



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**LENFOMALARDA KEMİK İLİğİ CD4/CD8
POZİTİF HÜCRE ORANININ TEDAVİ YANITI VE
SAğKALIMA ETKİSİ**

Dr. Vahit Can ÇAVDAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**LENFOMALARDA KEMİK İLİğİ CD4/CD8
POZİTİF HÜCRE ORANININ TEDAVİ YANITI VE
SAğKALIMA ETKİSİ**

Dr. Vahit Can ÇAVDAR

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Osman YOKUş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022

ÖNSÖZ

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu tezin hazırlanmasında, çalışma süresince ve yazım aşamasında yapıcı bilimsel eleştirileri ve desteğiyle yanımda olan, uzmanlık eğitimi aldığım dört yıl boyunca engin tıbbi bilgi yetenek ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, hiçbir konuda desteğini ve emeğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.Esma Güldal ALTUNOĞLU, Doç.Dr.Osman YOKUŞ, Prof.Dr.Turgut KARABAĞ, Uzm.Dr.İstemi SERİN'e ;

Her türlü mesleki eğitim ve hayat tecrübesiyle bizlere bilgi ve deneyimlerini aktaran dahiliye klinik şefleri hocalarım sayın Doç.Dr.Emin PİŞKİNPASA, Doç.Dr.Fettah SAMETOĞLU, Doç Dr.Hayri POLAT, Doç.Dr.Türker EMRE, Doç.Dr.Hanife Usta ATMACA, Doç.Dr Feray AKBAŞ'a ;

Tezin veri toplama sürecinde ve dört yıllık asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç.Dr.Ahmet ÖZ, Doç.Dr.Burak AYÇA, Dr.Mesut AKÇAKAYA, Dr.Sibel GÜLÇİÇEK, Dr.Şennur KÖSE, Dr.Oytun TÜCCAR, Uzm.Dr.Tahir Alper CİNLİ, Uzm.Dr.Serhat KARDEŞLER, Uzm.Dr.Goncagül KARADAĞ, Uzm.Dr.Enes ÖZSOY, Dr. Yalçın GÖKMEN, Dr.Berfin ÖZÇELİK, Dr.Fatih Mehmet ŞAHBAZ, Dr.Fatih Eren YURDABAK, Dr.Yelda KOÇYİĞİT, Dr.Ali Cemal KALSEN, Dr.Muhammed BALTİK'a;

Her zaman her koşulda desteklerini hissettiğim evladı olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum sevgili annem Sebatiye Kahraman'a ,en büyük destekçim olan canım abim Yılmaz Bora ÇAVDAR 'a ve tıp fakültesini tercih etmemde ve hekim olmamda en büyük ilhamlarım olan eniştem Prof.Dr. Cemalettin Ertekin ve kuzenim Uzm.Dr.Sümeire Seda Ertekin 'e teşekkür ederim.

Dr.Vahit Can ÇAVDAR

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

KISALTMALAR

TABLO LİSTESİ

ŞEKİL LİSTESİ

ÖZET

ABSTRACT.....

GİRİŞ VE AMAÇ

GENEL BİLGİLER.....

GEREÇ VE YÖNTEM

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇLAR

KAYNAKLAR.....

ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

- HL:** Hodgkin lenfoma
- NHL:** Non-Hodgkin lenfoma
- WHO:** Dünya Sağlık Örgütü
- MMR:** Mediastinal kitle oranı - Mediastinel mass ratio
- MTO:** Mediastinel torasik oran
- DBBHL:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- SLL/KLL:** Kronik lenfositik lösemi/küçük (small) lenfositik lenfoma
- MZL:** Marjinal zone lenfoma
- FL:** Foliküler lenfoma
- MHL:** Mantle hücreli lenfoma
- PTCL-NOS:** Periferik T hücreli lenfoma, tanımlanmamış
- HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü
- NK:** Natural killer
- PET:** Pozitron emisyon tomografi
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- IWG:** International Working Group, Uluslararası Çalışma Grubu
- CR:** Complete response, tam yanıt
- PR:** Partial response, parsiyel yanıt
- SD:** Stabil disease, stabil hastalık
- PD:** Progressive disease, progresif hastalık
- 5-PS:** 5-Point Scale
- FDG:** Florodeoksiglukoz
- MHC:** Major histocompatibility complex
- TFT:** T hücre foliküler tip
- Treg:** Regülatör T hücresi
- MM:** Multipl miyelom
- MGUS:** Monoclonalgammopathyofundeterminedsignificance
- B-ALL:** B- akut lenfoblastik lösemi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. NHL Sınıflaması: Son durum

Tablo 2. Lugano Yanıt Kriterleri: NHL için kullanılan güncel kriterler

Tablo 3. Sosyo-Demografik Özellikler Klinik Bilgi ve Biyokimya Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 4. CD4/CD8 oranının ara değerlendirme ve tedavi sonu yanıtına olan etkisi (n=126)

Tablo 5. CD4/CD8 oranının tedavi yanıtı ayırt etmede tanısal doğruluğunun değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Grafik 1. Ara değerlendirmede yapılan analizler: Tedavi yanıtı CR olanlar ve diğerleri

Grafik 2.Ara değerlendirmede yapılan analizler: Tedavi yanıtı en az PR olanlar ve diğerleri

Grafik 3.Tedavi sonu değerlendirmede yapılan analizler: Tedavi yanıtı CR olanlar ve diğerleri

Grafik 4. Tedavi sonu değerlendirmede yapılan analizler: Tedavi yanıtı en az PR olanlar ve diğerleri

