



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
TANILI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ
SERUM FERRİTİN VE KALSİYUM DÜZEYİ,
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ, KAN GRUBU,
PERİFERİK KAN MUTLAK
LENFOSİT/MONOSİT SAYISI ORANI VE
ERİTROSİT DAĞILIM ARALIĞI (RDW)'NİN
PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ;
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME**

Dr. Betül KEKEÇ

UZMANLIK TEZİ

TRABZON-2024



**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
TANILI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ
SERUM FERRİTİN VE KALSIYUM DÜZEYİ,
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ, KAN GRUBU,
PERİFERİK KAN MUTLAK
LENFOSİT/MONOSİT SAYISI ORANI VE
ERİTROSİT DAĞILIM ARALIĞI (RDW)'NİN
PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ;
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME**

Dr. Betül KEKEÇ

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ**

TRABZON-2024

ÖZET

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tanılı Hastalarda Tedavi Öncesi Serum Ferritin Ve Kalsiyum Düzeyi, Vücut Kitle İndeksi, Kan Grubu, Periferik Kan Mutlak Lenfosit/Monosit Sayısı Oranı Ve Eritrosit Dağılım Aralığı (Rdw)'Nin Prognoz Üzerine Etkisi; Retrospektif Değerlendirme

Amaç: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) germinal veya post-germinal malign B hücrelerinin klonal proliferasyonu ile gelişmekte olup tüm non-Hodgkin lenfoma (NHL)'ların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Hastalık prognozunun belirlenmesinde en sık Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik İndeks (R-IPi) kullanılmaktadır. Aynı R-IPi skoruna sahip hastalar farklı klinik seyir göstermekte olup skorlama sistemleri prognozu belirlemede her zaman yeterli olamamaktadır. Dolayısıyla prognostik faktör tespitine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında takip edilen DBBHL tanılı hastalarda tedavi öncesi bakılan serum ferritin ve kalsiyum düzeyi, vücut kitle indeksi (VKİ), kan grubu, periferik kan lenfosit/monosit oranı (LMR) ve eritrosit dağılım aralığı'nın (RDW) prognoz üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2016-2021 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniği ve servisinde takip edilen 94 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, tanı tarihi, tedavi öncesi laboratuvar bulguları [serrum ferritin düzeyi, serum kalsiyum düzeyi, mutlak lenfosit/monosit oranı (LMR), RDW değeri], kan grubu, hastalık evresi, alınan ilk sıra kemoterapi rejimi, tedavi sonrası hastalığın progressif olup olmadığı ve ölüm tarihi belirlenerek bulguların tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 94 hastanın 57'si (%61) erkek, 37'si (%39) kadın olup oranı 1/1.54 ve ortalama yaş 62 idi. 17 hastanın ferritin düzeyi, 9 hastanın kalsiyum düzeyi, 17 hastanın RDW değeri normalin üzerindeydi. 34 hastanın LMR oranı 3 ve üzerinde, 62 hasta fazla kilolu ve obezdi. 60 hasta ilk sıra tedavi, 16 hasta ikinci sıra tedavi, 6 hasta üçüncü sıra tedavi almıştı. 11 hastaya OKİT yapılmıştı. 54 hasta ilk sıra tedavi sonrası remisyonda takip edilmiş, 40 hastada progresyon gelişmişti. Son değerlendirmede 56 hasta sağ iken 38 hasta exitus olmuştu. Tedavi öncesi bulguların sağkalıma etkisi bakıldığında ferritin düzeyinin genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalıma (PFS) etkisi saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.435 ve 0.832). Hiperkalsemi olan hastalarda OS daha kısa olup PFS'de

fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.018 ve 0.093). LMR'nin OS ve PFS üzerine etkisi izlenmedi (p değeri sırasıyla 0.632 ve 0.094). RDW ≥ 16 olanlarda PFS daha kısa ve progresyon gelişme oranı daha yüksekti (p değeri sırasıyla 0.009 ve 0.021). Ancak OS'de fark saptanmadı (p=0.103). VKİ'nin OS ve PFS'ye etkisi gözlenmedi (p değeri sırasıyla 0.514 ve 0.171). Kan gruplarının sağkalıma etkisi bakıldığında anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda DBBHL hastalarında tedavi öncesi ferritin düzeyi, LMR, VKİ ve kan grubunun prognoza etkisi saptanmadı. RDW yüksekliğinin daha kısa PFS ve daha yüksek progresyon oranı ile, hiperkalseminin ise daha kısa OS ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Maliyeti düşük ve kolay ulaşılabilir olan bu parametrelerin prognozu öngörmede faydalı olabileceği düşünülmekle birlikte daha iyi anlaşılabilmesi için kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Hiperkalsemi, Lenfoma, Prognoz RDW

SUMMARY

The effects of serum ferritin and calcium level, body mass index, blood group, peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte count ratio and Red Cell Distribution Width (RDW) value on prognosis before treatment in patients with Diffuse Large B-cell lymphoma; Retrospective Evaluation.

Objective: Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) develops through clonal proliferation of germinal or post-germinal malignant B-cells, accounting for approximately one-third of all non-Hodgkin lymphomas (NHLs). The most commonly used tool for determining disease prognosis is the Revised International Prognostic Index (R-IPI). However, patients with the same R-IPI score can exhibit different clinical courses, and scoring systems may not always be sufficient for determining prognosis. Therefore, research continues to identify additional prognostic factors. This study aims to retrospectively evaluate the impact of pre-treatment serum ferritin and calcium levels, body mass index (BMI), blood type, peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio (LMR), and red cell distribution width (RDW) on prognosis in DLBCL patients followed at the Department of Hematology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine.

Materials and Methods: 94 patients followed in the hematology outpatient clinic and ward of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between 2016 and 2021 were included in the study. Data on patient's gender, age, height, weight, diagnosis date, pre-treatment laboratory findings [serum ferritin level, serum calcium level, absolute lymphocyte/monocyte ratio (LMR), RDW value], blood type, disease of stage, initial chemotherapy regimen, post-treatment disease progression and date of death were collected and analyzed to determine their impact on treatment response and survival.

Results: Of the 94 patients included in the study, 57 (61%) were male and 37 (39%) were female, with a male-to-female ratio of 1.54:1 and a median age of 62 years. Elevated ferritin levels were observed in 17 patients, elevated calcium levels in 9 patients, and elevated RDW values in 17 patients. LMR was ≥ 3 in 34 patients and 62 patients were overweight or obese. 60 patients received first-line treatment, 16 received second-line treatment and 6 received third-line treatment. 11 patients underwent autologous stem cell transplantation (ASCT). 54 patients were in remission after first-line treatment, while in 40 patients disease progressed. At the last evaluation, 56 patients were alive, and 38 had died. When we examined the effect of pre-treatment findings on survival, ferritin levels on overall

survival (OS) and progression-free survival (PFS) (p-values of 0.435 and 0.832, respectively). Patients with hypercalcemia had shorter OS, but no significant difference in PFS (p-values of 0.018 and 0.093, respectively). LMR did not affect OS and PFS (p-values of 0.632 and 0.094, respectively). Patients with RDW ≥ 16 had shorter PFS and a higher rate of disease progression (p-values of 0.009 and 0.021, respectively), but no significant difference in OS (p=0.103). BMI did not affect OS and PFS (p-values of 0.514 and 0.171, respectively). When the effect of blood groups on survival was examined, no significant difference was observed.

Conclusion: In our study, pre-treatment ferritin level, LMR, BMI, and blood type did not impact prognosis in DLBCL patients. Elevated RDW was associated with shorter PFS and higher progression rates, while hypercalcemia was associated with shorter OS. These parameters, which are low-cost and easily accessible, could be useful for predicting prognosis, but comprehensive studies are needed for a better understanding.

Keywords: Diffuse large B cell lymphoma, Hypercalcemia, Lymphoma, Prognosis, RDW

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım	2
2.2.Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etiyoloji	2
2.4. Sınıflandırılma, Patogenez, Genetik özellikleri	2
2.5. İmmünofenotipik Özellikler	4
2.6. Tanı ve klinik	4
2.7. Evreleme ve prognoz	5
2.8. Tedavi	8
2.8.1 Nüks veya Refrakter hastalıkta Tedavi	8
2.8.2. Santral Sinir Sistemi (SSS) Tutulumu ve Profilaksisi.....	9
2.8.3 Tedaviye yanıt ve takip	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Hasta Seçimi	12
3.2. Çalışma Protokolü.....	12
3.3. İstatistiksel Metot.....	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA.....	31
6.SONUÇ	37
7.KAYNAKLAR.....	38

TABLÖLAR

Tablo 1. WHO 2022 DBBHL tiplemesi	3
Tablo 2. Lunago Sınıflaması.....	5
Tablo 3. IPI skörlama sistemi	6
Tablo 4. R-IPI skörlama sistemi	6
Tablo 5. NCCN-IPI skörlama sistemi.....	7
Tablo 6. Lugano kriterleri	10
Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	14
Tablo 8. Hastaların tanımlayıcı özellikleri-2	14
Tablo 9. Hastaların tanı anındaki evreleri.....	15
Tablo 10. Birinci basamakta alınan tedaviler, hasta sayıları ve yüzdeleri.....	15
Tablo 11. Hastaların tedavi seyirleri.....	16
Tablo 12. Hastaların sağkalım ve progresyonlarının dağılımı.....	16
Tablo 13. Tanımlayıcı özelliklere göre yaşayan/exitus oranlarının karşılaştırılması	18
Tablo 14. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre progresyon oranlarının karşılaştırılması.....	19
Tablo 15. Klinik evreye göre yaşayan/exitus oranları	19
Tablo 16. Tanımlayıcı özelliklerin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi	28
Tablo 17. Evre 1-2 hastalarda tanımlayıcı özelliklerin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi.....	29
Tablo 18. Evre 3-4 hastalarda tanımlayıcı özelliklerin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi.....	29

ŞEKİLLER

Şekil 1. Cinsiyete göre genel sağkalım	17
Şekil 2. Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım.....	17
Şekil 3. İleri evre hastalarda ferritin düzeyine göre sağkalım	20
Şekil 4. Kalsiyum düzeyine göre genel sağkalım	21
Şekil 5. Kalsiyum düzeyine göre progresyonsuz sağkalım	21
Şekil 6. Evre III-IV hastalarda kalsiyum düzeyine göre genel sağkalım	22
Şekil 7. Evre III-IV hastalarda kalsiyum düzeyine göre progresyonsuz sağkalım	23
Şekil 8. LMR'ye göre progresyonsuz sağkalım	23
Şekil 9. RDW'ye göre progresyonsuz sağkalım	24
Şekil 10. Evre I-II'de RDW değerine göre progresyonsuz sağkalım.....	25
Şekil 11. Evre III-IV'de RDW değerine göre progresyonsuz sağkalım.....	25
Şekil 12. VKİ'ye göre progresyonsuz sağkalım.....	26
Şekil 13. Obez olan ve olmayan hastalarda progresyonsuz sağkalım	26
Şekil 14. A+ ve 0+ kan grubunda progresyonsuz sağkalım	27

KISALTMALAR

ABC:	Aktive B-Hücre Benzeri
CT:	Bilgisayarlı Tomografi
BiTE:	Bispesifik T Hücre Bağlayıcı Tedavi
CAR-T:	Kimerik Antijen Reseptörü-T Hücre Tedavisi
COP:	Siklofosfamid, Onkovin , Prednizon
CVP:	Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon
DBHL:	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DBHL, NOS:	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Sınıflandırılmamış
EBV:	Epstein-Barr Virüs
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EPOCH:	Etoposid, Prednizolon, Onkovin, Siklofosfamid, Hidroksidaunorubisin
CEOP:	Siklofosfamid, Etoposid, Vinkristin, Prednizon
CEPP:	Siklofosfamid, Etoposid, Prednizolon, Prokarbazin
DHAP:	Deksametazon, Sitozin Arabinozid, Sisplatin
GBC:	Germinal Merkez B-Hücre Benzeri
GDP:	Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin
GI:	Gastrointestinal
HIV:	Human Immundeficiency Virüs
HCV:	Hepatit C Virüs
ICE:	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
IPi:	Uluslararası Prognostik İndeks
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LMR:	Lenfosit/Monosit oranı
MM:	Multiple Myelom
MR:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NHL:	Non-Hodgkin lenfoma
NK:	Natural Killer
OKİT:	Otolog Kök Hücre Nakli
OS:	Genel Sağkalım
PET/CT:	F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon/ Bilgisayarlı Tomografi
PFS:	Progresyonsuz Sağkalım

PTHrP:	Parathormon Benzeri Peptid
R-CHOP:	Rituksimab, Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin ve Prednizon
RDW:	Eritrosit Dağılım Aralığı
R-IPI:	Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik İndeks
RT:	Radyoterapi
SPSS:	Statistical Package For The Social Sciences
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TNF-α :	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VP:	Vinkristin, Prednizon
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

DBBHL, hematolojik kanserlerin ilk sırasında yer alan NHL'lerin yaklaşık %25-30'unu oluşturmaktadır (1,2). DBBHL hızlı ilerleyen bir lenfoma tipidir. Erkeklerde daha sık görülmekte ve yaşla beraber sıklığı artmaktadır. Servikal, aksillar ve inguinal bölgede ağrısız lenf nodları varlığı en sık bulgusudur. Tedavi edilmediğinde ortalama sağkalım 1 yıldan daha kısadır. Yeni tanı DBBHL'nın tedavisinde sıklıkla kullanılan kemoterapi rejimi Rituksimab, Siklofosamid, Adriamisin, Vinkristin ve Prednizon'dan (R-CHOP) oluşan kombinasyon kemoterapisidir. Tedavi sonrası hastalık evresi, risk faktörlerine bağlı olarak hastaların yaklaşık %30'unda nüks görülebilmektedir (1,3).

DBBHL'da prognozun öngörülmesinde Uluslararası Prognostik Indeks (IPI) skoru kullanılmaktadır (4). IPI skoru yaş, klinik evre, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ve ektranodal tutulum varlığı ile değerlendirilmektedir (5). Son yıllarda bir CD20 monoklonal antikor olan Rituksimab'ın kemoterapi rejimlerine eklenmesinin ardından R-IPI skoru kullanılmaya başlanmıştır (6).

Yüksek serum kalsiyum ve ferritin düzeyinin, RDW'nin kötü prognostik faktör olduğu yapılan çalışmalarda gösterilirken, LMR'nin yüksek olması kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. (2,7–12). Düşük VKİ'nin kötü prognozla, B kan grubunun diğer kan gruplarına göre daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13–15).

