF- α expression in tumor cells as a novel prognostic marker for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2024 Sep 23];38(2):228–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145654/>

13. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2024 Sep 23];329(14):987–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141877/>
14. Matsukawa T, Suto K, Kanaya M, Izumiyama K, Minauchi K, Yoshida S, et al. Validation and comparison of prognostic values of GNRI, PNI, and CONUT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Sep 22];99(12):2859–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970194/>
15. Go S Il, Park S, Kang MH, Kim HG, Kim HR, Lee GW. Clinical impact of prognostic nutritional index in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* [Internet]. 2019 Feb 4 [cited 2024 Sep 22];98(2):401–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413902/>
16. Chen KL, Liu YH, Li WY, Chen J, Gu YK, Geng QR, et al. The prognostic nutritional index predicts survival for patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2024 Sep 22];94(8):1389–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869028/>
17. Zhou Q, Wei Y, Huang F, Wei X, Wei Q, Hao X, et al. Low prognostic nutritional index predicts poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Int J Hematol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Sep 22];104(4):485–90. Available from: https://www.researchgate.net/publication/305077208_Low_prognostic_nutritional_index_predicts_poor_outcome_in_diffuse_large_B-cell_lymphoma_treated_with_R-CHOP
18. Bouillanne O, Morineau G, Dupant C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005 [cited 2024 Sep 22];82(4):777–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16210706/>
19. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, Hishima T, Omuro Y. Geriatric nutritional risk index as a prognostic factor in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Sep 22];97(6):999–1007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427185/>
20. Authors GÜLSÜM AKGÜN ÇAĞLIYAN A, Hacıoğlu S, Ünver Koluman B, İlkiliç K, Nar R, Nuri Başer M, et al. Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? *Turkish Journal of Medical Sciences* Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? [cited 2024 Sep 22]; Available from: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol151/iss4/68>
21. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – IARC [Internet]. [cited 2025 Feb 19]. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>
22. Borowitz et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Press, Geneva. 2008. 176–8, 171-5,168-70, 150–1 p.
23. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2025 Feb 19];117(11):2530–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048801/>

24. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2017 Jan 31 [cited 2024 Sep 25];390(10091):298–310. Available from: <https://europepmc.org/article/med/28153383>
25. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2025 Feb 19];384(9):842–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657296/>
26. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2024 Sep 25];90(8):1152–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250731/>
27. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2024 Sep 25];110(1):29–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17360935/>
28. Piris MA. I. Pathological and clinical diversity in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Feb 16];31 Suppl 1(SUPPL 2):23–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775643/>
29. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2025 Feb 19];103(1):275–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14504078/>
30. Gascoyne RD. Pathologic prognostic factors in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1997;11(5):847–62.
31. Mundi JP, Leger M, Terushkin V, Fischer M, Patel R, Meehan S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2008 Dec [cited 2025 Feb 19];132(1):25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18181663/>
32. Hui D, Proctor B, Donaldson J, Shenkier T, Hoskins P, Klasa R, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2010 [cited 2025 Feb 19];51(9):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795790/>
33. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2025 Feb 19];92(2):261–6. Available from: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/92/2/article-p261.xml>
34. Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, Soubeyran P, Chinot O, Taillandier L, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study. *Neurology* [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2025 Feb 19];94(10):e1027–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31907289/>
35. Plasswilm L, Herrlinger U, Korfel A, Weller M, Küker W, Kanz L, et al. Primary central nervous system (CNS) lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Hematol* [Internet]. 2002 [cited 2025 Feb 19];81(8):415–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12223997/>
36. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Marcheselli R, Pozzi S, Ferri P, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 Nov 17 [cited 2024 Sep 28];21(7):1486–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920060/>

37. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2024 Sep 28];329(14):987–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141877/>
38. Cerrahpafla Ü, Fakültesi T, Dalı HA, Dalı HB. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar-Klinik ve Tedavi Burhan FERHANOĞLU.
39. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. 2004 [cited 2025 Feb 19]; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/103/1/275/1693896/zh800104000275.pdf>
40. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* [Internet]. 2014 Feb 6 [cited 2024 Sep 28];123(6):837–42. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108>
41. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2025 Feb 19];329(14):987–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141877/>
42. Kahraman S, Ağuş HZ, Kalkan AK, Uzun F, Ertürk M, Kalkan ME, et al. Prognostic nutritional index predicts mortality in infective endocarditis Prognostik nutrisyonel indeks enfektif endokardit hastalarında mortaliteyi öngördürür. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(4):392–402.
43. Gülcü S, Ece D, Bilici M, Dışkapı A, Beyazıt Y, Ve E, et al. Kronik Böbrek Hastalarının Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi İle Değerlendirilmesi. *Medical Journal of Western Black Sea* [Internet]. 2022 Dec 27 [cited 2024 Sep 28];6(3):338–44. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/mjwbs/issue/74259/1160225>
44. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population - PubMed [Internet]. [cited 2024 Sep 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15762418/>
45. 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* [Internet]. 1998 [cited 2025 Feb 19];16(8):2780–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704731/>
46. CÖMERT M, GÜNEŞ AE, SAYDAM G. Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma. *Türkiye Klinikleri Hematoloji - Özel Konular* [Internet]. 2012 [cited 2024 Oct 23];5(3):35–42. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-diffuz-buyuk-b-hucreli-lenfoma-63911.html>
47. Cai P, Hao J, Wang D, Xu J. Comparative efficacy of different chemotherapies for non-Hodgkin lymphoma: a network-meta analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2024 Oct 23];8(53):91238. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5710919/>
48. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C, Ffrench M, Callet-Bauchu E, Sebban C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Apr 20 [cited 2025 Feb 19];28(12):2094–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308668/>

49. Pro B. Recent advances in the treatment of B-cell lymphoma. *F1000 Med Rep* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2025 Feb 19];1(4):13. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2920709/>
50. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Jan 24 [cited 2025 Feb 19];346(4):235–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11807147/>
51. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2025 Feb 19];26(14):2258–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413640/>
52. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Jul 2 [cited 2025 Feb 20];339(1):21–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9647875/>
53. Niitsu N. Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas. *Int J Hematol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2025 Feb 19];92(2):231–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20803108/>
54. LENFOMA TANI VE TEDAVİ KILAVUZU www.thd.org.tr Sürüm 1.4-Ekim 2020. [cited 2025 Feb 20]; Available from: www.thd.org.tr
55. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2025 Feb 19];380(1):45–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501490/>
56. Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2012 [cited 2025 Feb 19];87(2):161–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305028/>
57. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2025 Feb 19];28(27):4184–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660832/>
58. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Feb 19];32(31):3490–6. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.9593>
59. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* [Internet]. 2007 [cited 2025 Feb 19];18(8):1363–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17496309/>
60. Tessoulin B, Thomare P, Delande E, Moynard J, Gastinne T, Moreau A, et al. Carboplatin instead of cisplatin in combination with dexamethasone, high-dose