Grafik 5. Zamana Karşı genel sağkalım olasılıklarının (%) grafiği

Grafik 6.Zamana Karşı progresyonsuz sağkalım olasılıklarının (%) grafiği

ÖZET

Amaç: Hodgkin lenfoma (HL), B hücre kökenli bir lenfoid malignitedir. Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) ise, lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde olup heterojen bir grubu temsil etmektedir. T hücreleri ;CD4 pozitif yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri olarak iki ayrı alt grupta incelenebilir. Regülator T hücreleri (Treg), CD4 pozitif T hücrelerin küçük bir grubunu oluşturur. Treglerin tümör progresyonunu indüklediği ve antitümöral immun cevabı inhibe ettikleri gösterilmiştir. CD8+ T hücreleri, çeşitli sitokinler üretirken, ana aktiviteleri enfekte olmuş konakçı hücreleri ortadan kaldırmaktır. Çalışmamızda kemik iliği aspiratlarından elde edilen örneklerde, CD4/CD8 oranının yeni tanı lenfoma hastalarında tedavi yanıtı ve sağkalıma olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Ocak 2010 ile Ocak 2021 arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde tanı almış ve tanı anında kemik iliği aspirasyon ve/veya biopsisi ile akış sitometrik analiz yapılmış olan lenfoma tanılı vakalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş, cinsiyet, lenfoma alt tipi, tanı anındaki hastalık evresi, kemik iliği tutulumu, kemik iliği CD4 ve CD8 T lenfosit sayısı, ara değerlendirmeye göre tedavi yanıtı, tedavi sonu yanıtı, progrese olan hasta sayısı ve mortalite oranına göre gruplandı. Tedavi öncesi kemik iliği CD4/CD8 T lenfosit oranının tedavi yanıtına etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Toplamda 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $52,1 \pm 15,9$ olup yaşları 19 ile 98 arasında değişmekteydi. Hastaların 81 tanesi erkek 45 tanesi kadın olarak çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi başlangıç kemik iliği CD4/CD8 oranının ara değerlendirme üzerine etkisini göstermek amacıyla yapılan çalışmada, başlangıç kemik iliği CD4/CD8 T lenfosit oranının, ara değerlendirmede tam yanıtı olanlarda, ara değerlendirmede yanıtı ve parsiyel yanıtı olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Oranın tedavi sonu yanıtı üzerine etkisini göstermek amacıyla yapılan değerlendirmede ise, tedaviye yanıtı CR olanlarda, tedaviye yanıtı komplet remisyon olmayanlara göre ortalama CD4/CD8 oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,008$). CD4/CD8 oranının

tedavi sonu yanıtıslılığı açısından (CR dışında yanıtı olanlar) belirlenen $\leq 0,38$ cut-off için duyarlılığı %35,29, özgüllüğü %89,47 idi.Kısmi yanıtlılar ve tam yanıtlılar için belirlenen $\leq 0,87$ cut-off ile testin duyarlılığı %79,17, özgüllüğü %54,46 olarak hesaplandı. Aynı cut-off değerleri kullanıldığında tedavi başlangıcı kemik iliği CD4/CD8 T lenfosit oranının mortalite ve progresyonsuz sağ kalım üzerine istatistiki bir anlamlılığının olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Lenfomalarda kemik iliği CD4 ve CD8 T lenfosit oranının prognoza etkisi hakkında literatürde kısıtlı veriler olması nedeniyle çalışmamızın literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Yüksek CD4/8 kemik iliği T lenfosit oranının kemoterapi yanıtına istatistiki olarak anlamlı olarak katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, CD4/CD8 oranı, tedavi yanıtı, sağ kalım

ABSTRACT

Objective: Hodgkin lymphoma is a B-cell-derived lymphoid malignancy. Non-Hodgkin lymphoma represents a heterogeneous group. T cells can be divided into two subgroups as CD4+ T helper and cytotoxic T cells. Regulatory T cells (Tregs) make up a small group of CD4+ T cells. Tregs have been shown to induce tumor progression and inhibit the antitumoral immune response. While CD8+ T cells produce a variety of cytokines, their main activity is to eliminate infected host cells. In our study, we aimed to examine the effects of CD4/CD8 ratio on treatment response and survival in newly diagnosed lymphoma patients in samples obtained from bone marrow aspirates at the time of diagnosis.

Materials and methods: Patients diagnosed with lymphoma at Istanbul Training and Research Hospital, Hematology Clinic between January 2010 and January 2021 and whose flow cytometric analysis was performed by bone marrow aspiration at the time of diagnosis were included in this study.

Results: A total of 126 patients were included in the study. In the statistical analysis performed to show the effect of CD4/CD8 ratio on the interim response, it was observed that the ratio was significantly higher in those who had complete response in the interim evaluation compared to the other subgroup ($p < 0.05$). In the statistical analysis performed to show the effect of the ratio on the end-of-treatment response, it was found that the mean CD4/CD8 ratio was higher in patients with a complete response (CR) compared to those with a non-CR ($p = 0.008$). The sensitivity of the CD4/CD8 ratio was 35.29%, and the specificity was 89.47% for the cut-off of ≤ 0.38 in terms of end-of-treatment (response other than CR). The sensitivity of the ratio was calculated as 79.17% and the specificity as 54.46% for the cut-off of ≤ 0.87 in terms of end-of-treatment when grouped as partial responders and others. No significant results were obtained in the survival analysis.

Conclusion: Our study includes both HL and NHL patients, and contains important data for future literature, with the ratios studied from a difficult “hard-to-obtain” sample such as bone marrow. It has been demonstrated that a high CD4/8 ratio in the bone marrow contributes positively to the treatment response of lymphomas.

Keywords: Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, CD4/CD8 ratio, response, survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik iliği, sistemik anti-tümör yanıtı göstermesi açısından oldukça değerli bir mikroçevreyi içermektedir. Lenfoma tedavisi ve tedavi sürecinde etkili olabilecek ve prognostik önemi olabilecek parametrelerin incelenmesi güncel çalışma alanlarını oluşturmaktadır. Çalışmamıza lenfoma tanılı olguları dahil ederek hem tedavi yanıtları hem de sağ kalım analizleri ile sağ kalım verileri değerlendirildi. Amacımız tanı anı kemik iliği aspiratlarında CD4/CD8 oranının, lenfoma tedavisi alan hastalarımızın ara ve tedavi sonu değerlendirmeleri ile ilişkisini; ayrıca sağ kalıma etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Başlangıç CD4/8 oranı ile elde edilebilecek bir cut-off'un herhangi bir yanıt kriterine yol gösterici olup olmayacağı, ayrıca sağ kalım açısından da etkili olup olmayacağını incelemeyi planladık.

2.GENEL BİLGİ VE TANIMLAR

HODGKİN LENFOMADA (HL) GENELTANIMLAR

HL, B hücre kökenli bir lenfoid malignitedir. Özellikle 15-30 yaşları arasında görülmekte bu epidemiyolojik veriyi ise ikinci piki olan 55 yaş ve üzeri takip etmektedir [1, 2]. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, 2022 yılında yaklaşık 8540 kişi tanı almış ve 920 kişi hayatını kaybetmiştir [1, 2]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre iki temel alt tip mevcuttur: klasik HL ve noduler lenfosit predominant HL [3]. Batı popülasyonunda klasik HL hastaların %95'ini oluşturur [1].

Klasik HL 4 alt gruba ayrılmaktadır: Noduler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten fakir HL ve lenfositten zengin HL [1]. Reed Sternberg hücreleri temel patolojik özellik olarak görülse de noduler lenfosit predominant HL için tipik değildir.

HL için evreleme, Ann Arbor evreleme sistemine dayalıdır [1, 4]. Sistem her evreyi A ve B alt kategorilerine ayırır. “A” hiçbir sistemik semptom olmadığını gösterir; “B”, 38°C'nin üzerinde açıklanamayan ateşi, gece terlemesini veya son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla açıklanamayan kilo kaybı olan hastalara atanır [1, 4].