Bu çalışmada KTU Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde takipli DBBHL tanılı hastalarda tedavi öncesi yukarıda tanımlanan kalsiyum ve ferritin düzeyi, RDW, LMR, VKİ ve kan grubunun prognoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

DBBHL NHL'nin en sık görülen tipi olup vakaların %30-50'sini oluşturmaktadır. Germinal veya post-germinal malign B hücrelerinin klonal proliferasyonu ile gelişmektedir. Genetik, morfolojik, immünofenotipik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Klinik ve biyolojik olarak değişken seyir göstermektedir (16,17).

2.2.Epidemiyoloji

DBBHL yıllık tahmini 150.000 yeni vaka ile Amerika ve Avrupa'da en sık görülen lenfoma tipidir. Tahmini insidansı 100 binde 7-8 olarak saptanmıştır (18–20). Erkeklerde daha sık görülmekte olup östrojen yokluğu ile ilişkilendirilmiştir (21). Yaşla beraber hastalığın görülme sıklığı artmaktadır ve en sık altıncı dekatta görülmektedir (20). DBBHL'lı hastaların akrabalarında lenfoma sıklığının arttığı gösterilmiştir (22).

2.3. Etiyoloji

DBBHL'nin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak mesleki ve çevresel maruziyetler (pestisit ve gübre), otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, psöriasis) ve kalıtsal immün yetersizlikler ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (23–27). Viral etiolojide Epstein-Barr Virüs (EBV), Human Immundeficiency Virüs (HIV), Hepatit C Virüs (HCV) sıklıkla izlenmektedir (26,28–30).

DBBHL düşük dereceli lenfoma tipleri olan kronik lenfositik/küçük lenfositik ve marjinal zon lenfomaların transformasyonu (Richter transformasyonu) da gelişebilmektedir (31–33).

2.4. Sınıflandırılma, Patogenez, Genetik özellikleri

Sitogenetik özelliklerine göre DBBHL germinal merkez B-hücre benzeri (GBC), aktive B-hücre benzeri (ABC) ve sınıflandırılmamış tip şeklinde ayrılmaktadır (34). Morfolojik özelliklerine göre sentroblastik, immünoblastik, anaplastik ve nadir varyantlar olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1: WHO 2022 sınıflaması) (35).

Tablo 1. WHO 2022 DBBHL tiplemesi

DBBHL, NOS
GBC ABC MYC ve BCL2 double ekspresör CD5 (+)
Diğer büyük B hücreli lenfomalar
DBBHL/ MYC ve BCL2 yeniden düzenlemeleri olan yüksek dereceli B hücreli lenfoma T-hücreli/histiositten zengin büyük B hücreli lenfoma Primer merkezi sinir sistemi DBBHL Deri kutanöz DBBHL, bacak tipi EBV pozitif DBBHL Kronik inflamasyon ile ilişkili DBBHL Lenfomatoid granülomatosiz Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma IRF4 yeniden düzenlenmesi ile büyük B hücreli lenfoma İntravasküler büyük B hücreli lenfoma ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma Plazmablastik lenfoma 11q sapmaları olan yüksek dereceli büyük B hücreli lenfoma Fibrin ilişkili büyük B hücreli lenfoma Aşırı sıvı yüklenmesiyle ilişkili büyük B hücreli lenfoma İmmün ayrıcalıklı bölgelerin birincil büyük B hücreli lenfoması
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS
B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan
Mediastinal gri zon lenfoma

DBBHL B lenfosit gelişiminin herhangi bir basamağında ortaya çıkabilmektedir. Kemik iliğinde progenitör B hücrelerinin olgun B hücrelerine dönüşümü tamamlandıktan sonra dalak, lenf düğümü, peyer plakları gibi ikinci lenfoid dokuların germinal merkezlerine göç ederler. Burada antijene maruz kalan olgun B hücresi sırasıyla sentroblast ve sentrositlere dönüşmektedir. GBC DBBHL bu aşamada gelişen bir lenfoma tipidir. Germinal merkez

sonrası B hücresi bellek B hücrelerine veya plazmablasta farklılaşmaktadır. ABC DBBHL ve Multiple Myelom (MM) bu aşamada gelişmektedir (36). ABC DBBHL GBC tipine göre daha agresif seyirlidir. ABC tipinde kötü prognostik faktör olan trizomi 3 ve INK4A/ARF delesyonu daha sık görülmektedir (37).

Myc, bcl-2, bcl-6 onkogenleri ve TP53 mutasyonu DBBHL’de sıklıkla izlenmektedir. Bcl-2 antiapoptotik bir proto-onkogen olup ekspresyonu DBBHL vakalarının %50 sinde görülmektedir. Artmış bcl-2 ekspresyonunun kısa genel ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Myc translokasyonu da kısa sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. ABC DBBHL’da artmış myc ve bcl2 ekspresyonu prognozu olumsuz etkilemektedir (39). Myc, bcl-2 ve bcl-6 birlikteliği ise daha kötü bir prognozun göstergesidir (40).

2.5. İmmünofenotipik Özellikler

DBBHL hücreleri yüzeyinde CD19, CD20, CD22, CD79a ve PAX5 antijenleri eksprese edilmektedir. Vakaların bir bölümünde CD30 eksprese edildiği ve olumlu prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (41). CD 5(+)'liği %5-10 oranında ve CD10(+) liği %30-50 oranında izlenmektedir (42).

Vakaların yarısından fazlasında en sık IgM, IgG ve IgA olmak üzere yüzey ve sitoplazmik immünglobulin artışı bulunmaktadır. Ki-67 proliferasyon indeksi ise %40 ve üzerindedir (42).

2.6. Tanı ve klinik

DBBHL genellikle servikal, aksillar ve inguinal bölgede ağrısız, hızla büyüyen lenf nodları ile prezente olmaktadır. Kontrendikasyon yok ise lenf nodunun tamamının değerlendirilemediği insizyonel biyopsi ya da ince iğne aspirasyon biyopsisi yerine tercihen eksizyonel biyopsi ile elde edilen materyalinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile tanı konulmaktadır (43,44).

DBBHL vakalarının yaklaşık %30’unda ektranodal tutulum izlenmektedir. Birden fazla ektranodal bölgenin tutulumu kötü prognoz ile ilişkilidir. Tüm organları tutabilmekle beraber sıklıkla cilt, mide ve ince bağırsak etkilenmektedir. Bunları testis, tiroid, tükrük bezleri, tonsiller, deri, karaciğer, meme, nazal kavite, paranasal sinüs ve santral sinir sistemi (SSS) takip etmektedir. Tutulum yerlerine bağlı olarak semptomlar gelişebilmektedir (45,46). SSS’yi tutan lenfomaların büyük bir kısmını DBBHL oluşturmakta ve tutulum

yerine bağılı olarak nörolojik semptomlar görülebilmekte ve daha agresif bir seyir göstermektedir (47).

Hastaların yaklaşık %30'unda B semptomları [ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), kilo kaybı (son 6 ayda ağırlığın %10'u), gece terlemesi] gözlenir. Tanı anında hastaların yarısından fazlası ileri evrede olup yaklaşık hastaların %30 unda saptanan kemik iliği tutulumu kötü prognoz ile ilişkilidir (45,48).

2.7. Evreleme ve prognoz

Evrelemede Ann-Arbor Evreleme Sistemi ve bu evreleme sistemi temel alınarak oluşturulmuş olan Lugano sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2) (49). Bu evreleme sisteminde tümörün lokalizasyonu, boyutu ve tutulu bölge sayısı Bilgisayarlı Tomografi (CT) veya Pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) ile değerlendirilmektedir. Ann-arbor evreleme sisteminde görüntüleme yöntemi olarak BT kullanılmakta iken günümüzde PET-CT sıklıkla tercih edilmektedir ve revize edilmiş evreleme sistemi olan lugano sınıflamasında yer almaktadır (49). PET-CT yapılabilen hastalarda tanı sonrası rutin kemik iliği biyopsisi tartışmalı olup şüpheli durumlarda yapılması önerilmektedir (50,51).

Tablo 2. Lunago Sınıflaması

Erken Evre	
Evre I	Tek bir lenf nodu veya komşu lenf nodu tutulumu
Evre IE	Nodal tutulum yok, tek ektranodal lezyon varlığı
Evre II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu tutulumu
Evre IIE	Evre I veya II hastalık ve komşu ektranodal lezyon
Evre II bulky*	Evre II hastalık ve bulky kitle varlığı
İleri Evre	
Evre III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü lenf düğümü tutulumu
Evre IV	Komşu olmayan bir veya daha fazla ektranodal tutulum

* Bulky hastalık: Büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

DBBHL agresif bir seyir göstermesine rağmen ilk sıra tedavi ile kür olabilmektedir. Prognozun belirlenmesinde IPI skorlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3) (6). Hastanın yaşı, LDH seviyesi, ECOG performans durumu, ektranodal alan tutulum sayısı ve Ann

Arbor Evreleme Sistemi ile IPI skorlaması yapılmaktadır. Düşük riskli hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %73, düşük-orta riskli hastalarda %51, orta-yüksek riskli hastalarda %43 ve yüksek riskli hastalarda %26 olarak belirtilmektedir (5).

Tablo 3. IPI skorlama sistemi

Parametreler	Puan
Yaş>60	1
Normalin üzerinde serum LDH düzeyi	1
ECOG ≥ 2	1
Evre III veya Evre IV hastalık	1
Ekstranodal tutulum sayısı> 1	1
Risk hesaplama	
Düşük risk	0-1
Düşük-orta risk	2
Yüksek-orta risk	3
Yüksek risk	4-5

Anti CD20 monoklonal antikor Rituksimab'ın kemoterapi rejimlerine eklenmesi ile günümüzde R-IPI kullanılmaktadır (Tablo 4) (6).

Tablo 4. R-IPI skorlama sistemi

Parametreler	Puan
Yaş>60	1
Normalin üzerinde serum LDH düzeyi	1
ECOG ≥ 2	1
Evre III veya Evre IV hastalık	1
Ekstranodal tutulum sayısı> 1	1
Risk hesaplama	
Düşük risk	0
Düşük-orta risk	1-2
Yüksek risk	≥ 3

Yeni tanımlanan National Comprehensive Cancer Network (NCCN) veritabanı kullanılarak oluşturulan NCCN-IPI ise prognozu tahmin etmede R-IPI ‘ya göre daha üstün olduğu belirtilmektedir (Tablo 5) (52).

Tablo 5. NCCN-IPI skarlama sistemi

Parametreler	Puan
Yaş	
40-60	1
60-75	2
>75	3
LDH (oran)	
1-3	1
>3	2
Evre III-IV	1
ECOG>2	1
Ekstranodal hastalık	
>1 bölge tutulumu	
Kİ, SSS, karaciğer, Gİ kanal veya akciğerden herhangi biri	1
Skarlama	
Düşük risk	0-1
Düşük-orta risk	2-3
Yüksek orta risk	4-5
Yüksek risk	>6

Kİ: Kemik iliği, SSS: Merkezi sinir sistemi, Gİ: Gastrointestinal, IPI: Uluslararası Prognastik İndeks, NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, LDH: Laktat dehidrogenaz

IPI skarlamlarının hastaların prognozunu tahmin etmede ve yüksek riskli grubu belirlemede her zaman yeterli olamadığından yeni markerlar tanımlanmıştır. Günümüzde genetik faktörler de dahil prognozun belirlenmesine yönelik birçok çalışma devam etmektedir (53).

Yüksek ferritin düzeyinin kötü prognoz ile hiperkalseminin ise agresif seyirli hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7–9,12). Ayrıca hipogamaglobulinemi ve hipokomplementemi varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (54). VKİ'ye göre fazla kilolu hastaların daha uzun sağ kalıma düşük kilolu hastaların ise daha kısa sağ kalıma sahip olduğu gösterilmiştir. Obezitenin ise prognoza olumlu bir etkisi saptanmamıştır (15). Tanı anındaki RDW yüksek olması, düşük mutlak lenfosit sayısı ve monositozun varlığı kötü prognozla birliktelik gösterirken yüksek $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi tümör yükü ile ilişkilendirilmiştir (2,10,53,55).

Prognoza etkisi olduğu gösterilen bu bulguların yeni skorlama sistemlerinde kullanılması için çalışmalar devam etmektedir (53).

2.8. Tedavi

DBBHL agresif seyirli bir lenfoma tipi olup bir CD20 antikoru olan Rituksimabın da standart tedaviye eklenmesi ile günümüzde R-CHOP rejimi kullanılmaktadır ve 5 yıllık sağ kalımda belirgin iyileşme sağlanmıştır.

Erken evre hastalıkta 3 kür R-CHOP ve tutulan bölgeye radyoterapi (RT) uygulanabilmekle beraber kemoterapi 6 küre de tamamlanabilmektedir (56). Bulky kitle varlığında tedavinin 6 küre tamamlanmasının yanında RT önerilmektedir (57). Bazı randomize çalışmalarda R-IPI skoru düşük, erken evre hastalığı olan, LDH düzeyi normal ve bulky kitlesi olmayan hastalarda 4 kür R-CHOP tedavisinin yeterli olduğu gösterilmiştir (58).

İleri evre hastalıkta 6 kür R-CHOP tedavisi önerilmektedir (57). Komorbiditesi olan veya 70 yaş üzeri hastalarda doz azaltılmış R-CHOP rejimi tercih edilmektedir (59). Rituksimab ve yanında Siklofosfamid, Etoposid, Vinkristin, Prednizon (R-CEOP), Siklofosfamid, Etoposid, Prednizolon, Prokarbazin (R-CEPP), ve Etoposid, Prednizolon, Onkovin, Siklofosfamid, Hidroksidaunorubisin (R-EPOCH) bu bağlamda kullanılabilen diğer tedavi rejimleridir (60,61). İleri yaş ve komorbiditesi az olan hastalarda tedaviye rituksimab eklenmesi OS ve PFS üzerine olumlu etki sağlamaktadır (62).

2.8.1 Nüks veya Refrakter hastalıkta Tedavi

Hastaların yaklaşık %70'inde kür sağlanabilirken %30'unda refrakter veya nüks hastalık görülmektedir (63). Birinci basamak tedavi ile tam yanıt alınıp sonra nükseden veya

tam yanıt alınamayan hastalara 3 kür platin içeren [DHAP (deksametazon, sitozin arabinozid, sisplatin), ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid), GDP (gemsitabin, deksametazon, sisplatin)] rejimler uygulanmaktadır. Bu tedavi rejimlerinin birbirine üstünlükleri kanıtlanmamıştır (49,64). İkinci basamak tedavi ile tam veya kısmi yanıt elde edilen ve nakil için uygun olan hastalara yüksek doz kemoterapi sonrası Ototolog Kök Hücre Nakli (OKİT) uygulanmaktadır (65). Hasta nakil için uygun değil veya ikinci basamak tedaviye yanıt alınamamış ise üçüncü basamak tedavi, palyatif RT veya destek tedavisi uygulanabilmektedir.