- cytarabine with or without rituximab (DHAC+/-R) is an effective treatment with low toxicity in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Hematol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Feb 19];96(6):943–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374163/>
61. Lacout C, Orvain C, Seegers V, De Vries M, Mercier M, Farhi J, et al. R-DHA-oxaliplatin (R-DHAOx) versus R-DHA-cisplatin (R-DHAP) regimen in B-cell lymphoma treatment: A eight-year trajectory study. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Feb 19];105(2):223–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302426/>
 62. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2004 May 15 [cited 2025 Feb 19];103(10):3684–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-11-3911>
 63. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2025 Feb 19];28(27):4184–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660832/>
 64. Cortelazzo S, Tarella C, Gianni AM, Ladetto M, Barbui AM, Rossi A, et al. Randomized Trial Comparing R-CHOP Versus High-Dose Sequential Chemotherapy in High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Nov 20 [cited 2025 Feb 11];34(33):4015–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199143/>
 65. Stoppe C, Ney J, Lomivorotov V V., Efremov SM, Benstoem C, Hill A, et al. Prediction of Prolonged ICU Stay in Cardiac Surgery Patients as a Useful Method to Identify Nutrition Risk in Cardiac Surgery Patients: A Post Hoc Analysis of a Prospective Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Feb 11];43(6):768–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30506711/>
 66. Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, Sato K, Sai S, Yamamoto M, et al. Utility of Nutritional Screening in Predicting Short-Term Prognosis of Heart Failure Patients. *Int Heart J* [Internet]. 2018 [cited 2025 Feb 11];59(2):354–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479009/>
 67. De Almeida HRM, Santos EMC, Dourado K, Mota C, Peixoto R. Malnutrition associated with inflammation in the chronic renal patient on hemodialysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Feb 11];64(9):837–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673006/>
 68. Corish CA, Kennedy NP. Protein-energy undernutrition in hospital in-patients. *Br J Nutr* [Internet]. 2000 [cited 2025 Feb 20];83(6):575–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911765/>
 69. Peng L, Meng C, Li J, You C, Du Y, Xiong W, et al. The prognostic significance of controlling nutritional status (CONUT) score for surgically treated renal cell cancer and upper urinary tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Feb 11];76(6):801–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34815539/>
 70. Kheirouri S, Alizadeh M. Prognostic Potential of the Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Predicting Survival of Patients with Cancer: A

- Systematic Review. *Adv Nutr* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Feb 11];12(1):234–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910812/>
71. Takagi K, Buettner S, Ijzermans JNM, Wijnhoven BPL. Systematic Review on the Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Anticancer Res* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Feb 11];40(10):5343–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32988852/>
 72. Authors GÜLSÜM AKGÜN ÇAĞLIYAN A, Hacıoğlu S, Ünver Koluman B, İlkiliç K, Nar R, Nuri Başer M, et al. Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? *Turkish Journal of Medical Sciences* Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? [cited 2025 Feb 11]; Available from: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol51/iss4/68>
 73. Okamoto S, Ureshino H, Kidoguchi K, Kusaba K, Kizuka-Sano H, Sano H, et al. Clinical impact of the CONUT score in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Feb 18];99(1):113–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768678/>
 74. Shen Z, Wang F, He C, Li D, Nie S, Bian Z, et al. The Value of Prognostic Nutritional Index (PNI) on Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Multicenter Retrospective Study of HHLWG Based on Propensity Score Matched Analysis. *J Inflamm Res* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 17];14:5513. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8558829/>
 75. Liu X, Duan Y, Wang Y, Zhang X, Lv H, Li Q, et al. Predictive value of prognostic nutritional index as prognostic biomarkers in patients with lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 17]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39217595/>
 76. Zhou Q, Wei Y, Huang F, Wei X, Wei Q, Hao X, et al. Low prognostic nutritional index predicts poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Int J Hematol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Feb 17];104(4):485–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393279/>
 77. Ozturk E, Elibol T, Kilicaslan E, Kabayuka B, Erdogan Ozunal I. Prognostic Nutritional Index Predicts Early Mortality in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Medeni Med J*. 2022;37(1):85–91.
 78. Sakamoto T, Yagyu T, Uchinaka E, Miyatani K, Hanaki T, Kihara K, et al. The prognostic significance of combined geriatric nutritional risk index and psoas muscle volume in older patients with pancreatic cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Feb 18];21(1):342. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8011217/>
 79. Cawood AL, Burden ST, Smith T, Stratton RJ. A systematic review and meta-analysis of the effects of community use of oral nutritional supplements on clinical outcomes. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Feb 20];88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37182743/>
 80. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Feb 20];38(1):10–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005900/>

81. Muscaritoli M, Corsaro E, Molfino A, Albanese C, Caccialanza R, Ospedale F, et al. Awareness of Cancer-Related Malnutrition and Its Management: Analysis of the Results From a Survey Conducted Among Medical Oncologists. *Front Oncol* [Internet]. 2021 May 13 [cited 2025 Feb 20];11:682999. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8155516/>