HL'li hastalar genellikle üç alt gruba ayrılır: erken evre olumlu- “favorable” (olumsuz faktörlerin olmadığı evre I-II); erken evre olumsuz- “unfavorable” (geniş mediastinal adenopati, birden fazla tutulmuş nodal bölge, B semptomları, ektranodal tutulum veya önemli ölçüde yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı ≥ 50 mm/sa gibi olumsuz faktörlerin herhangi biri ile evre I-II); ve ileri evre hastalık (evre III-IV) [1].

Erken evre HL hastalarında olumsuz bir prognostik faktör olan mediastinal kitle, en yaygın olarak mediastinal kitle oranı - mediastinel mass ratio (MMR) kullanılarak ölçülür. MMR, kitlenin maksimum genişliği ile maksimum intratorasik çapın oranıdır [1, 5]. MMR'si 0,33'ün üzerinde olan herhangi bir kitle, “bulky” hastalık olarak tanımlanır. Bir başka tanım da çapı 10 cm veya daha büyük olan herhangi tek lenf nodu veya lenf nodundan oluşan kitle-sel lezyondur. Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswolds modifikasyonuna göre, bulky hastalık, mediastinal kitlenin posteroanterior akciğer grafisinde maksimum genişliği ile, T5-T6'da torakal boşluğun iç transvers çapının oranı olan mediastinal torasik oran (MTO) olarak tanım-

lanır [6]. Bu bağlamda, MTO'su 0,35'in üzerinde olan herhangi bir kitle, bulky hastalık olarak tanımlanır.

Evre I-II hastalık için tanımlanan olumsuz faktörler arasında bulky mediastinal hastalık (sırasıyla MMR >0,33 ve MTO >0,35), 10 cm'den büyük bulky hastalık, B semptom varlığı, eritrosit sedimentasyon hızının 50 veya daha fazla olması ve üçten fazla lenf nodu bölgesi bulunur. . Buna karşılık, Alman grubu , ikiden fazla lenf nodu bölgesi olan hastaları olumsuz hastalığa sahip olarak tanımlamaktadır [1, 7, 8].

İleri evre klasik HL (evre III-IV) için ise yedi olumsuz prognostik faktör tanımlanmış olup bunlar; 45 yaş ve üzeri olma, erkek cinsiyet varlığı, evre IV hastalık, 4 g/dL'nin altında albümin seviyesi, 10,5 g/dL'nin altında hemoglobin seviyesi, lökositoz (beyaz kan hücresi >15000/mm³); ve lenfopeni (lenfosit sayısı lökositin <%8'i ve/veya lenfosit sayısı <600/mm³)'dir [9, 10].

NON-HODGKİN LENFOMADA (NHL) GENEL TANIMLAR

NHL, lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde olup heterojen bir grubu temsil etmektedir [11-13]. NHL, yeni tanı kanserlerin %4 ile %5'ini oluşturan, erkek ve kadınlar arasında yedinci sırada gelen kanser alt tipini oluşturur [11-13]. En sık görülen NHL alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) olup, bunu kronik lenfositik lösemi/küçük (small) lenfositik lenfoma (KLL/SLL), foliküler lenfoma (FL), marjinal zon lenfoma (MZL), mantle hücreli lenfoma (MHL) ve periferik T hücreli lenfoma, tanımlanmamış (PTCL-NOS) izlemektedir [11].

NHL insidansının artışı, özellikle 1970-1995 arasında izlenen artış insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ile ilişkilendirilmiş olup, medyan yaşı da son yirmi yılda artış göstermiştir [11]. 2001 Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) hematopoetik ve lenfoid neoplazma sınıflandırması, hematolojik malignitelerin sınıflandırılması konusunda ilk uluslararası fikir birliğini temsil etmekteydi. B, T ve natural killer (NK) hücreli NHL alt tipleri bu şekilde klasifiye edildi. Bu sınıflandırma ileriki yıllarda da güncellenerek geliştirilmiştir [11].

Tablo 1. NHL Sınıflaması: Son durum

B Hücreli NHL*	T / Natural Killer (NK) Hücreli NHL*
Kronik lenfositik lösemi / B- hücreli küçük lenfositik lenfoma (ek olarak monoklonal B lenfositozis)	T-hücreli prolenfositik lösemi
B-hücreli prolenfositik lösemi	T-hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Splenik marjinal zone lenfoma	Agresif NK-hücreli lösemi
Saçlı hücreli lösemi	Kronik lenfoproliferatif NK hücreli hastalıklar
Splenik B-hücreli lenfoma/lösemi	Sistemik EBV pozitif T-hücreli lenfoma, çocukluk çağı
Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B-hücreli lenfoma	T ve NK-hücreli kronik aktif EBV enfeksiyonu ilişkili lenfoproliferatif hastalık, sistemik form
Saçlı hücreli lösemi, variant	Erişkin T-hücreli lenfoma/lösemi (HTLV-1 ilişkili)
Lenfoplazmositer lenfoma	Ekstranodal NK/ T-hücreli lenfoma, nazal tip İntestinal traktın indolen T-hücreli lenfoproliferatif hastalıkları
Waldenström makroglobulinemi	Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
Ekstranodal marjinal zon lenfoma	Monomorfik epitelyotropik T-hücreli lenfoma
Nodal marjinal zon lenfoma	İntestinal traktın indolen T-hücreli lenfoproliferatif hastalıkları
Foliküler lenfoma İnsitu foliküler neoplazi Duedonal tip foliküler lenfoma Pediatrik tip foliküler lenfoma Büyük B hücreli lenfoma, IRF4 rearrangement ilişkili	Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
Primer kutanöz folikül merkez ilişkili lenfoma	Subkutanöz pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma
Mantle hücreli lenfoma	Meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma Germinal merkez B, Aktive B tipleri	Mikozis fungoides
T hücreden veya histiyositten zengin B hücreli lenfoma	Sezary sendromu
Merkezi sinir sistemi primer diffüz büyük B hücreli lenfoma	Primer kutanöz lenfoproliferatif hastalıklar Lenfomatoid papullosis Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma, leg tipi	Primer kutanöz gamma delta T-hücreli lenfoma
Ebstein Barr virus (EBV) ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma	Mikozis fungoides
EBV ilişkili mukokutanöz ülser	Sezary sendromu
Kronik inflamasyon ile ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma	Primer kutanöz lenfoproliferatif hastalıklar Lenfomatoid papullosis Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Lenfomatoid granulomatozis	Primer kutanöz gamma delta T-hücreli lenfoma
Mediastinal büyük B hücreli lenfoma	
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	
ALK + büyük B hücreli lenfoma	
Plazmablastik lenfoma	
Primer effüzyonel lenfoma	
Human herpes virüs 8 ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma	
Burkitt lenfoma	
11q ilişkili Burkitt- benzeri lenfoma	
MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 gen rearrangement ile birlikte yüksek grade B hücreli lenfoma	
Yüksek grade B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan	

Diffüz büyük B hücreli lenfoma ile klasik Hodgkin lenfoma arasında sınıflandırılmayan B hücreli lenfomalar	
--	--

***Swerdlow ve arkadaşlar, WHO 2017 güncellemesi [2]**

LENFOMALARDA YANIT DEĞERLENDİRME

Pozitron emisyon tomografi (PET), evreleme ve yanıt amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile kombine edilerek duyarlılık ve özgüllüğü artırılmıştır [13, 14]. Lenfoma yanıt kriterlerine ilişkin kılavuz ilkeler ilk olarak 1999 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) tarafından yayınlandı [15]. 2007 yılında immunohistokimya, akış sitometri ve PET sonuçlarını lenfoma yanıt tanımına dahil etmek üzere revize edilmiştir [16]. PET taramasının sonucuna göre tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR), stabil hastalık (SD) ve nüks veya progresif hastalık (PD) olarak güncellenmiştir.