Nüks veya refrakter hastalıkta CAR-T hücre tedavisi [lisocabtagene maraleucel (liso-cel) veya axicabtagene 20 ciloleucel (axi-cel) kullanılarak CD19'a yönelik kimerik antijen reseptörü], BiTE (bispesifik T hücre bağlayıcı tedavi) gibi yeni tedaviler geliştirilmektedir. Bu tedaviler ile kök hücre nakli ve yüksek doz kemoterapi rejimlerine göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (66,67).

2.8.2. Santral Sinir Sistemi (SSS) Tutulumu ve Profilaksisi

SSS tutulumu hastaların yaklaşık %5'inde görülür ve kötü prognoz göstergesidir (47). Testis ve böbrek tutulumunun olması, ABC DBBHL, çift/üçlü vurulu lenfoma ve yüksek IPI skoru SSS tutulumu için risklidir (47).

Profilaksiste hangi tedavinin kullanılacağına dair bir görüş birliği bulunmamakla beraber intratekal metotreksat, yüksek doz metotreksat ve yüksek doz sitarabin kullanılan tedavilerdir (68).

2.8.3 Tedaviye yanıt ve takip

BT veya PET-BT görüntüleme yöntemleri kullanılarak tam yanıt, parsiyel yanıt, yanıtsız ve progresyon şeklinde yanıt durumları belirlenmektedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde lugano kriterleri kullanılmaktadır (49) (Tablo 6).

Tablo 6. Lugano kriterleri

	PET-CT	CT
Tam yanıt	5 noktalı ölçeğe* göre 1,2 lenf nodları olması veya 3 olup rezidü kitle olmaması Kemik iliği tutulumu olmaması Yeni lezyon oluşumu olmaması	Lenf düğümleri veya lenf düğümü kitlelerinin transfers çapının en uzun ölçümü (LDİ) 1.5 cm'den küçük olması Lenf nodu dışı alanda hastalık ve ölçülmemiş lezyon olmaması Organların normal boyutta olması Yeni gelişen lezyon olmaması Kemik iliğinde infiltrasyon olmaması
Kısmi yanıt	4 veya 5 lenf nodları olup tutulumun azalmış olması Yeni lezyon oluşumunun olmaması Kemik iliğinde tutulumun mevcut ancak tedavi öncesine göre azalmış olması (tutulumun azalmadığı fokal bölgelerin olduğu şüpheli durumlarda MR veya biyopsi düşünülebilir)	6 adet ölçülebilen lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin dikey çapları toplamının (SPD) ≥ 50 küçülme olması Ölçülmemiş lezyonlar olmamalı ya da küçülme olması Dalak boyutu normalden büyük olmakla birlikte %50'den fazla küçülme olmalı Yeni lezyon olmaması
Stabil hastalık	4 veya 5 lenf nodları olup tutulumun devam etmesi Yeni lezyon olmaması Kemik iliği tutulumunda tedavi öncesine göre azalma olmaması	6 adet ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD < 50 küçülme olmalı Ölçülmemiş lezyonlarda progresif hastalık kriterleri olmaması Organ tutulumunda progresif hastalık kriterleri olmaması Yeni lezyon olmaması

Tablo 6. (Devamı) Lugano kriterleri

	PET-CT	CT
Progressif hastalık	4 veya 5 lenf nodları olup tutulumda artış olması ve/veya lenfoma ile uyumlu yeni tutulum odaklarının oluşması Ekstranodal yeni tutulum odaklarının ortaya çıkması Ölçülmeyen lezyon olmaması Yeni gelişen veya tekrarlayan kemik iliği tutulumunun olması	Tek lenf düğümü ve lezyon için $LDİ > 1.5$ cm ve $LDİ$ ve dikey çapı çarpımı (PPD) ≥ 50 artma olması ve $LDİ$ ve $LDİ'$ ye en kısa dikey çizgide ($SDİ$) artış olması (≤ 2 cm lezyonlar için 0.5 cm, > 2 cm lezyonlar için 1 cm) Splenomegalisi olan hastada dalak boyutunda %50 fazla artış olması, Splenomegali olmayan hastada dalak boyutunda en az 2 cm büyüme olması veya yeni ortaya çıkan veya tekrarlayan splenomegali Yeni ortaya çıkan veya belirgin büyüme olan ölçülmemiş lezyon Daha önce kaybolan lezyonların tekrar ortaya çıkması Yeni gelişen > 1.5 cm lenf düğümü olması Yeni gelişen > 1 cm lenf düğümü dışı lezyon olması Yeni veya tekrarlayan kemik iliği tutulumunun olması

5 noktalı ölçek*: 1: tutulum yok; 2: tutulum mediastenden düşük; 3: tutulum mediastenden yüksek ancak karaciğerden düşük; 4: tutulum karaciğerden ılımlı yüksek; 5: tutulum karaciğerden ve/veya yeni lezyonlardan belirgin yüksek; X: lenfoma ile uyumlu olmayan tutulum alanı

Tedavinin tamamlanmasının ardından ilk 2 yıl 3 veya 6 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 veya 12 ayda bir, sonrasında ise yıllık hasta takipleri yapılmaktadır (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi 24.02.2023 tarihli 24237859-133 sayılı dosya no'lu girişimsel olmayan Etik Kurulu onayı alınmasını takiben başlamış olup 2016-2021 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniği ve servisinde takip edilen hastaları kapsayan retrospektif bir araştırmadır.

3.1. Hasta Seçimi

Kliniğimize başvuran ve bilgilerine tam olarak ulaşılabilen 94 hastanın verileri ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğinde veya servisinde takip edilmiş olması
3. Primer SSS lenfoması olmayan vakalar
4. Patolojik olarak kesinleşmiş DBBHL tanısının bulunması
5. Tedavi öncesinde laboratuvar tetkiklerinin ve evrelemenin yapılmış olması

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, tanı tarihi, tedavi öncesi laboratuvar bulguları [serrum ferritin düzeyi, serum kalsiyum düzeyi, LMR, RDW değeri], kan grubu, tanı anında hastalığın klinik evresi, alınan ilk sıra kemoterapi rejimi ve ölüm tarihi geriye dönük olarak kaydedildi. RT almış olanlar ve OKİT yapılmış olanlar belirlendi. Hastaların tedavi sonrası çekilen CT veya PET/CT raporları değerlendirilerek hastalığın progressif olup olmadığı tanımlandı.

Laboratuvar tetkiklerindeki üst limitler hastanemiz laboratuvar sistemi değerleri doğrultusunda RDW için %16, ferritin düzeyi için 306 ng/mL, kalsiyum için albümine göre düzeltilmiş değerler de göz önüne alınarak 10,6 mg/dL olarak belirlendi. Mutlak lenfosit/monosit oranı için üst sınır bu konuda yapılan çalışmalar baz alınarak ≥ 3 olarak tanımlandı (2,10,53). Vücut Kitle İndeksine göre düşük kilolu, normal kilolu, fazla kilolu, obez şeklinde sınıflandırıldı.

OS tanı tarihinden hastanın son görülme tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi. PFS progrese olmayan vakalarda ilk tedavinin başlangıcından hastanın son vizit tarihi arasında geçen süre, progrese olan vakalarda ise tedavi başlangıç tarihinden progresyona kadar geçen süre olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Metot

Araştırma verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler ortalama, standart sapma minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edilmiştir ve sonuçlar log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 94 hastanın 57'si (%61) erkek, 37'si (%39) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 59 ± 16 , ortalanca yaş 62, yaş aralığı 18-93 idi. Tanı anında 47 hasta (%50.5) evre I-II, 46 hasta (%49.5) evre III-IV hastalığa sahip idi.

17 hastanın (%23) ferritin düzeyi, 9 hastanın (%9.6) kalsiyum düzeyi, 17 hastanın (%18.1) RDW düzeyi normalin üzerindeydi. 34 hastanın (%36.2) LMR oranı 3 ve üzerinde, 62 hasta (%65.9) fazla kilolu ve obez, 31 hasta (%32.9) normal kiloluydu. 30 hasta (%39.5) A+ iken 29 hasta (%38.2) 0+ olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	57	61
	Kadın	37	39
Ferritin (n=74) (ml/ng)	<306	57	77
	>306	17	23
Kalsiyum (mg/dl)	<10.6	85	90
	≥ 10.6	9	10
Lenfosit/Monosit oranı	<3	60	64
	≥ 3	34	36
RDW (%)	<16	77	82
	≥ 16	17	18
VKİ	Zayıf	1	1
	Normal kilolu	31	33
	Fazla kilolu	44	47
	Obez	18	19
Kan grubu (n=76)	A+	30	40
	0+	29	38
	B+	8	11
	A-	6	8
	0-	2	3
	AB+	1	1

Tablo 8. Hastaların tanımlayıcı özellikleri-2

	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Minimum- Maksimum
Yaş	59 ± 16	18-93
Ferritin (n=74)	295.3 ± 416.5	9.0-1646
Kalsiyum	9.7 ± 1	8.2-15.6
Lenfosit/Monosit	3.2 ± 3.6	0.3-28
RDW	14.6 ± 2.5	11.8-25.9
VKİ	26.9 ± 4.8	15.2-43.2

Tanı anında ann arbor evrelemesine göre hastaların %23.6'sı (n=22) evre 1, %26.9'u (n=25) evre 2, %16.1'i (n=15) evre 3, %33.3'ü (n=31) evre 4 idi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların tanı anındaki evreleri

Evre	n (%)
Evre I	22 (23.6)
Evre II	25 (26.9)
Evre III	15 (16.1)
Evre IV	31 (33.3)

Hastaların 59'u (%62.8) R-CHOP, 14'ü (%14.9) mini R-CHOP ve 6'sı (%6.4) R-EPOCH tedavisi almıştı (Tablo 10).

Tablo 10. Birinci basamakta alınan tedaviler, hasta sayıları ve yüzdeleri

Aldığı tedavi	Sayı	Yüzde
R-CHOP	59	63
Mini R-CHOP	14	15
R-EPOCH	6	6
R-COP	5	5
R-CEOP	5	5
R-DHAP	3	3
R-VP	1	1
R-CVP	1	1

60 hasta (%64) ilk sıra tedavi, 16 hasta (%17) ikinci sıra tedavi, 6 hasta (%6) üçüncü sıra tedavi almıştı. 11 hastaya OKİT yapılmıştı. 13 hastaya radyoterapi, 1 hastaya santral sinir sistemi profilaksisi amacı ile intratekal metotreksat tedavisi uygulanmıştı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların tedavi seyirleri

	Sayı	Yüzde
1. sıra tedavi	60	64
2.sıra tedavi	16	17
3.sıra tedavi	6	6
OKİT yapılanlar	11	12
Tedavi alamayan	1	1

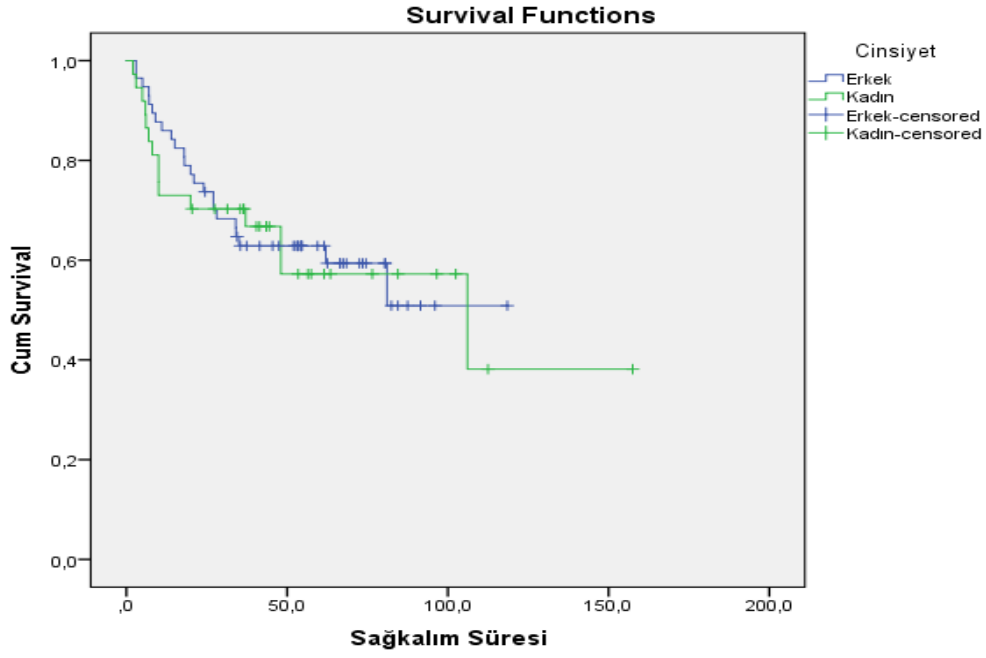
40 hastada (%43) progresyon gelişmiş, 54 hasta (%57) (n=54) ilk sıra tedavi sonrası remisyonda takip edilmiştir. Son değerlendirmede 56 hasta (%60) sağ iken 38 hasta (%40) exitus olmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların sağkalım ve progresyonlarının dağılımı

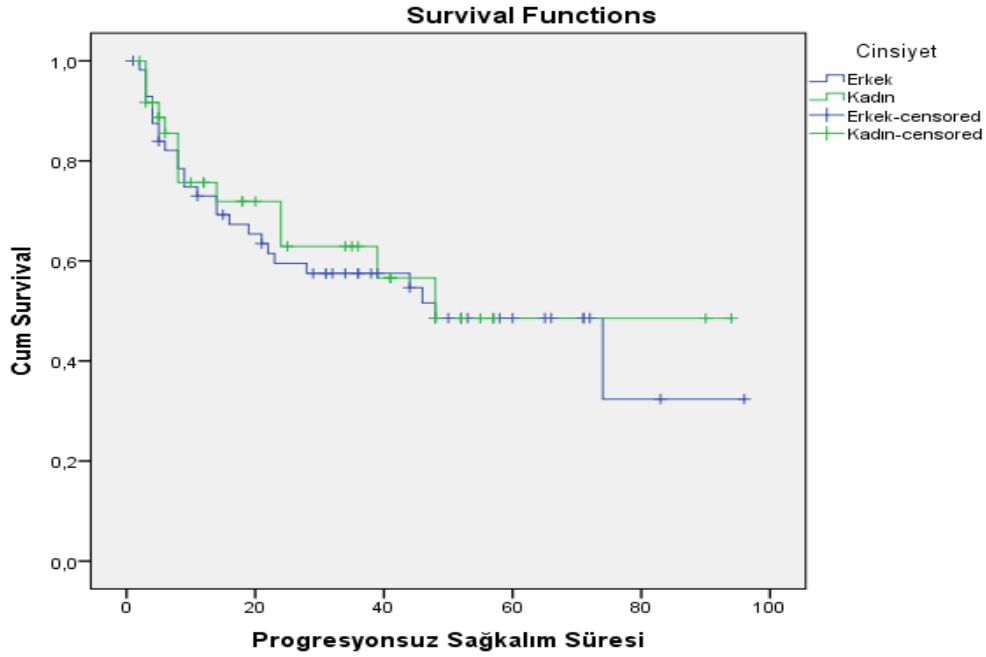
		Sayı	Yüzde
Sağkalım	Yaşayan	56	60
	Exitus	38	40
Progresyon	Var	54	57
	Yok	40	43

Hastaların genel sağkalım süresi ortalama 90.8 ± 9.3 ay, ortalama OS erkeklerde 75.9 ± 6.9 ay, kadınlarda 88.6 ± 13.5 ay olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.880$) (Şekil 1).

Hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süreleri 53.8 ± 4.8 ay, ortalama PFS erkeklerde 51.8 ± 6.0 ay, kadınlarda 56.0 ± 7.9 ay olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.678$) (Şekil 2).



Şekil 1. Cinsiyete göre genel sağkalım



Şekil 2. Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım

Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre yaşayan/exitus oranları karşılaştırıldığında progresyon gelişen hastalarda exitus oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Diğer özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tablo13. Tanımlayıcı özelliklere göre yaşayan/exitus oranlarının karşılaştırılması

		Yaşayan		Exitus		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Erkek	34	59.6	23	40.4	1
	Kadın	22	59.5	15	40.5	
Ferritin (n=74) (ml/ng)	<306	35	61.4	22	38.6	0.732
	≥306	9	52.9	8	47.1	
Kalsiyum (mg/dl)	<10.6	53	62.4	32	37.6	0.151
	≥10.6	3	33.3	6	66.7	
Lenfosit/Monosit oranı	<3	35	58.3	25	41.7	0.915
	≥3	21	61.8	13	38.2	
RDW (%)	<16	49	63.6	28	36.4	0.151
	≥16	7	41.2	10	58.8	
VKİ	Zayıf	1	100	0	0	0.612
	Normal kilolu	16	51.6	15	48.4	
	Fazla kilolu	28	63.6	16	36.4	
	Obez	11	61.1	7	38.9	
VKİ	Obez olmayan	45	59.2	31	40.8	1
	Obez	11	61.1	7	38.9	
Kan grubu (n=76)	A+	14	46.7	16	53.3	
	0+	17	58.6	12	41.4	
	B+	5	62.5	3	37.5	
	A-	3	50	3	50	
	0-	2	100	0	0	
	Ab+	1	100	0	0	
Kan grubu (n=59)	A+	14	46.7	16	53.3	0.510
	0+	17	58.6	12	41.4	
Progresyon	Var	44	81.5	10	18.5	<0.001
	Yok	12	30	28	70	

Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre progresyon gelişme oranlarına bakıldığında RDW>%16 olanlarda daha yüksek oranda progresyon geliştiği izlenmesine rağmen diğer özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 14).

Tablo 14. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre progresyon oranlarının karşılaştırılması

		Progresyon				p
		Yok		Var		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Erkek	30	52.6	27	47.4	0.338
	Kadın	24	64.9	13	35.1	
Ferritin (n=74) (ml/ng)	<306	32	56.1	25	43.9	1
	≥306	9	52.9	8	47.1	
Kalsiyum (mg/dl)	<10.6	50	58.8	35	41.2	0.488
	≥10.6	4	44.4	5	55.6	
Lenfosit/Monosit oranı	<3	31	51.7	29	48.3	0.198
	≥3	23	67.6	11	32.4	
RDW (%)	<16	49	63.6	28	36.4	0.021
	≥16	5	29.4	12	70.6	
VKİ	Zayıf	1	100	0	0	
	Normal kilolu	14	45.2	17	54.8	
	Fazla kilolu	26	59.1	18	40.9	
	Obez	13	72.2	5	27.8	
VKİ	Obez olmayan	41	53.9	35	46.1	0.252
	Obez	13	72.2	5	27.8	
Kan grubu (n=76)	A+	13	43.3	17	56.7	
	0+	14	48.3	15	51.7	
	B+	5	62.5	3	37.5	
	A-	4	66.7	2	33.3	
	0-	1	50	1	50	
	Ab+	1	100	0	0	
Kan grubu (n=59)	A+	13	43.3	17	56.7	0.905
	0+	14	48.3	15	51.7	

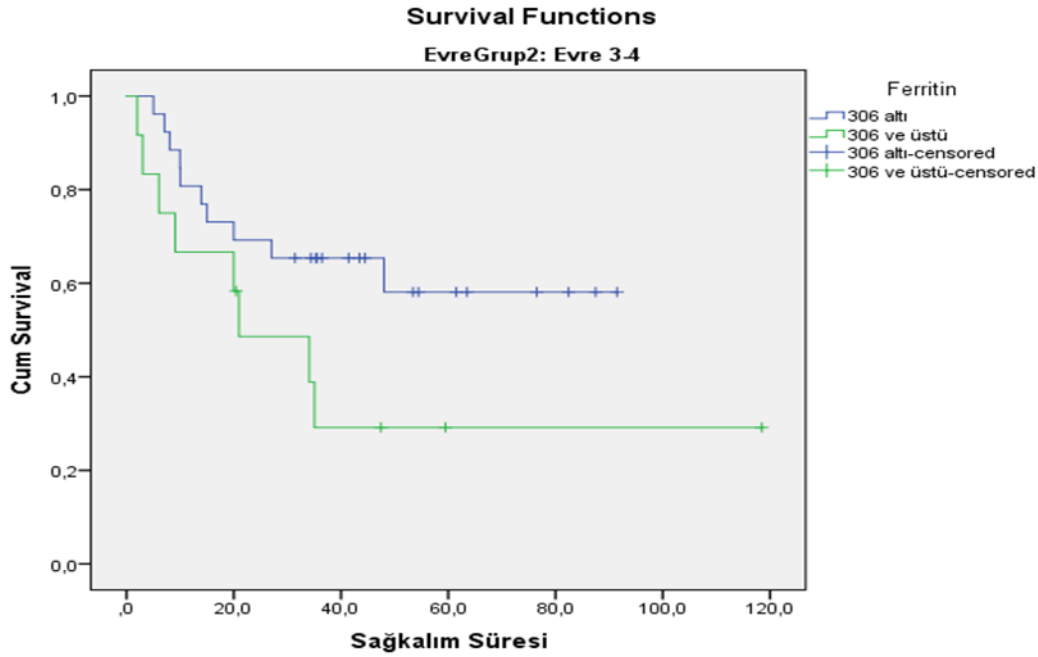
Tablo 15. Klinik evreye göre yaşayan/exitus oranları

	Yaşayan (n)	Yaşayan (%)	Exitus (n)	Exitus (%)
Evre I	18	82	4	18
Evre II	12	48	13	52
Evre III	10	67	5	33
Evre IV	15	48	16	52

Ferritin düzeyinin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.435 ve 0.832).

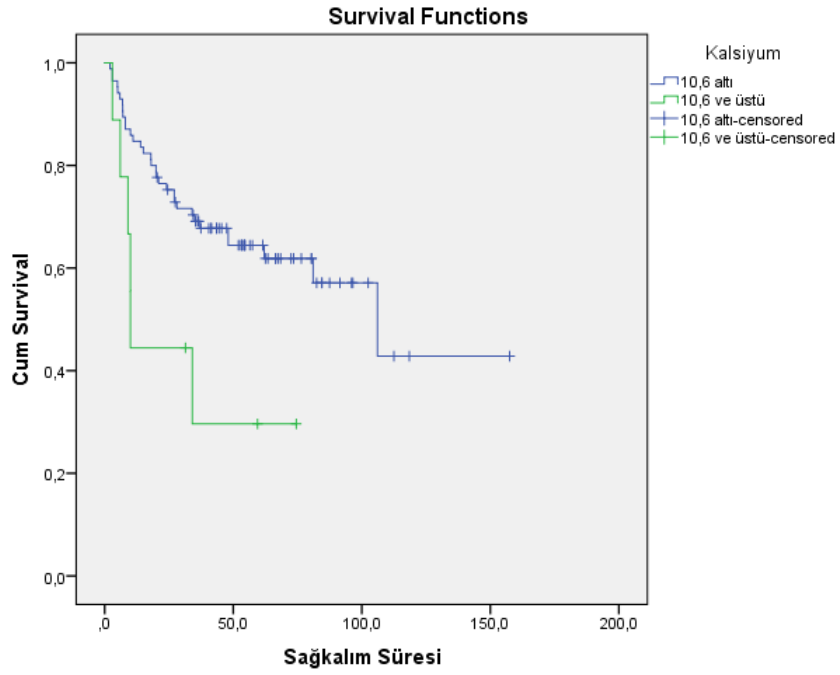
Evre III-IV hasta grubu bazında bakıldığında yüksek ferritin düzeyi olanlarda OS daha kısaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.081$) (Şekil 3). PFS’de ise anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.409$)

Evre I-II hasta grubunda örneklem boyutunun yetersiz olması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı (Tablo 17).

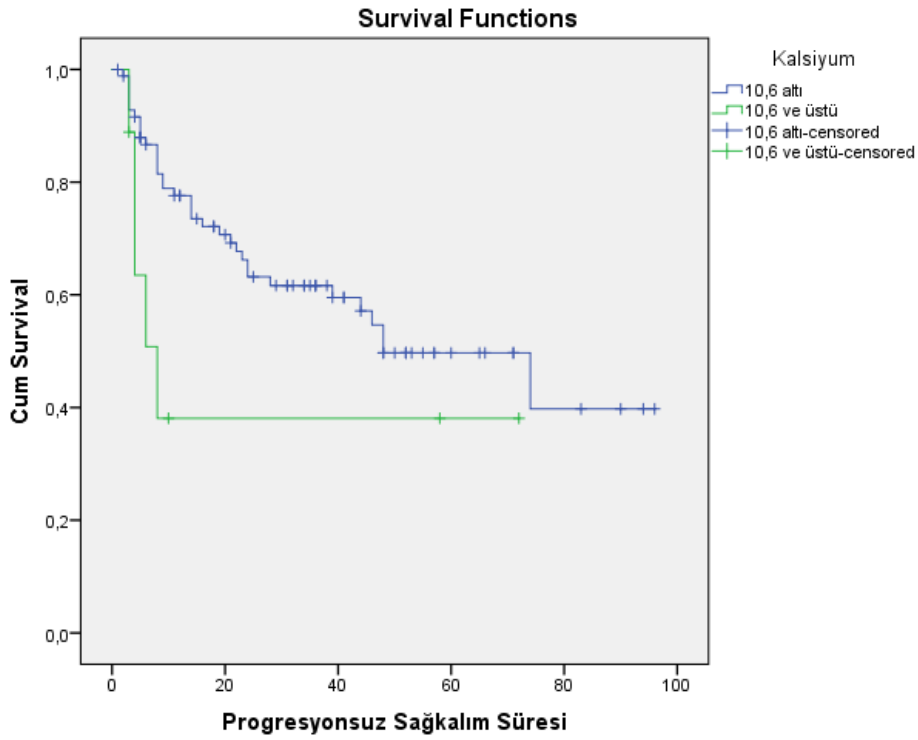


Şekil 3. İleri evre hastalarda ferritin düzeyine göre sağkalım

Kalsiyum düzeyi yüksek olan hastaların genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı ($p=0.018$) (Şekil 4). PFS ise kalsiyum düzeyi yüksek olan vakalarda daha kısa olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.093$) (Şekil 5).



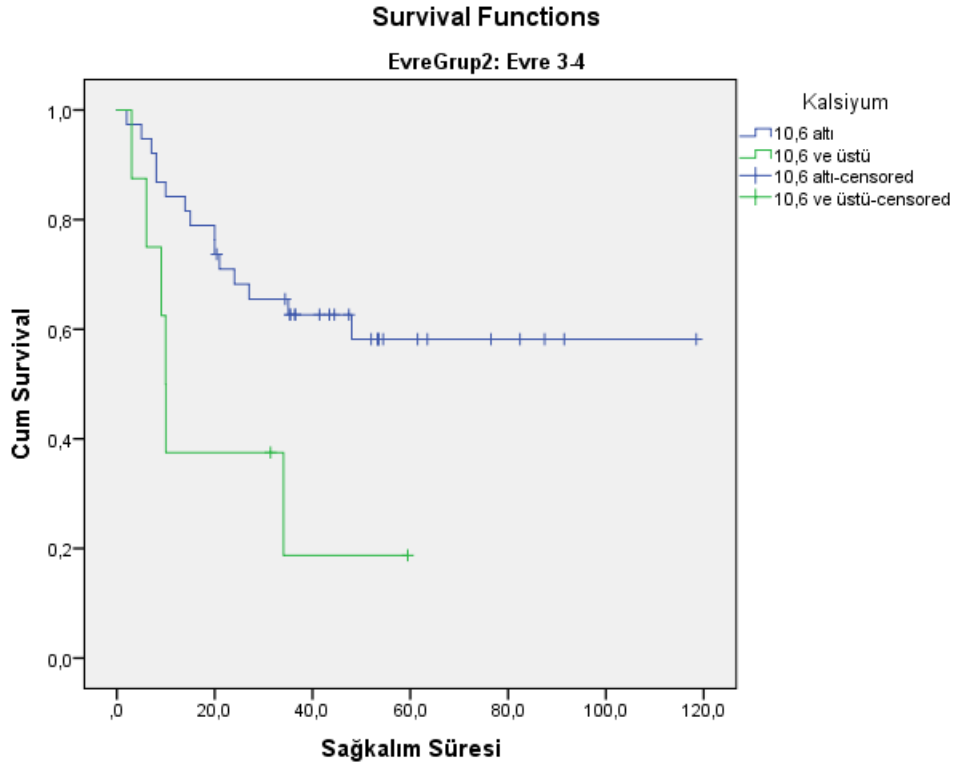
Şekil 4. Kalsiyum düzeyine göre genel sağkalım



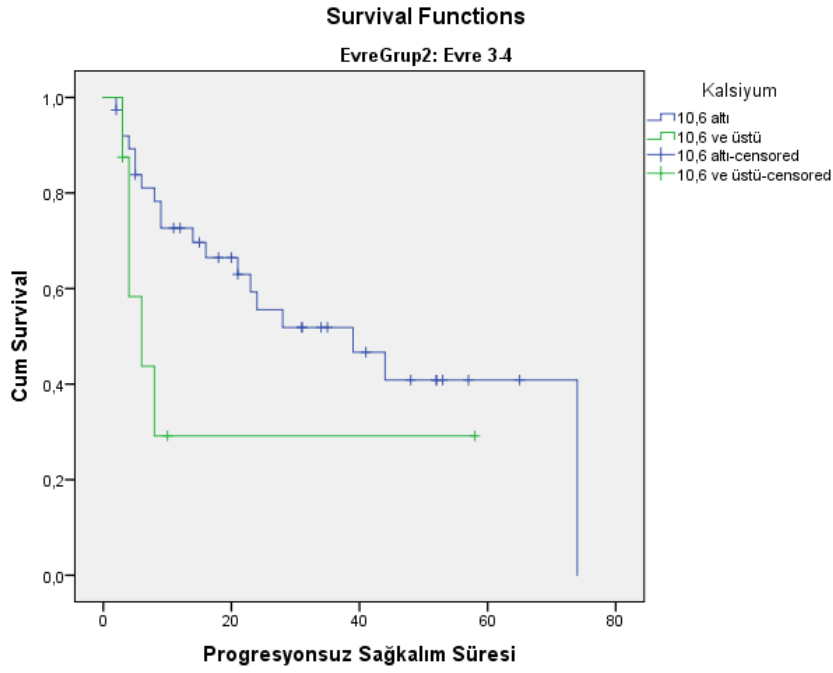
Şekil 5. Kalsiyum düzeyine göre progresyonsuz sağkalım

Evre I-II hasta grubunda örneklem boyutunun yetersiz olması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı (Tablo 17).