2014 yılında, Lugano kriterleri olarak bilinen gözden geçirilmiş yanıt kriterleri, 5-Point Scale (PS)'ye göre PET/BT kullanılarak yanıt değerlendirmesi için ortaya konulmuştur [14, 17]. 5-PS, florodeoksiglukoz (FDG) uptakein görsel değerlendirmesine dayanmaktadır. Aşağıdaki tablo 5-PS'yi açıklamakta, yanıt açısından yol göstermektedir.

PET/BT 5-PS Ölçeği

1 Tutulum yok

2 Tutulum $\leq$ mediasten

3 Tutulum $>$ mediasten ancak $\leq$ karaciğer

4 Orta derecede tutulum $>$ karaciğer

5 Karaciğerden ve/veya yeni lezyonlardan belirgin şekilde daha yüksek tutulum

X Lenfoma ile ilgili olması muhtemel olmayan yeni tutulum alanları

Tablo 2. Lugano Yanıt Kriterleri: NHL için kullanılan güncel kriterler

Yanıt	Tutulu Alan	PET/BT (Metabolik yanıt)	BT (Radyolojik yanıt)
Tam yanıt (CR)	Lenf nodları ve ekstralenfatik tutulum alanları	1, 2, 3 skorları (5- PS'de rezidüel kitle varlığından bağımsız)	Aşağıdakilerin hepsi: Hedef lenf nodu veya kitlelerin transvers ölçüm ile en büyük uzunlukta ≤1.5 cm olması Ekstralenfatik tutulum olmaması
	Ölçülmeyen lezyon		Yok
	Organ boyut artışı		Normale gerileme
	Yeni lezyon		Yok
	Kemik iliği	Tutulum yok	Morfolojik olarak tutulum yok, eğer şüpheli ise immunhistokimyasa l ve akış sitometrik olarak tutulum yok
Kısmi yanıt (PR)	Lenf nodları ve ekstralenfatik tutulum alanları	Bazal tutulumu göre azalmış tutulum ile birlikte 4 veya 5 Yeni veya progresif lezyon yok Bu durum ara değerlendirmede yanıtlı, tedavi sonunda ise rezidüel hastalığa işaret etmektedir.	Aşağıdakilerin hepsi: ≥%50 azalış (ölçülebilir altı lezyon veya lenf noduna kadar)
	Ölçülmeyen lezyon		Yok veya artış yok
	Organ boyut artışı		Dalak uzun aksında ≥%50 azalmalı

	Yeni lezyon	Yok	Yok
	Kemik iliği	Bazale göre azalmış ancak; normal kemik iliği alanına göre artmış tutulum varlığı, eğer fokal değişiklikler söz konusu ise biyopsi veya ara değerlendirme görüntüleme ile irdelenmelidir.	
Yanıt yok veya stabil hastalık (SD)	Lenf nodları ve ektralenfatik tutulum alanları	Bazal tutulumla değişmemiş tutulum ile birlikte 4 veya 5 Yeni veya progresif lezyon yok	<%50 azalış (ölçülebilir altı lezyon veya lenf noduna kadar) Progresif hastalık olmamalı
	Ölçülmeyen lezyon		Progresyon ile uyumlu artış yok
	Organ boyut artışı		Progresyon ile uyumlu artış yok
	Yeni lezyon	Yok	Yok
	Kemik iliği	Bazale göre değişim yok	

Progresif hastalık (PD)	Lenf nodları ve ektralenfatik tutulum alanları	Bazale göre artış ile birlikte 4 veya 5 PS skoru Yeni FDG-avid lenfoma tutulumu (ara değerlendirme veya tedavi sonu değerlendirme)	En azından aşağıdakilerden birinin varlığı: En geniş yerinde >1.5 cm üzerinde olan ve $\geq$%50 artış gösteren lenf nodu veya kitlesel lezyon varlığı En geniş transvers ölçüm veya bu ölçüme dik olarak en kısa alınabilen ölçümden: $\leq$2 cm'lik lezyonlar için 0.5 cm'den; >2 cm'lik lezyonlar için ise 1.0 cm'den fazla artış Splenomegali durumunda, dalak uzunluğu, başlangıç değerinin ötesinde, önceki artışın >%50'si kadar artmalıdır; Önceden splenomegali yoksa, başlangıçtan en az 2 cm artmalı veya Yeni veya tekrarlayan splenomegali
	Ölçülmeyen lezyon	Yok	Yeni lezyon veya eski lezyonlarda belirgin artış

	Yeni lezyon	Başka bir etyolojiden ziyade lenfoma ile uyumlu yeni FDG tutulumlu odaklar (örneğin, enfeksiyon, inflammasyon)	Daha önce gerilemiş lezyonların yeniden büyümesi, Herhangi bir ekseninde >1,5 cm yeni bir lenf nodu varlığı, Herhangi bir ekseninde >1.0 cm'lik yeni bir ektranodal alan varlığı (eğer <1 cm ise herhangi bir eksen, varlığı kesin olmalı ve lenfomaya atfedilebilir olmalı) Kesin olarak lenfomaya atfedilebilen herhangi bir boyutta değerlendirilebilir hastalık varlığı
	Kemik iliği	Yeni veya tekrar eden FDG tutulumu	Yeni veya rekürren tutulum

T HÜCRE İMMUNOLOJİSİ

T hücreleri CD4 pozitif yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri olarak iki ayrı alt grupta incelenebilir. CD4+ T hücreleri major histocompatibility complex (MHC)II molekülleri tarafından sunulan antijenik epitoplara tanır. Antijenik uyarı ile birlikte farklılaşır [18].

Yardımcı T hücre tip 1 (TH1), IL-12 ile farklılaşan efektör CD4+ T hücreleridir. TH1 hücreleri, patojenlerin hücre içi öldürülmesini teşvik etmek, makrofajları aktive etmek için üretilen temel sitokin olan interferon-gama sitokinini üretir. Yardımcı T hücre tip 2 (TH2) hücreleri ise , IL-4 varlığında farklılaşan ve çok miktarda IL-4, IL-5 ve IL-13 üreten efektör

CD4 T hücreleridir. TH2 hücreleri, helmintleri ve parazitleri hedef almak için antikor üretimini, özellikle IgE salınımını indüklemeye yardımcı olurlar. Diğer CD4+ hücreleri oluşturan yardımcı T hücre tip 17 (TH17) hücreleri ise, TGF-21 ve IL-6 altında farklılaşır ve yüksek düzeyde IL-17 üreterek nötrofilik yanıtı arttırmaları [18, 19].

CD4+ T hücrelerinin ana işlevlerinden biri, B hücrelerini aktive etmek ve antikor üretimini indüklemeye yardımcı olmaktır. Lenfoid foliküllerdeki bu süreçten sorumlu ana efektör CD4+ T hücresinin, yardımcı T hücre foliküler tip (TFT) olduğu varsayılmaktadır. TFT hücresi, IL-6'nın varlığında farklılaşır ve çok çeşitli sitokinler salgılayabilir, böylece hem TH1 hem de TH2'nin immün tepkileriyle bağlantılı antikorların üretiminin indüklenmesini sağlar [18, 19].

Regülatör T hücreleri (Treg), CD4 pozitif T hücrelerin küçük bir grubunu oluşturur ve serbest dolaşımdaki lenfositlerin %1-4'ünü teşkil eder [18]. Özellikle artmış immün aktivitenin kontrol altına alınması ve baskılanmasında rol oynamaktadır ve immün toleransa katkı sağlamaktadır [20]. Yüzeylerinde interlökin 2 (IL-2) reseptörü taşıdıkları gösterilmiş olan Tregler, CD25 ve FOXP3 pozitifliği ile de tanımlanırlar [20, 21].

Kanser patogenezi olan etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda Treglerin tümör progresyonunu indüklediği ve antitümöral immün cevabı inhibe ettikleri gösterilmiştir [22, 23]. Kanserli bireylerde artış gösteren Treglerin kanserli bireylerin sağkalımını da olumsuz etkilediği gösterilmiştir [23-27].

CD8+ T hücreleri, MHC sınıf I molekülleri üzerinde sunulan antijeni tanır ve aktive edildiğinde sitotoksik CD8+ T hücreleri haline gelir. CD8+ T hücreleri, çeşitli sitokinler üretirken, ana aktiviteleri enfekte olmuş konakçı hücreleri ortadan kaldırmaktır. CD8+ T hücrelerinin aktivasyonu için aracı uyarılar gerekmektedir. Bu, CD4+ T hücrelerinin yardımı ile veya olmadan meydana gelebilir [18-21].

Aktive edilmiş CD8+ T hücresi, apoptoz yoluyla hedef hücreleri öldürür. Ana yöntem sitotoksik granüllerin salınmasıdır. T hücre reseptörlerinin MHC sınıf I'e bağlanması, sitozol içinde depolanan perforin ve granzimlerin sentezini tetikler. Granüller, temas noktasında serbest bırakılır ve hücre ölümünü indükler. Perforin, hedef zarlar üzerinde birleşerek granzimlerin hedef hücreye iletilmesine izin verir. Granzimler, kaspazları aktive ederek hücre ölümüne yol açan bir grup serin proteazı oluşturmaktadır [18-21].

CD8+ T hücreleri, lenfositler ve enfekte hedef hücreler üzerinde eksprese edilen Fas ve Fas ligandının ligasyonu yoluyla apoptozu indükleyebilir. Aktive edilmiş CD8+ T hücreleri ayrıca, interferon-gama, tümör nekrozis faktör-alfa ve lenfotoksin-alfa dahil olmak üzere konak savunmasına katkıda bulunan birden fazla sitokin üretir. Interferon-gama MHC sınıf I ekspresyonunu arttırırken viral replikasyonu inhibe ederek, enfekte olmuş bir hücrenin tanınma şansını arttırır [18-21].

Tüm bu immunogenetik bilgiler ışığında CD4+ T lenfositlerin CD8+ sitotoksik T lenfositleri indükleyerek anti-kanser etki gösterebileceği düşünülse de, özellikle artan CD4+ T hücre oranının kanser patogenezinde olumsuz rol oynadığı ve tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir.

KEMİK İLİĞİ MİKROÇEVRESİNDE “LENFOSİTLER”

Kemik iliği uzun kemiklerin merkezi ve yassı kemiklerde bulunan yağlı adacıklarla birlikte hematopoetik hücre adacıklarından oluşmaktadır [28]. Sağlıklı kişilerde kemik iliğinin çekirdekli hücrelerinin sadece %3-8 arası T hücreleri temsil eder ve periferik kan ile karşılaştırıldığında ise daha düşük bir CD4/CD8 oranı söz konusudur [29, 30].

Kemik iliği primer bir lenfoid organ olarak tanımlanmıştır [28-30], T hücreleri ise sekonder lenfoid organlarda uyarılarak farklılaşırlar ve klonal genişleme göstererek hem efektör hem de hafıza hücrelerini oluştururlar [28-30]. Kemik iliği hafıza hücreleri açısından da önemli bir rezervuar görevi görmektedir [31-33].

Literatür verileri kemik iliği mikroçevresinin periferik kana göre lenfositler açısından daha naif ve daha spesifik olduğundan bahsetmektedir. Çeşitli kanserlerde kemik iliğinin anti-tümör reaktivitesi olan bellek T hücreleri içerdiği gösterilmiştir [34-36]. Bu nedenle, kemik iliğindeki “malign olmayan” lenfositler, bir anti-tümör konak immün yanıtı oluşturma girişimini yansıtır olabilir. Alternatif olarak veya ek olarak, immünomodülatör özelliklere sahip kemik iliği lenfositleri, tümör hücrelerinin lokal immün kaçışına katkıda bulunabilir ve böylece klonun görünüşte genişlemesini teşvik edebilir [37-41].

Tartışmada daha ayrıntılı olarak yer verilecek olan CD4/CD8 oranının hematolojik malignitelerdeki rolü ile ilgili veriler, solid malignitelerden oldukça farklıdır. Bu nedenle ileri

ve yeni prospektif çalışmalar oldukça naif bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Biz bu çalışmamızda kemik iliği aspiratlarından elde edilen örneklerde CD4/CD8 oranının yeni tanı lenfoma hastalarında tedavi yanıtı ve sağkalıma olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak 2010 ile Ocak 2021 arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde tanı almış ve tanı anında kemik iliği aspirasyon ve/veya biopsisi ile akış sitometrik analiz yapılmış olan lenfoma tanılı vakalar dahil edildi. Hastaların tanı anı yaş, cinsiyet gibi demografik verilerinin yanında, lenfoma alt tipleri, tanı anı evreleri, kemik iliği patolojik değerlendirmesi esas alınarak ortaya konulmuş tutulum durumları, başlangıç laboratuvar parametreleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, hemogloblin, platelet) ve tedavi yanıtları kaydedildi. Tedavi yanıtı iki ayrı başlık altında toplandı: Ara değerlendirme yanıtı ve tedavi sonu değerlendirme yanıtı. Tedavi yanıt değerlendirilmesinde Lugano kriterleri esas alınmıştır [1].