Evre III-IV hasta grubu bazında bakıldığında kalsiyum düzeyi yüksek olanlarda genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı ($p=0.017$) (Şekil 6). PFS ise daha kısa olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.078$) (Şekil 7).

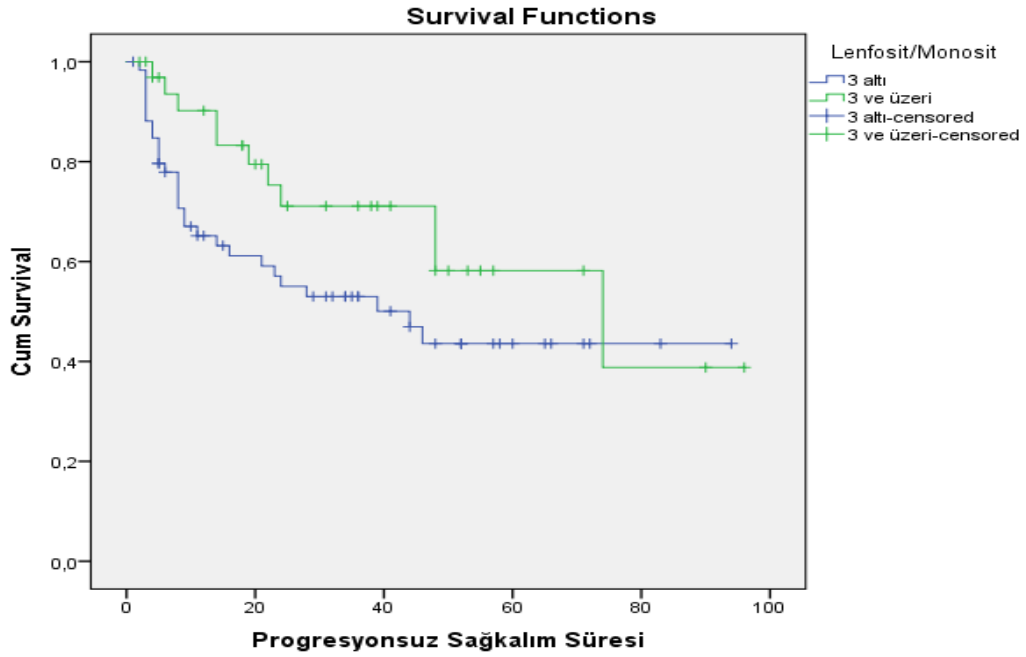


Şekil 6. Evre III-IV hastalarda kalsiyum düzeyine göre genel sağkalım



Şekil 7. Evre III-IV hastalarda kalsiyum düzeyine göre progresyonsuz sağkalım

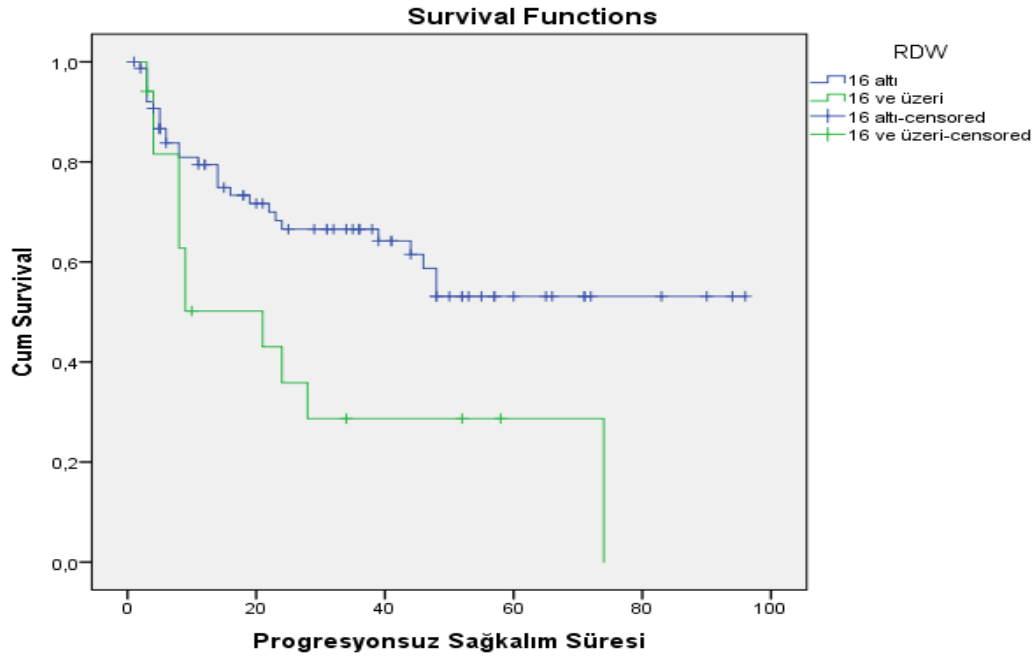
LMR ≥ 3 olan hastalarda <3 olanlara göre OS’de anlamlı farklılık yoktu ($p=0.632$). PFS ise LMR <3 olan hastalarda kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.094$) (Şekil 8).



Şekil 8. LMR’ye göre progresyonsuz sağkalım

Evre I-II ve evre III-IV hasta grubu değerlendirildiğinde genel ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.99, 0.98, 0.38 ve 0.21).

RDW değerinin OS üzerine etkisi saptanmadı (p=0.103). RDW ≥ 16 olanlarda PFS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı (p=0.009) (Şekil 9).

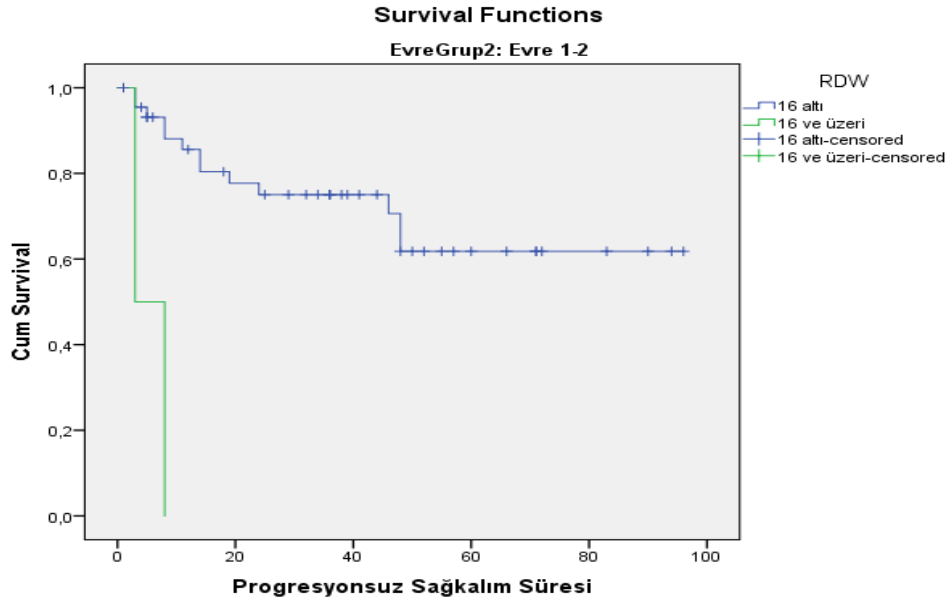


Şekil 9. RDW'ye göre progresyonsuz sağkalım

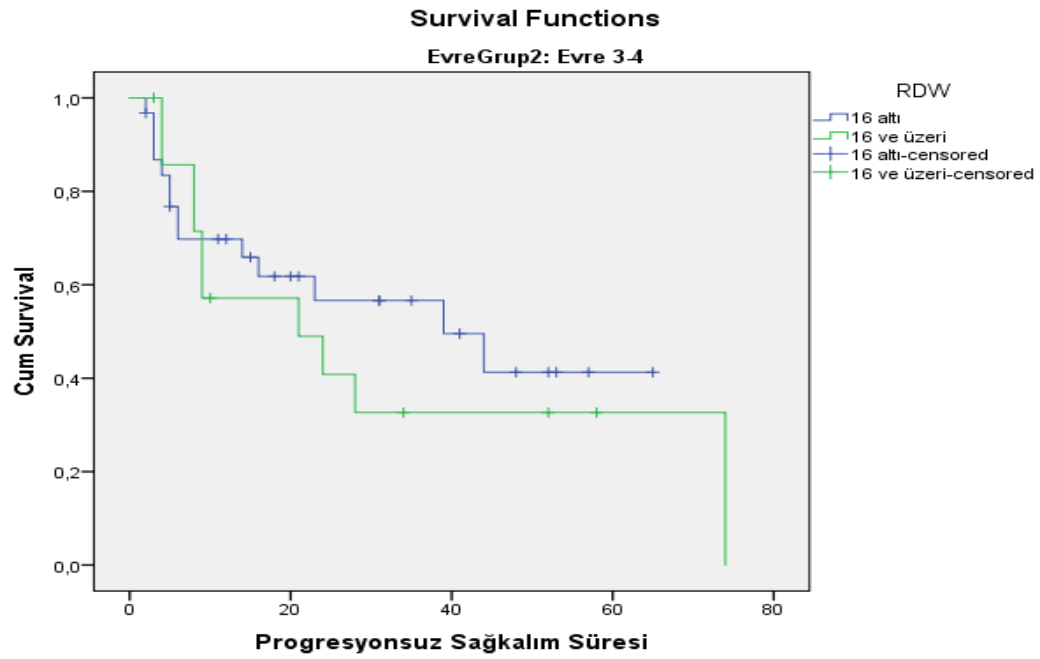
RDW değerine göre Evre I-II ve Evre III-IV hasta grubunda OS'de anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.382 0.341).

Evre I-II hasta grubunda RDW ≥ 16 olanlarda PFS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı (p<0.001) (Şekil 10).

Evre III-IV hastalarda PFS'de istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (p= 0.63) (Şekil 11).

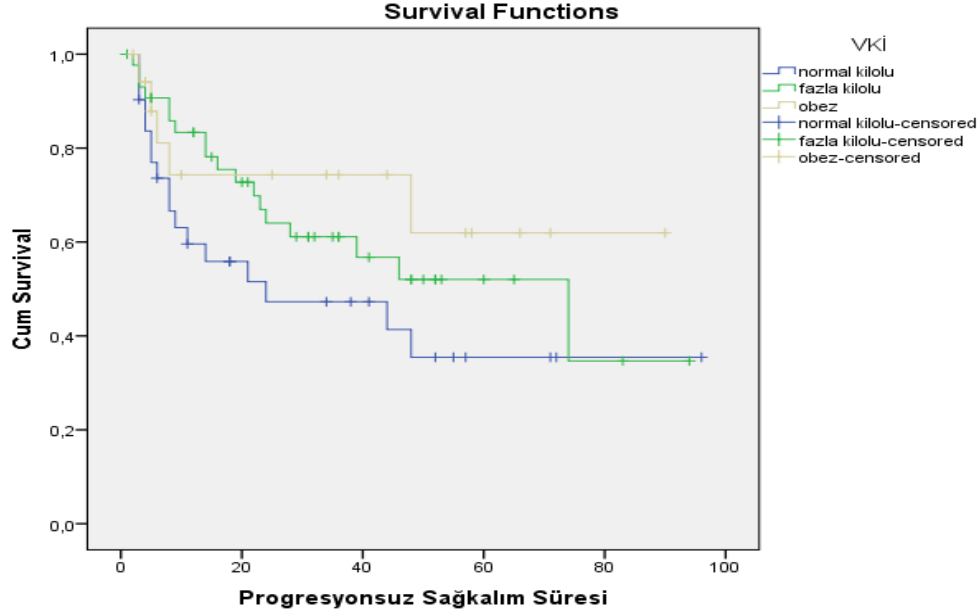


Şekil 10. Evre I-II'de RDW değerine göre progresyonsuz sağkalım



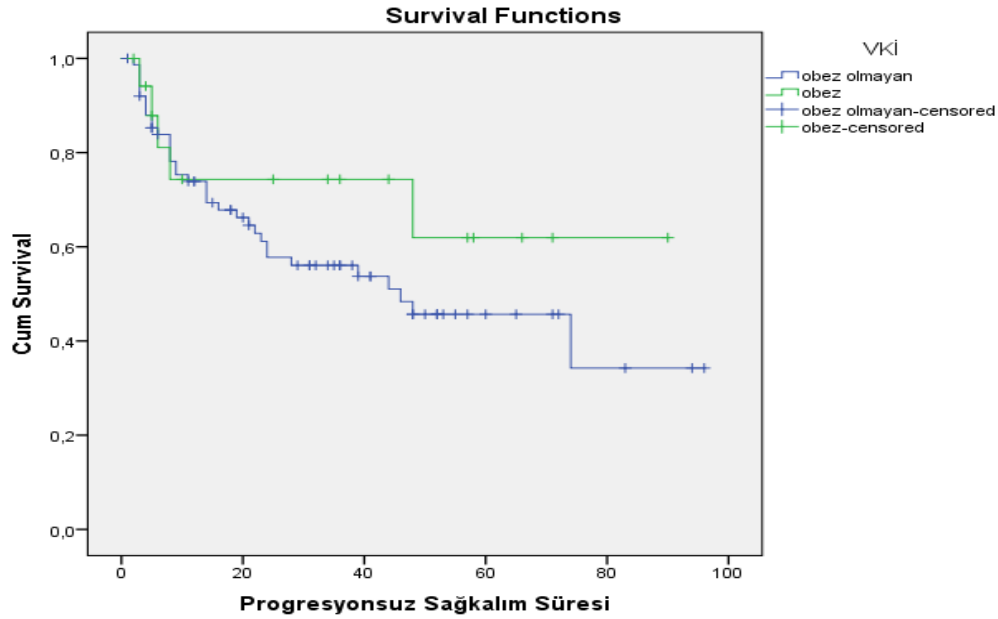
Şekil 11. Evre III-IV'de RDW değerine göre progresyonsuz sağkalım

Hastaların VKİ'ne göre OS ve PFS sürelerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.514 ve 0.171) (Şekil 12).