Kemik iliği CD4/8 oranını etkileyeceği ön görülerek kemik iliği tutulumu olan T hücreli lenfoma tanılı hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Bunun dışında tanı anı değerlendirmesi olmayan, kemik iliği örnekleme yapılmayan, takibi ve tedavisi kliniğimizde sürdürülmemiş olan, tedavi yanıtı herhangi bir sebeple değerlendirilememiş olan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

CD4/8 ORANININ BELİRLENMESİ

Laboratuvar Analizi:

Tam kan sayımı için hastalardan EDTA'lı tüpe kan alındı. Numuneler 2 saat içinde, XN 9000 (Sysmex, Kobe, Japan) cihazında çalışıldı. Flowsitometrik analiz, 3 lazerli, 10 renkli FACSLytic flowsitometri analizöründe (BD Biosciences, San Jose, USA) yapıldı. Örnekler çalışılmadan önce kalibrasyon kontrolü, kompanzasyon ayarı yapıldı. Standardize edilmiş boncuklar geçirilerek sistemin performansı kontrol edildi. EDTA'lı tüplere alınan örnekler oda ısısında bekletildi, 24 saat içinde çalışıldı. Kullandığımız antikörlerin florokromları ve klonları sırasıyla CD4 V450 (SK3 klonu), CD8 FITC (SK1 klonu). Analiz için BD FACSSUITE Software programı kullanıldı.

ETİK KURUL ONAYI VE ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışma için 13.11.2020 nolu 2573 tarihli etik kurul onayı alınmıştır, herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemektedir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin çözümlenmesinde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, özelliklerin minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Bağımsız iki grup ortalamaları karşılaştırmada Student's t test istatistiği kullanılmıştır. Tedaviye yanıtı öngörmede ölçümlerde cut-off belirlemek için ; ROC (Area Under the Curve) Analiz ile belirlenmiştir, anlamlılık ise sensitivity, specificity, pozitif olabilirlik oranı, negatif olabilirlik oranı istatistikleri ile Saptanmıştır. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) için ayırma yeteneği için karar verme, 0.90-1 Mükemmel, 0.80-0.90 İyi, 0.70-0.80 Orta, 0.60-0.70 Zayıf ve 0.50-0.60 Başarısız olarak yapılmıştır . Total Sağ-kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edildi. CD4/CD8 grubuna 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 www.e-picos.com New York yazılımı ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 126 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $52,1 \pm 15,9$ olup yaşları 19 ile 98 arasında değişmekteydi. Hastaların %79,4'ü B hücreli lenfoma (n=100), %8,7'si T hücreli lenfoma (n=11) ve %11,9'u ise HL tanılı idi. Tanı anı evre 4 hastalığa sahip hasta sayısı 56 (%44,49) idi. Kemik iliği tutulumu olan hasta sayısı 47 (%37,3) idi (**Tablo 1.**).

Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde, tedavi sonrası progresyon gösteren hasta sayısı 32 idi (%25,4). Ara değerlendirmede tam yanıtı olan hasta sayısı 47 (%37,7), en az kısmi yanıtı (parsiyel remisyon=PR+komplet remisyon=CR) olan hasta sayısı 104 (%82,5), tedavi sonu tam yanıtı olan hasta sayısının 57 (%45,2), en az kısmi yanıtı olan hasta sayısının ise 102 (%81) olduğu görüldü (**Tablo 3.**).

Hastaların kemik iliği aspirasyonundan yapılan akış sitometrik analizde CD4/CD8 ortalama değeri $1,08 \pm 1,01$ iken $0,11-5,1$ arasında değişmekteydi.

Tablo 3. Sosyo-Demografik Özellikler Klinik Bilgi ve Biyokimya Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Özellikler		$\bar{x} \pm SD$	Min-Max
Yaş		$52,1 \pm 15,9$	19-88
		n	%
Cinsiyet	Kadın	45	35,7
	Erkek	81	64,3
Lenfoma Tipi	HL	15	11,9
	Bcell	100	79,4
	Tcell	11	8,7
TANI EVRE	1	12	9,5
	2	19	15,1
	3	39	31
	4	56	44,4

Kemik İliği Tutulumu	Yok	79	62,7
	Var	47	37,3
Progresyon	Yok	94	74,6
	Var	32	25,4
Ara Değerlendirmeye Göre Tedaviye Yanıt	CR	47	37,7
	Diğer	79	62,7
Ara Değerlendirmeye Göre Tedaviye Yanıt	CR+PR	104	82,5
	Diğer	22	17,5
Tedavi Sonu Tedaviye Yanıt	CR	57	45,2
	Diğer	69	54,8
Tedavi Sonu Tedaviye Yanıt	CR+PR	102	81
	Diğer	24	19
Mortalite	Alive	93	73,8
	Exitus	33	26,2
CD4/CD8		1,08±1,01	0,11-5,1
Lökosit		11980,41±20812,58	1022-162320
Nötrofil		5654,05±3958,74	860-25100
Lenfosit		5180,79±19964,35	50-153160
Hemoglobin		11,12±2,36	6-17
Trombosit		276460,32±193363,6	6000-1540000

CD4/8 ORANININ TEDAVİ YANITINA ETKİSİ

CD4/CD8 oranının ara değerlendirme üzerine etkisini göstermek amacıyla yapılan istatistiki analizde, ara değerlendirmede CR yanıtı olanlarda, diğer gruba göre oranın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Ara değerlendirmede yanıtı CR olanlarda ortalama oran $1,48\pm1,16$ iken, diğer grupta ise $0,85\pm0,67$ idi. Ara değerlendirme yanıtının CR+PR olarak alındığı istatistiki değerlendirmede ise anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p=0,17$) (**Tablo 4.**).

Oranın tedavi sonu değerlendirme üzerine etkisini göstermek amacıyla yapılan istatistiki değerlendirmede ise, tedaviye yanıt CR olanlarda oran $1,36\pm1,02$ iken, diğer grupta $0,86\pm0,71$ idi. Bu durumda, tedaviye yanıtı CR olanlarda olmayanlara göre ortalama CD4/CD8 oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,008$). Tedaviye yanıt CR+PR olanlarda

1,19±1,01 iken, diğer grupta ise 0,65±0,38 idi. Tedavi yanıtı en az PR olanların da, olmayanlara göre ortalama CD4/CD8 oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (**Tablo 4.**).

Tablo 4. CD4/CD8 oranının ara değerlendirme ve tedavi sonu yanıtına olan etkisi (n=126)

CD4/CD8		$\bar{x}\pm SD$	p value
Ara Değerlendirmeye Göre Tedaviye	CR	1,48±1,16	0,003
	Diğer	0,85±0,67	
Ara Değerlendirmeye Göre Tedaviye	CR+PR	1,15±1,01	0,17
	Diğer	0,82±0,73	
Tedavi Sonu Tedaviye Yanıt	CR	1,36±1,02	0,008
	Diğer	0,86±0,71	
Tedavi Sonu Tedaviye Yanıt	CR+PR	1,19±1,01	<0,001
	Diğer	0,65±0,38	

($p<0,05$ anlamlılık) Student's t test,

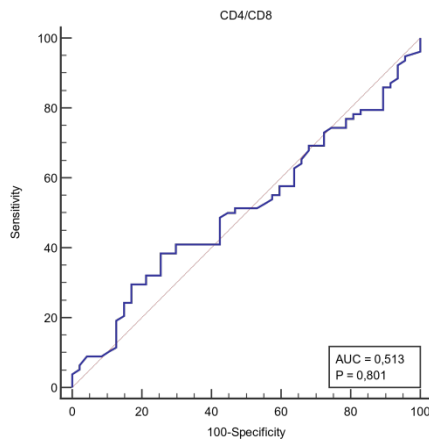
Yapılan istatistiki analizde, CD4/CD8 oranı için oluşturulan cut-off değerlerinin ara değerlendirme açısından anlamlı sonuç ortaya koymadığı görüldü. Tedavi yanıtı CR ve en azından PR olan gruplar yapılan her iki istatistiki analizde de anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p>0,05$) (**Tablo 5., Grafik 1 ve 2.**).

Tedavi sonu yanıt açısından yapılan istatistiki analizde ise sonuçların anlamlı olduğu görülmekteydi. CD4/CD8 oranının tedavi sonu yanıtı açısından (CR dışında yanıtı olanlar) (risk) belirlenen $\leq 0,38$ cut-off ile duyarlılığı %35,29, özgüllüğü %89,47 idi, orta-düşük tanı gücü seviyesinde (eğrinin altındaki alan) (AUC) 0,65 (%95 CI: 0,56-0,73, $p<0,05$), pozitif öngörücü değeri %80 ve negatif öngörücü değeri %53,7 olarak sonuçlandı. En az kısmi yanıtlılar ve diğerleri (risk) için belirlenen $\leq 0,87$ cut-off ile testin anlamlı cut-off için duyarlılığı %79,17, özgüllüğü %54,46, orta-düşük tanı gücü seviyesinde (AUC) 0,68 (%95 CI: 0,59-0,76, $p<0,05$) idi, pozitif öngörücü değeri %29,2 ve negatif öngörücü değeri %91,7 olarak hesaplandı (**Tablo 5., Grafik 3 ve 4.**).

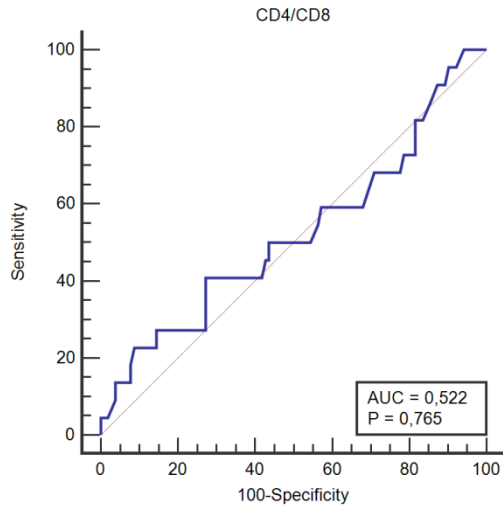
Tablo 5. CD4/CD8 oranının tedavi yanıtı ayırt etmede tanısal doğruluğunun değerlendirilmesi

	AUC	Cut-off	Duyarlılık %	Özgüllük	AUC 95% CI	P	PÖD %	NÖD%
Tedavi Arası								
Tedaviye Yanıt Yok :78 Tedaviye Yanıt Var (CR) :47	0,51	≤0,52	38,46	74,47	0,42-0,61	0,81	71,4	42,2
Tedaviye Yanıt Yok :22 Tedaviye Yanıt Var (CR+PR) :103	0,52	>2,03	22,73	91,26	0,43-0,61	0,76	35,7	84,7
Tedavi Sonu								
Tedaviye Yanıt Yok :68 Tedaviye Yanıt Var (CR) :57	0,65	≤0,38	35,29	89,47	0,56-0,73	0,002	80	53,7
Tedaviye Yanıt Yok :24 Tedaviye Yanıt Var (CR+PR) :101	0,68	≤0,87	79,17	54,46	0,59-0,76	0,004	29,2	91,7

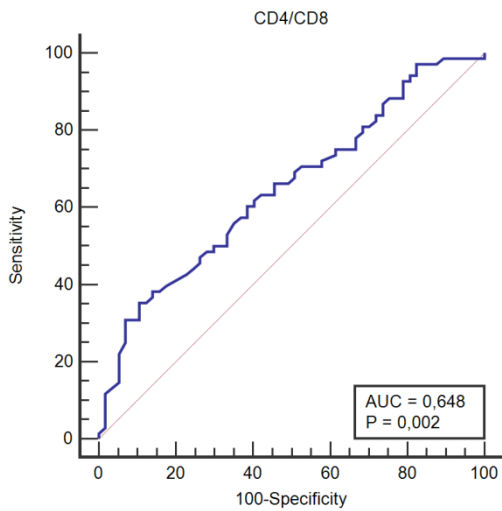
Grafik 1. Ara değerlendirmede yapılan analizler: Tedavi yanıtı CR olanlar ve diğerleri



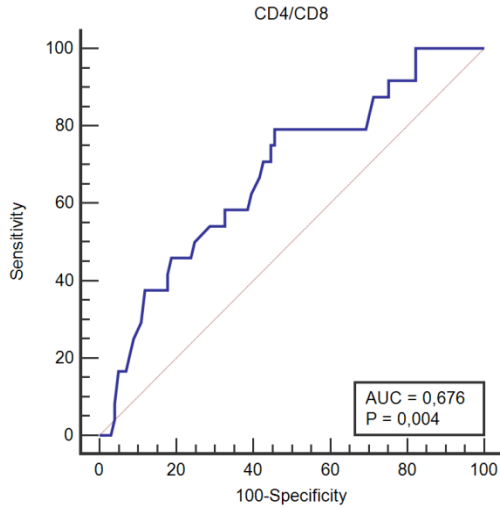
Grafik 2. Ara değerlendirmede yapılan analizler: Tedavi yanıtı en az PR olanlar ve diğerleri



Grafik 3. Tedavi sonu değerlendirmede yapılan analizler: Tedavi yanıtı CR olanlar ve diğerleri



Grafik 4. Tedavi sonu değerlendirmede yapılan analizler: Tedavi yanıtı en az PR olanlar ve diğerleri