Şekil 12. VKİ'ye göre progresyonsuz sağkalım

Hastalar obez olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılıp OS ve PFS sürelerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.952 ve 0.27) (Şekil 13).



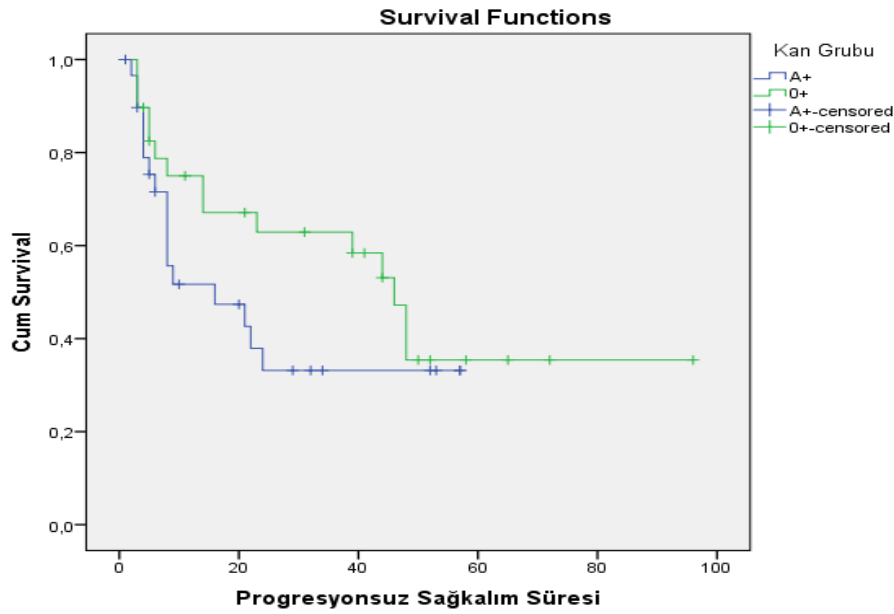
Şekil 13. Obez olan ve olmayan hastalarda progresyonsuz sağkalım

Evre I-II hasta grubunda obez olanların ve olmayanların OS ve PFS sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.665 ve 0.677).

Evre III-IV hasta grubunda obez olanların ve olmayanların OS ve PFS sürelerinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.617 ve 0.653).

Hastaların kan gruplarına göre OS ve PFS sürelerine bakıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.463 ve 0.221).

A+ ve 0+ olan hastaların OS ve PFS süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.172 ve 0.203) (şekil 14).



Şekil 14. A+ ve 0+ kan grubunda progresyonsuz sağkalım

Tablo 16. Tanımlayıcı özelliklerin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi

		Genel Sağkalım(ay)	p	Progresyonsuz sağkalım(ay)	p
Cinsiyet	Erkek	75.9±6.9	0.88	51.8±6	0.678
	Kadın	88.6±13.5		56±7.9	
Ferritin (n=74) (ml/ng)	<306	91.9±11.5	0.435	54.9±6	0.832
	≥306	69±12.8		47.1±8.9	
Kalsiyum (mg/dl)	<10.6	94.8±9.6	0.018	55.4±5	0.093
	≥10.6	31.4±10.1		30.6±11.5	
Lenfosit/Monosit oranı	<3	96.6±9.4	0.632	49.5±5.7	0.094
	≥3	77.1±8.7		62±7.6	
RDW (%)	<16	93.4±11	0.103	60.5±5.1	0.009
	≥16	58.8±12.1		29.8±7.8	
VKİ	Zayıf		0.514		0.171
	Normal	58.1±7.2		44.3±8	
	kilolu				
	Fazla	102.8±11.1		54.7±6.6	
VKİ	kilolu		0.952		0.270
	Obez	74.7±11.6		63.1±9.8	
	Obez				
	olmayan	96±18.7		51±5.3	
Kan grubu (n=76)	A+	52.3±7.6	0.463	25.5±4.6	0.221
	0+	70.3±8.6		49.8±7.8	
	B+	67.1±9.4		43.7±7.4	
	A-	50.1±14.4		55.8±14.9	
	0-				
	Ab+				
Kan grubu (n=59)	A+	52.3±17.6	0.172	25.5±4.6	0.203
	0+	70.3±8.6		49.8±7.8	
Progresyon	Var	49.3±7.1	0.001		
	Yok	130.4±7.8			

Tablo 17. Evre 1-2 hastalarda tanımlayıcı özelliklerin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi

		Genel Sağkalım(ay)	p	Progresyonsuz sağkalım(ay)	p
Ferritin (n=74) (ml/ng)	<306				
	≥306				
Kalsiyum (mg/dl)	<10.6				
	≥10.6				
Lenfosit/Monosit oranı	<3	107.1±13.6	0.990	60.5±8.8	0.383
	≥3	78.7±9.4		70.4±8.4	
RDW (%)	<16	97.2±12.3	0.341	68.4±6.2	0.001
	≥16	27.8±17.5		5.5±2.5	
VKİ	Obez	106±12.1	0.665	63.6±7.3	0.617
	olmayan				
	Obez	74.6±14.2		68±10.7	

Tablo 18. Evre 3-4 hastalarda tanımlayıcı özelliklerin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi

		Genel Sağkalım(ay)	p	Progresyonsuz sağkalım(ay)	p
Ferritin (n=74) (ml/ng)	<306	61.1±7.5		35.6±5.7	0.409
	≥306	46.7±14.2	0.081	28.7±9.6	
Kalsiyum (mg/dl)	<10.6	76.9±8.4		40.7±29.9	0.078
	≥10.6	22.3±7.5	0.017	20.5±9.2	
Lenfosit/Monosit oranı	<3	55.9±6.5	0.986	31.8±4.7	0.217
	≥3	73.4±15.5		53.3±11.5	
RDW (%)	<16	60.1±7.1	0.382	36.9±5.3	0.563
	≥16	58.2±12.5		33.1±8.5	
VKİ	Obez	68.6±8.3	0.677	37.2±5.4	0.653
	olmayan				
	Obez	53±13.6		37.6±11.2	

Sonuç olarak $RDW \geq \%16$ olan hastalarda progresyon gelişme oranı daha yüksek ve PFS daha kısaydı.

Genel popülasyonda ve ileri evre hasta grubunda yüksek ferritin düzeyine sahip olanlarda OS daha kısaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kalsiyum düzeyi yüksek olan hastalarda OS ve PFS daha kısaydı ancak PFS istatistiksel olarak anlamlı değildi. Evre III-IV hasta grubunda ise genel popülasyon ile benzer sonuçlara ulaşıldı.

$LMR < 3$ olan hastalarda PFS daha kısaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.



5. TARTIŞMA

DBBHL NHL'lerin en sık görülen tipidir. Agresif seyirli olmasına rağmen tedaviye iyi yanıt veren ve kür sağlanabilen bir lenfomadır. İleri yaşlarda hastalığın görülme sıklığı artmakta ve en fazla altıncı dekatta görülmektedir (70). İleri yaş hastalarda komorbidite varlığı ve kemoterapi ilişkili toksisite nedeniyle yaşam süresini kısaltmaktadır (71) . Hastalığın erkeklerde daha fazla görülmesi östrojen ile ilişkilendirilmiştir (21). Pan B. ve arkadaşlarının 2021 yılında DBBHL tanılı 553 hasta ile yaptıkları bir çalışmada kadın erkek oranı 1/1.1 ve ortalama yaş 62 olarak saptanmıştır (54) . Clausen M. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kadın erkek oranı 1/1.35 ve ortalama yaş 64 olarak bildirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda da kadın erkek oranı 1/1.54 ve ortalama yaş 62 olup literatür ile benzerlik göstermekteydi.

Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve değerlendirme yöntemlerine bağlı olarak hastalığın evresi değişmekle birlikte çoğunlukla ileri evrede tanı konulabilmektedir. Go S. ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaların %56'sının, Kim D. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastaların %58'inin tanı anında ileri evrede olduğu belirlenmiştir (7,73). Çalışmamızda ise hastaların %49'u ileri evre olarak izlendi. Özellikle ileri evre hasta oranının daha düşük olması evrelemede kullanılan PET-CT ve CT yöntemleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmekteydi.

DBBHL'nin günümüzde standart tedavisi R-CHOP rejimi olup sağkalımda belirgin artış sağlanmış ancak hasta ve hastalık özelliklerine bağlı olarak yaklaşık üçte bir hastada progresyon izlenmiştir (63,74). Coiffier B. ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada 399 DBBHL hastasının 204'ünde (%51), Shehata A. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 76 DBBHL hastasının 20'sinde (%26) progresyon izlenmiştir (75,76). Çalışmamızda da 94 hastanın 40'ında (%43) progresyon saptanmış olup literatür ile uyumluydu.

Heterojen bir hastalık grubu olan DBBHL'da prognozu göstermede sıklıkla R-IPI skora sistem kullanılmakta ve yüksek risk saptanan hastalar daha kısa progresyonsuz ve genel sağkalım ile birliktelik göstermektedir (6). Ancak benzer R-IPI skoruna sahip hastaların farklı klinik seyir göstermesi yeni prognostik faktörler belirlemeye yönelik çalışmaların yapılmasını gerektirmiştir (77). Günümüzde prognozda etkili olabileceği tanımlanan birçok etken üzerinde çalışılmaktadır.

Ferritin, demirin hücre içi depo proteini olup aynı zamanda akut faz göstergesidir. Yüksek serum ferritin düzeyi birçok malignitede izlenmekte olup bir kısmında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (78,79). Malignitelere gelişen kronik inflamasyon sonucu aktive olan

makrofajlar eritrosit, lenfosit ve nötrofilleri fagosite etmektedir. Makrofajlarda artan ferritin plazma demir düzeyini azaltır ve tümoral doku demirin olumsuz etkilerinden korunur. Ancak makrofajlar tarafından ortama tekrar salgılanan ferritin tümör büyümesini destekler ve oluşan aşırı demir konsantrasyonu T lenfositlerin aktivasyonunu, makrofaj ve monositlerin tümör oluşumunu engelleyici etkilerini azaltır (80,81). Yüksek ferritin düzeyinin orta riskli AML hastalarında kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir. Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma'da da ferritin düzeyi ile benzer sonuçlar gözlenmiştir (82–84). Kim D. ve ark.'nın 312 DBBHL tanılı hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %24'ünde serum ferritin düzeyi yüksek (>500 ng/ml) saptanmış olup bu hastaların hem erken hem de ileri evrede daha kısa toplam ve progresyonsuz sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (7). Shen Z. ve ark.'nın 4 merkezde 225 DBBHL'li hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise ferritin düzeyi yüksek hastalarda 5 yıllık toplam sağ kalım istatistiksel olarak daha kısa saptanmıştır ($p < 0.0001$) (11). Wan M. ve ark.'nın 402 ileri evre DBBHL'li hasta ile yapmış oldukları prognostik skala belirlemeye yönelik çalışmada yüksek ferritin düzeyine sahip hastaların kötü prognoz ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir (85).

Biz de çalışmamızda hastaların %23'ünde ferritin düzeyini yüksek saptadık. Bu sonuç literatür ile uyumlu idi. İleri evre ferritin düzeyi yüksek hastaların OS'si daha kısa olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildi. PFS ile ilişki saptanmadı. Bu durum hasta sayısının az olması ve tanı anında özellikle kadın ve beslenme yetersizliği olan hastalarda demir eksikliği nedeniyle gelişen düşük ferritin düzeyine bağlı olabileceğini telkin etmektedir.

Birçok malignitede görülebilen hiperkalsemi varlığı kısa sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir (86). Malignensilerde tümör hücreleri tarafından parathormon benzeri peptid (PTHrP) salgılanması, 1,25-dihidroksivitamin D üretimi ve kemik metastazları nedeniyle artmış osteoklastik aktivite hiperkalsemi gelişiminde rol oynamaktadır. Hematolojik malignitelerde en sık hiperkalsemi kemik metastazlarının yaygın olduğu multiple myelomda izlenmektedir (9,12). Tüm NHL'de %1-10 arasında görülmekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmekte olup DBBHL'da ise hiperkalsemi prevelansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (9,87). Gauchy A. ve ark.'nın hiperkalseminin prevelansı ve prognostik değerinin saptanması ile ilgili yapmış oldukları çalışmada hastaların 72'sinde (%26) hiperkalsemi saptanmış, hiperkalsemik hastaların %98'inin, normokalsemik hastaların ise %72'sinin ileri evrede olduğu saptanmıştır. Hiperkalsemisi olan hastaların normal kalsiyum düzeyine sahip hastalara göre daha yüksek IPI skoruna, daha kısa PFS ve OS'ye sahip olduğu

gösterilmiştir (12). Abadi U. ve ark.'nın DBBHL'da hiperkalsemi prevelansı ile ilgili yaptığı çalışmada ise yeni tanı 250 DBBHL hastasının %18'inde hiperkalsemi saptanırken hiperkalsemik hastaların tanı anında çoğunluğu ileri evre ve daha kısa OS ve PFS ile birlikte olduğu belirtilmektedir. İleri evre hasta grubunda ise hasta sayısı yeterli olmadığından OS ve PFS değerlendirilemedi (9).

Bizim çalışmamızda ise 94 hastanın 9 tanesinde tanı anında hiperkalsemi saptanmış olup 8'inin (%88.8) ileri evrede olduğu izlendi. Bu durum literatür ile benzerlik göstermekteydi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde hiperkalsemik hastaların %66'sının normokalsemik hastaların ise %33'ünün exitus olduğu izlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde hiperkalseminin daha kısa OS ve PFS ile ilişkili olmakla birlikte PFS'de istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bu sonuç bize hiperkalseminin hastanın prognozunu etkilediğini göstermekteydi.

Hematolojik malignitelerde prognoz üzerine etkisi bilinen monositoz ve lenfopeni NHL'de tümör gelişimini tetiklemekte, tümöre karşı oluşan immünitinin baskılanmasında sebep olmakta ve kötü prognoza neden olmaktadır. DBBHL hastaları ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (2,10,88). Hastaların tedavi sonrası takibinde lenfopeni gelişiminin nüks ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (89,90). Tümöral dokudan salgılanan sitokinlerin uyarısıyla gelişen monositoz ise immünsüpresyona neden olmaktadır. Tadmor T. ve ark.'nın yaptığı çalışmada tanı anında saptanan monositozun daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunurken remisyona giren hastalarda monositozun gerilediği gözlenmiştir (91). Yapılan çalışmalar sonrasında geliştirilen LMR yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılmaktadır. 2012 yılında 438 DBBHL hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %33'ünde saptanan düşük LMR (<2.6) kısa sağkalım ile birliktelik göstermiştir. Ayrıca düşük riskli hasta grubunda kısa sağkalıma sahip hastaları saptamada etkili olabileceği belirtilmektedir (88). Li Y. ve ark.'nın 244 DBBHL hastası ile yapmış olduğu çalışmada ise tanı anında düşük LMR oranı (<3.8) olan hastalarda tam remisyon oranı daha az ve daha kısa OS ve PFS gözlemlenmiştir (2). 2016 yılında yapılan bir metaanalizde ise düşük LMR'si olan hastalarda daha kısa OS ve PFS olduğu gösterilmiştir (92). Zhang S. ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ise tedavi öncesi LMR oranı yüksek hastaların daha uzun OS, PFS ve daha yüksek tam yanıt oranlarının olduğu ve takipte LMR'si yükselen hastalarda nüks oranının daha düşük olduğu saptanmıştır (93).

Çalışmamızda hastaların %64 'ünde düşük LMR (<3) saptandı. Düşük LMR'li grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PFS'nin daha kısa ve progresyon oranının

yüksek olan gruba göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. OS’de anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar çalışmamızdaki erken ve ileri evre hasta sayısının benzer olmasından ve belirlediğimiz LMR alt sınır değerinden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmekteydi.

RDW eritrositlerin boyutundaki değişkenliğin derecesini gösteren, anemilerin ayırıcı tanısında kullanılabilen laboratuvar bulgusudur. RDW değişimlerinin karsinogenez, oksidatif stres ve inflamasyonun bir göstergesi olduğu bilinmektedir (94). Solid organ tümörlerinde ve hematolojik malignitelerde yüksek RDW düzeyinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95,96). 2019 yılında Li M. ve ark.’nın 349 DBBHL tanılı hasta ile yapmış oldukları çalışmada hastaların %26’sında yüksek RDW saptanmış ve hastalarda ektranodal hastalık, kemik iliği tutulumu ve B semptomlarının anlamlı derecede daha sık olduğu ve 5 yıllık OS ve PFS’nin daha kısa olduğu gösterilmiştir (55). Benzer şekilde tek merkez 161 DBBHL hastası ile yapılan başka bir çalışmada RDW’si yüksek hastalarda daha kısa OS ve PFS izlenmiştir (97). Beltran B. ve ark.’nın 121 DBBHL’li hasta ile yaptığı çalışmada ise RDW’si yüksek hastalarda daha kısa OS ve PFS ile birlikte ileri evre hastalık oranının daha fazla, tedavi sonrası tam yanıt oranının ise daha düşük olduğu belirtilmektedir (94). Ayrıca RDW yüksekliğinin tedavi sonrası nüks ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir (98).

Bizim çalışmamızda hastaların %18’inde RDW yüksekliği saptanmış olup bu hastaların %87’si tanı anında ileri evrede idi. Bu bulgular literatür ile benzerlik göstermekteydi. Takipte RDW değeri yüksek seyreden hastalarda ölüm oranı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Progresyon gelişme oranı ise istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Yüksek RDW’li hastalarda PFS istatistiksel olarak anlamlı daha kısa olmakla beraber OS üzerine etkisi anlamlı değildi.

BKİ DBBHL’yi de içeren birçok hematolojik malignitenin prognozunu etkilemektedir (15,99). 2012 yılında Carson K. ve arkadaşları DBBHL tanılı çoğunluğu erkek 2534 savaş gazisi ile yapmış oldukları bir çalışmada fazla kilolu veya obez hastaların daha uzun sağkalıma sahip olduklarını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada obez hasta grubunda genç ve erken evredeki hastalar bulunmaktaydı (100). Weiss L. ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise hastalar BKİ ≥ 25 ve < 25 şeklinde 2 gruba ayrılmış, çoğunluğu fazla kilolu olan ≥ 25 grupta OS ve 3 yıllık sağkalım daha uzun saptanmıştır (101). Güney Kore’de 562 hasta ile yapılan bir çalışmada ise hastalar düşük kilolu, normal kilolu, fazla kilolu ve obez şeklinde dört alt gruba ayrılmış, fazla kilolu hastaların daha uzun OS ve PFS’ye sahip olduğu gösterilmiştir. En kısa genel sağkalım ise ileri derecede obez ve düşük kilolu hasta grubunda

saptanmıştır (102). Kanemasa Y. ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada benzer şekilde fazla kilolu hastaların genel sağkalımlarının olmayanlara göre anlamlı derecede daha uzun saptanmış olup düşük kilolu ve obez hasta grubunun ise daha kötü prognoza sahip olduğu izlenmiştir (103). Literatürde obezitenin prognoz üzerine olumlu, olumsuz ve etkisinin gösterilmediği birçok çalışma bulunmaktadır. Wang Z. ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan 8753 hasta ve 14 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde ise BKİ ≥ 25 olan hastalar daha iyi prognoza sahip olmakla beraber fazla kilolu ve obez hastalar ayrı gruplar halinde değerlendirildiğinde fazla kilolu bireylerde daha iyi prognoz görülürken obez hastalarda görülmemiştir. Düşük kilolu hastalarda mortalitenin arttığı gözlenmiş olup obezitenin genel sağkalıma etkisi saptanmamıştır (15).

Bizim çalışmamızda 94 hastanın 44'ü fazla kilolu 18'i ise obez idi. Fazla kilolu hastalarda ölüm oranı diğerlerine göre daha düşük, OS ise daha uzun saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. PFS üzerine etki saptanmadı. Bulgularımız literatür ile uyumlu olup düşük kilolu hasta sayısının az olması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. Obez hastalarda kemoterapötik ajanlarının klerensinin artmasına bağlı olarak etkin doza ulaşamaması, kemoterapi dozunun eksik hesaplanması (özellikle vücut yüzey alanı $>2m^2$ olan bireylerde), artmış sitokrom p450 enzim aktivitesi prognozun daha kötü olmasına neden olan etkenler olarak gösterilmektedir (101,104). Aynı zamanda düşük kilolu hastalarda görülen tümöre bağlı kaşeksi ve beslenme yetersizliği prognozu olumsuz etkilemektedir (105).

Günümüzde en sık kullanılan kan grubu sistemi olan ABO kan grubu antijenleri eritrositlerin ve epitelyal hücrelerinin yanı sıra tümör hücrelerinin yüzeyinde de fazla miktarda eksprese edilebilmektedir. Tümör hücrelerinde eksprese edilen değişime uğramış antijenler tümörün immün sistemden kaçmasına, hücre göçü ve metastaz yapmasına imkân sağlayabilmektedir. Aynı zamanda tümör hücrelerindeki yüzey antijenlerinin azalmasına bağlı olarak motilite ve migrasyonda artma gelişebilmektedir. Diğer bir etki ise yüzeydeki antijenler inflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) sekresyonuna yol açarak inflamasyona neden olmakta ve tümör gelişimini uyarmaktadır (106). Kan gruplarının nazofarenks kanseri, renal hücreli karsinom, cilt kanserleri ve over kanserinde prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (107–110). Hematolojik malignitelerde ise kan gruplarıyla ilişkisini gösteren çalışmalar literatürde izlenmektedir (106,111). O kan grubun MM'da olumsuz prognostik faktör, ektranodal NK/T hücreli lenfomada ise daha uzun OS ve PFS ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (112,113). Bizim çalışmamızda da

istatistiksel olarak anlamlı olmasa da O kan grubu hastalarda A kan grubu hastalarda göre OS ve PFS daha uzun olarak saptandı. Osada Y. ve ark.'nın 523 lenfoma tanılı hasta ile yaptıkları bir çalışmada B kan grubu olan hastalarda daha kısa genel sağkalım izlenmiştir. Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise kadın hastalarda B kan grubunun etkisi olmadığı saptanmıştır (14). Tizro P. ve ark.'nın 41 DBBHL hastası ile yapmış oldukları bir çalışmada benzer şekilde B kan grubu hastaların progressif seyir gösterdiği, genel sağkalımlarının daha kısa olduğu, GBC tipinin diğer gruplara göre daha az görüldüğü belirtilmektedir (13). Ulu B. ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ise ABO kan gruplarının prognoz ile ilişkisi bulunmamıştır (114). Çalışmamızda da hastaların %40'ı A grubu, %38'i O grubu, %11'i B grubu olup kan gruplarının prognoz üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Farklı veriler olmakla birlikte kan grubu prognoz ilişkisi belirsizliğini korumaktadır.

6.SONUÇ

94 DBBHL tanılı hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada:

- 1- Ferritin düzeyinin OS ve PFS üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptandı.
- 2- Hiperkalsemide OS'nin daha kısa olduğu, PFS'nin etkilenmediği izlendi.
- 3- LMR'nin OS ve PFS'de anlamlı fark oluşturmadığı gözlemlendi.
- 4- RDW yüksekliği olan hastalarda progresyon gelişme oranının daha yüksek olduğu bulundu.
- 5- BKİ'nin OS ve PFS üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.
- 6- ABO kan gruplarının prognoz üzerine anlamlı etkisi yoktu.

Sonuç olarak çalışmamızda hiperkalsemi ve RDW yüksekliğinin kötü prognostik faktör olduğu gözlemlendi. Ferritin, LMR, BKİ ve kan grubunun ise prognoz üzerine etkisi saptanmadı. Maliyeti düşük ve kolay ulaşılabilir olan bu parametrelerin prognozu öngörmede faydalı olabileceği düşünülmekle birlikte daha iyi anlaşılabilmesi için kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

7.KAYNAKLAR

1. Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin* . 2010 Oct 28 60(6).
2. Li YL, Pan YY, Jiao Y, Ning J, Fan YG, Zhai ZM. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome for patients with diffuse large B cell lymphoma after standard first-line regimens. *Ann Hematol*. 2014; 93(4): 617–26.
3. Cheson BD, Nowakowski G, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma: new targets and novel therapies. *Blood Cancer J* 2021 Apr 1 ;11(4): 68.
4. 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*. 2014 Feb 6; 123(6): 837–42.
5. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30 ;329(14): 987–94.
6. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007 Mar 1; 109(5): 1857–61.
7. Kim DJ, Kim T, Jeong JY, Jo JC, Lee WS, Shin HJ, et al. Poor prognostic impact of high serum ferritin levels in patients with a lower risk of diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2020 Apr 1; 111(4): 559–66.
8. Matzner Y, Konijn AM, Herskho C. Serum ferritin in hematologic malignancies. *Am J Hematol*. 1980; 9(1): 13–22.
9. Abadi U, Peled L, Gurion R, Rotman-Pikielny P, Raanani P, Ellis MH, et al. Prevalence and clinical significance of hypercalcemia at diagnosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2019 Oct 15; 60(12): 2922–6.
10. Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, Inwards DJ, Micallef INM, Johnston PB, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2011 Sep; 25(9): 1502–9.
11. Shen Z, Zhang S, Zhang M, Hu L, Sun Q, He C, et al. The Addition of Ferritin Enhanced the Prognostic Value of International Prognostic Index in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2021 Jan 19; 11.
12. Gauchy AC, Kanagaratnam L, Quinquenel A, Gaillard B, Rodier C, Godet S, et al. Hypercalcemia at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma is not uncommon and is associated with high-risk features and a short diagnosis-to-treatment interval. *Hematol Oncol*. 2020 Aug 1; 38(3): 326–33.
13. Tizro P, Liu ML, Aggarwal A, Nava VE. ABO Blood Group as a Prognostic Factor in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Aug 1; 20(8): 561–2.

14. Osada Y, Ito C, Nishiyama-Fujita Y, Ogura S, Sakurai A, Akimoto M, et al. Prognostic Impact of ABO Blood Group on Survival in Patients With Malignant Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Feb 1; 20(2): 122–9.
15. Wang Z, Luo S, Zhao X. The Prognostic Impact of Body Mass Index in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2021; 73(11–12): 2336–46.
16. Saygin C, Jia X, Hill B, Dean R, Pohlman B, Smith MR, et al. Impact of comorbidities on outcomes of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2017 Oct 1; 92(10): 989–96.
17. Hsi ED. Update in large cell lymphoma: understanding the pathology report. *Hematology*. 2015 Dec 5; 2015(1): 605–17.
18. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012 Dec 6; 120(24): 4795–801.
19. 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*. 2011 Nov 22; 105(11): 1684–92.
20. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1; 107(1): 265–76.
21. Huang D, Berglund M, Damdimopoulos A, Antonson P, Lindskog C, Enblad G, et al. Sex- and Female Age-Dependent Differences in Gene Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma-Possible Estrogen Effects. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 1; 15(4).
22. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Li X, et al. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Oct 20; 14(10): 2402–6.
23. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 15; 17(1): 1–10.
24. Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020 Apr 1; 156(4): 421–9.
25. Clarke AE, Pooley N, Marjenberg Z, Langham J, Nicholson L, Langham S, et al. Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Dec 1; 51(6): 1230–41.
26. Hartge P, Devesa S S, Fraumeni Jr, J F. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Surveys*. 1994; 19: 423-453.
27. Cerhan JR, Kricker A, Paltiel O, Flowers CR, Wang SS, Monnereau A, et al. 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*. 2014; 2014(48): 15–25.
28. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nature Reviews Cancer* 2005 5:4. 2005 Apr; 5(4): 251–62.

29. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hall HI, Li J, Goedert JJ, Morton LM, et al. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. *JAMA*. 2011 Apr 13; 305(14): 1450–9.
30. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, Wlodarska I, Schrager JA, Raffeld M, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*. 2011 May 5; 117(18): 4726–35.
31. Williams J, Schned A, Cotelingam JD, Jaffe ES. Chronic lymphocytic leukemia with coexistent Hodgkin's disease: Implications for the origin of the Reed-Sternberg cell. *American Journal of Surgical Pathology*. 1991; 15(1): 33–42.
32. Wąsik-Szczepanek E, Szymczyk A, Szczepanek D, Wszola-Kleinrok J, Chocholska S, Pluta A, et al. Richter syndrome: A rare complication of chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018 Dec 1; 27(12): 1683–9.
33. Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, Kantarjian H, Hirsch-Ginsberg C, Cork A, et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol*. 1993; 11(10): 1985–9.
34. Sweetenham JW, Wilson WH, Heslop HE, Savage KJ, Sweetenham JW, Marrow B. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Risk Stratification and Management of Relapsed Disease. *Hematology*. 2005 Jan 1; 2005(1): 252–9.
35. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul 1; 36(7): 1720.
36. Lenz G, Staudt LM. Aggressive Lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 Apr 4; 362(15): 1417.
37. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal Gene Signatures in Large-B-Cell Lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2008 Nov 27; 359(22): 2313–23.
38. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, et al. Prognostic Significance of Bcl-2 Protein Expression and Bcl-2 Gene Rearrangement in Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 1997 Jul 1; 90(1): 244–51.
39. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013 May 16; 121(20): 4021–31.
40. Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. *Blood Rev*. 2017 Mar 1; 31(2): 37–42.
41. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, Manyam GC, Visco C, Tzankov A, et al. 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*. 2013 Apr 4; 121(14): 2715.
42. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. Swerdlow SH, editor. Vol. 2; 2017. 291–329.

43. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22(15): 3046–52.
44. Hanson CA, Kurtin PJ, Katzmann JA, Hoyer JD, Li CY, Hodnefield JM, et al. Immunophenotypic Analysis of Peripheral Blood and Bone Marrow in the Staging of B-Cell Malignant Lymphoma. *Blood*. 1999 Dec 1; 94(11): 3889–96.
45. 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. 2010; 51(9): 1–10.
46. Gurney KA, Cartwright RA. Increasing incidence and descriptive epidemiology of extranodal non-Hodgkin lymphoma in parts of England and Wales. *Hematol J*. 2002; 3(2): 95–104.
47. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10; 34(26): 3150–6.
48. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10; 29(11): 1452–7.
49. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20; 32(27): 3059–67.
50. Adams HJA, De Klerk JMH, Fijnheer R, Heggelman BGF, Dubois S V., Nievelstein RAJ, et al. Bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: useful or redundant test? *Acta Oncol*. 2015 Jan 1; 54(1): 67–72.
51. Luan D, Wu Y, Goldstein J, Rutherford S, Leonard JP, Martin P. Evaluation of the prognostic utility of bone marrow biopsy in diffuse large B-Cell lymphoma in the SEER-Medicare dataset. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(8): 1850–9.
52. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020 Jun 4; 135(23): 2041–8.
53. Bento L, Díaz-López A, Barranco G, Martín-Moreno AM, Baile M, Martín A, et al. New prognosis score including absolute lymphocyte/monocyte ratio, red blood cell distribution width and beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: Spanish Lymphoma Group Experience (GELTAMO). *Br J Haematol*. 2020 Mar 1; 188(6): 888–97.
54. Pan BH, Kong YL, Wang L, Zhu HY, Li XT, Liang JH, et al. The prognostic roles of hypogammaglobulinemia and hypocomplementemia in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(2): 291–9.
55. Li M, Xia H, Zheng H, Li Y, Liu J, Hu L, et al. Red blood cell distribution width and platelet counts are independent prognostic factors and improve the predictive ability of IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *BMC Cancer*. 2019 Nov 11; 19(1): 1–11.

56. 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*. 2008; 26(14): 2258–63.
57. Niitsu N. Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas. *Int J Hematol*. 2010 Sep; 92(2): 231–7.
58. Sehn LH, Salles G, Longo DL, editor. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4; 384(9): 842–58.
59. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jan; 53(1): 43–9.
60. Chiappella A, Castellino A, Nicolosi M, Santambrogio E, Vitolo U. Diffuse Large B-cell Lymphoma in the elderly: standard treatment and new perspectives. 2017 Apr 3; 10(4): 289–97.
61. Tavares A, Moreira I. Diffuse large B-cell lymphoma in very elderly patients: Towards best tailored treatment – A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Apr 1; 160: 103294.
62. Asklid A, Eketorp Sylvan S, Mattsson A, Winqvist M, Johansson H, Österborg A, et al. A real-world study of first-line therapy in 280 consecutive Swedish patients ≥ 80 years with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: very elderly (≥ 85 years) do well on curative intended therapy. *Leuk Lymphoma*. 2020 Jul 28; 61(9): 2136–44.
63. 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. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 3; 380(1): 45–56.
64. 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*. 2010 Sep 20; 28(27): 4184–90.
65. Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(2): 161–71.
66. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 17; 386(7): 640–54.
67. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15; 387(24): 2220–31.
68. Eyre TA, Savage KJ, Cheah CY, El-Galaly TC, Lewis KL, McKay P, et al. CNS prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2022 Sep 1; 23(9): e416–26.
69. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol*. 2006 Jun; 17(6): 909–13.
70. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Aug 1; 87(2): 146–71.

71. Li CY, Yang P, Dong F, Tian L, Wan W, Zhao W, et al. [Analysis of clinical characteristics, treatment and survival of elderly patients with large diffuse B-cell lymphoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020 Nov 17; 100(42): 3296–302.
72. Clausen MR, Ulrichsen SP, Juul MB, Poulsen CB, Iversen B, Pedersen PT, et al. Prognostic significance of infectious episodes occurring during first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma-A nationwide cohort study. *Hematol Oncol*. 2020 Aug 1; 38(3): 318–25.
73. Go S Il, Park S, Kang MH, Kim HG, Kim HR, Lee GW. Clinical impact of prognostic nutritional index in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2019 Feb 4; 98(2): 401–11.
74. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 498–505.
75. Shehata AMF, Aldesoky AI, Gohar SF. Plasma fibrinogen level as possible prognostic biomarker in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2019 Jan 1; 24(1): 103–7.
76. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. 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*. 2010 Sep 9; 116(12): 2040.
77. Chen H, Zhong Q, Zhou Y, Qin Y, Yang J, Liu P, et al. Enhancement of the International prognostic index with β 2-microglobulin, platelet count and red blood cell distribution width: a new prognostic model for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *BMC Cancer*. 2022 Dec 1; 22(1): 1–14.
78. Bhatavdekar JM, Vora HH, Goyal A, Shah NG, Karelia NH, Trivedi SN. Significance of ferritin as a marker in head and neck malignancies. *Tumori*. 1987; 73(1): 59–63.
79. Kalousova M, Krechler T, Jáchymová M, Kuběna AA, Žák A, Zima T. Ferritin as an independent mortality predictor in patients with pancreas cancer. Results of a pilot study. *Tumor Biology*. 2012 Aug 10; 33(5): 1695–700.
80. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: Anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2013 Dec 1; 1836(2): 245–54.
81. Weinberg JB, Hibbs JB. Endocytosis of red blood cells or haemoglobin by activated macrophages inhibits their tumoricidal effect. *Nature* 1977 269:5625. 1977; 269(5625): 245–7.
82. Liu X, Liang Y, Shen Z, Wei L, Yang J, Piao Y, et al. A novel prognostic model based on ferritin and nomogram-revised risk index could better stratify patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2023 May 1; 12(9): 10660–71.
83. Lebon D, Vergez F, Bertoli S, Harrivel V, De Botton S, Micol JB, et al. Hyperferritinemia at diagnosis predicts relapse and overall survival in younger AML patients with intermediate-risk cytogenetics. *Leuk Res*. 2015 Aug 1; 39(8): 818–21.
84. Karakatsanis S, Panitsas F, Arapaki M, Galopoulos D, Asimakopoulos J V., Liaskas A, et al. Serum ferritin levels in previously untreated classical Hodgkin lymphoma: correlations and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(4): 799–812.

85. Wan M, Zhang W, Huang H, Fang X, Chen Y, Tian Y, et al. Development and validation of a novel prognostic nomogram for advanced diffuse large B cell lymphoma. *Clin Exp Med*. 2024 Dec 1; 24(1): 64.
86. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. 1990 Apr 1; 112(7): 499–504.
87. Vallet N, Ertault M, Delaye JB, Chalopin T, Villate A, Drieu La Rochelle L, et al. Hypercalcemia is associated with a poor prognosis in lymphoma a retrospective monocentric matched-control study and extensive review of published reported cases. *Ann Hematol* [. 2020 Feb 1; 99(2): 229–39.
88. Li ZM, Huang JJ, Xia Y, Sun J, Huang Y, Wang Y, et al. Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *PLoS One*. 2012 Jul 23; 7(7).
89. Porrata LF, Rsitow K, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, et al. Lymphopenia assessed during routine follow-up after immunochemotherapy (R-CHOP) is a risk factor for predicting relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2010; 24(7): 1343–9.
90. Wei X, Wei Y, Huang F, Jing H, Xie M, Hao X, et al. Lymphopenia predicts preclinical relapse in the routine follow-up of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015 May 1; 56(5): 1261–5.
91. Tadmor T, Fell R, Polliack A, Attias D. Absolute monocytosis at diagnosis correlates with survival in diffuse large B-cell lymphoma—possible link with monocytic myeloid-derived suppressor cells. *Hematol Oncol*. 2013 Jun 1; 31(2): 65–71.
92. Xia WK, Lin QF, Shen D, Liu ZL, Su J, Mao WD. Prognostic significance of lymphocyte-to-monocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *FEBS Open Bio*. 2016 Jun 1; 6(6): 558–65
93. Zhang SN, Li MJ, Yuan FF, Chen L, Mi RH, Wei XD, et al. Efficacy and prognosis of the dynamic monitoring lymphocyte to monocyte ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019 Oct 29; 99(40): 3139–44.
94. Beltran BE, Paredes S, Castro D, Cotrina E, Sotomayor EM, Castillo JJ. High Red Cell Distribution Width is an Adverse Predictive and Prognostic Factor in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Chemoimmunotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Sep 1; 19(9): e551–7.
95. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015 Apr 1; 52(2): 86–105.
96. Podhorecka M, Halicka D, Szymczyk A, Macheta A, Chocholska S, Hus M, et al. Assessment of red blood cell distribution width as a prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2016 May 31; 7(22): 32846–53.
97. Zhou S, Fang F, Chen H, Zhang W, Chen Y, Shi Y, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncotarget*. 2017 Jun 6; 8(25): 40724.

98. Kamandi N, Soleimanian A, Allahyari A, Kamandi M. Prognostic Role of Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023; 24(8): 2667–72.
99. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *The Lancet*. 2014 Aug 30; 384(9945): 755–65.
100. Carson KR, Bartlett NL, McDonald JR, Luo S, Zeringue A, Liu J, et al. Increased Body Mass Index Is Associated With Improved Survival in United States Veterans With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Sep 9; 30(26): 3217.
101. Weiss L, Melchardt T, Habringer S, Boekstegers A, Hufnagl C, Neureiter D, et al. Increased body mass index is associated with improved overall survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2014 Jan 1; 25(1): 171–6.
102. Hwang HS, Yoon DH, Suh C, Huh J. Body mass index as a prognostic factor in Asian patients treated with chemoimmunotherapy for diffuse large B cell lymphoma, not otherwise specified. *Ann Hematol*. 2015 Oct 8; 94(10): 1655–65.
103. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, Tamura M, Sawada T, Omuro Y, et al. Analysis of the prognostic value of BMI and the difference in its impact according to age and sex in DLBCL patients. *Hematol Oncol*. 2018 Feb 1; 36(1): 76–83.
104. Müller C, Murawski N, Wiesen MHJ, Held G, Poeschel V, Zeynalova S, et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood*. 2012 Apr 5; 119(14): 3276–84.
105. Stevenson JKR, Qiao Y, Chan KKW, Beca J, Isaranuwatthai W, Guo H, et al. Improved survival in overweight and obese patients with aggressive B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy for curative intent. *Leuk Lymphoma*. 2019 May 12; 60(6): 1399–408.
106. Qin L, Gao D, Wang Q, Zheng X, Wang J, Chen X, et al. ABO Blood Group and the Risk and Prognosis of Lymphoma. *J Inflamm Res*. 2023 Feb 22; 16: 769–78.
107. Sheng L, Sun X, Zhang L, Su D. ABO blood group and nasopharyngeal carcinoma risk in a population of Southeast China. *Int J Cancer*. 2013 Aug 15; 133(4): 893–7.
108. Joh HK, Cho E, Choueiri TK. ABO blood group and risk of renal cell cancer. *Cancer Epidemiol*. 2012 Dec; 36(6): 528–32.
109. Xie J, Qureshi AA, Li Y, Han J. ABO blood group and incidence of skin cancer. *PLoS One*. 2010; 5(8).
110. Gates MA, Wolpin BM, Cramer DW, Hankinson SE, Tworoger SS. ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2011 Jan 15; 128(2): 482–6.
111. Şahin D, Bascı S, Temizel Tasci A, Uncu Ulu B, Batgi H, Ahu Baysal N, et al. The relationship between blood groups and acute myeloid leukemia. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2020 Jun 18; 3(3): 221–4.
112. Göçer M, Kurtoğlu E. Effect of the ABO blood groups on the development, clinical features and survival of multiple myeloma. *Memo*. 2021 Sep 1; 14(3): 235–40.

113. Li YJ, Yi PY, Li JW, Liu XL, Tang T, Zhang PY, et al. Prognostic role of ABO blood type in patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type: a triple-center study. Chin J Cancer. 2017 Dec; 36(1): 62.
114. Ulu BU, Başcı S, Bakırtaş M, Yiğenoğlu TN, Batgi H, Yıldız J, et al. Could blood groups have prognostic significance on survival in patients with diffuse large B cell lymphoma? Leuk Res. 2022 Apr 1; 115: 106810.