CD4/8 ORANININ SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

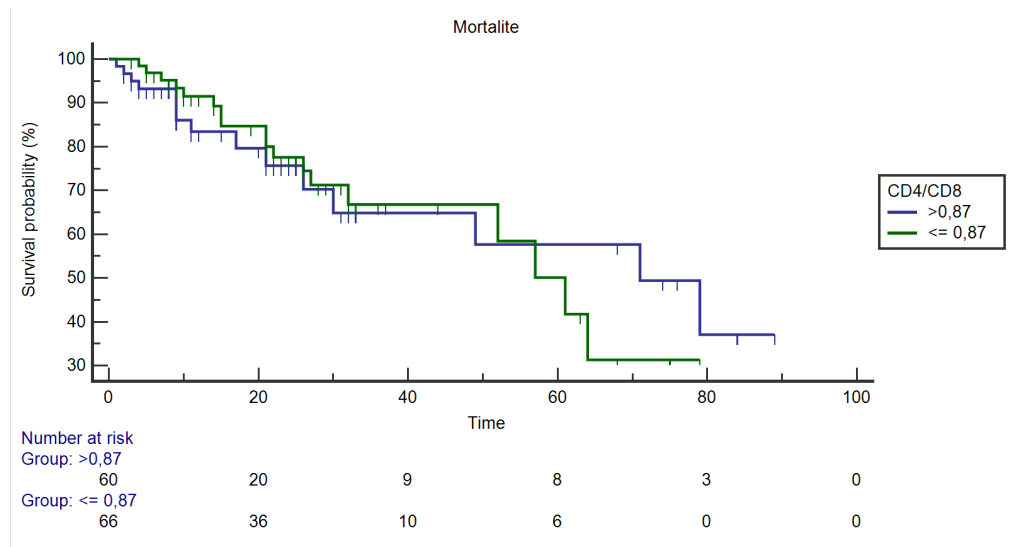
Toplamda; 0-90. Ay zaman aralığında ex olan hasta sayısı 33 (% 26,9) olduğu görüldü. CD4/CD8 $\leq 0,87$ olanlarda ex olan hasta sayısı 18 (%27,7) iken, non-ex sayısının 48 (%72,73) olduğu görülmektedir. Genel sağkalım açısından, sağkalım eğrilerinin önemli ölçüde farklılaşmadığı veya CD4/CD8 değişkeninin ex olma süresi üzerinde istatistiki anlamlı etkisi olmadığı ortaya konuldu ($p>0,05$). CD4/CD8 oranı $\leq 0,87$ olanlarda 0,87 üstünde olanlara göre 1,001(0,49-2,03) kat daha fazla ölüm riski varlığı istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0,05$) (Tablo 4 ve Grafik 5).

Toplamda; 0-90. ay zaman aralığında progrese olan hasta sayısı 32 (%25,4) iken non-progrese sayısının da 94 (%74,6) olduğu görüldü. CD4/CD8 oranı $\leq 0,87$ olanlarda progrese olan hasta sayısı 22 (%33,3) iken, non-progrese sayısının ise 44 (%66,7) olduğu görüldü. CD4/CD8 oranı $>0,87$ olanlarda ise progrese olan hasta sayısı 10 (%16,67) iken, non-progrese sayısı 50 (%83,33) idi. Yapılan istatistiki analizde CD4/CD8 oranının progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü ($p>0,05$). CD4/CD8 oranı $\leq 0,87$ olanlarda, 0,87 üstünde olanlara göre, 1,81(0,89-3,68) kat daha fazla progresyon riski varlığı ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4. ve Grafik 6.).

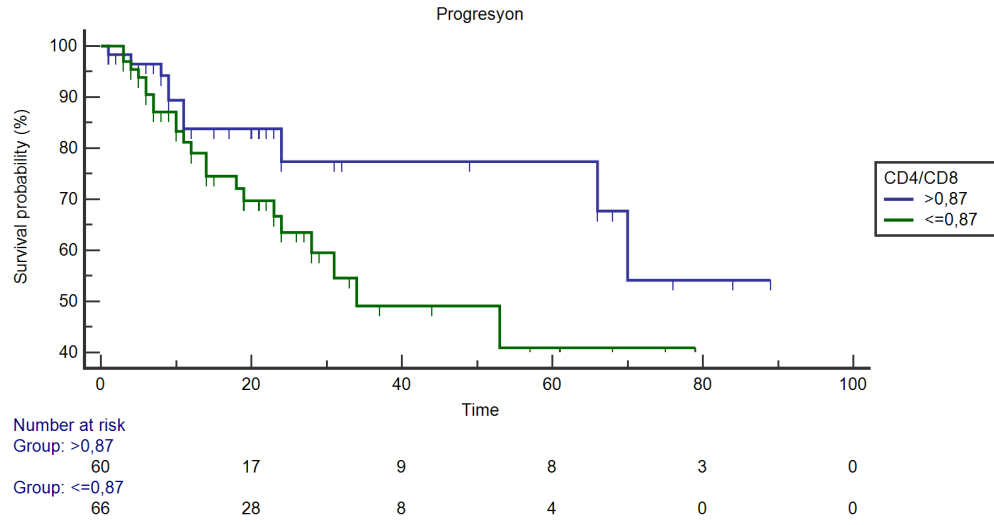
Tablo 4. Sağkalım analizleri: Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım

CD4/CD8	Exitus n(%)	Non-exitus n(%)	Median Yaşam (% 95 CI)	Hazard Ratio (% 95 CI)	Log Rank p değeri
≤0,87 (n=66)	18(27,27)	48(72,73)	61(32-64)	1,001(0,49-2,03)	0,98
>0,87 (n=60)	15(25)	45(75)	71(30-79)		
Toplam	33(26,19)	93(73,81)	64(49-79)		
	Progrese n(%)	Non- Progrese n(%)	Median Yaşam (% 95 CI)	Hazard Ratio (% 95 CI)	Log Rank p değeri
≤0,87 (n=66)	22(33,3)	44(66,7)	34(24-53)	1,81(0,89-3,68)	0,09
>0,87 (n=60)	10(16,67)	50(83,33)	66(54-78)		
Toplam	32(25,4)	94(74,6)	70(31-70)		

Grafik 5. Zamana Karşı genel sağkalım olasılıklarının (%) grafiği



Grafik 6. Zamana Karşı progresyonsuz sağkalım olasılıklarının (%) grafiği



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, tedavi öncesi başlangıç kemik iliği CD4/CD8 T lenfosit oranının ara değerlendirme üzerine etkisini göstermek amacıyla yapılan analizde, ara değerlendirmede CR yanıtı olanlarda, diğer gruba göre oranın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü; bu durumda, tedaviye yanıtı CR olanlarda olmayanlara göre ortalama CD4/CD8 oranının daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonu değerlendirmede hem sadece CR, hem de yanıtı en az PR olanların olmayanlara göre ortalama CD4/CD8 oranının daha yüksek olduğu görüldü. Tedavi sonu yanıt açısından yapılan istatistiki analizde ise CD4/CD8 oranının tedavi sonu yanıtsızlığı açısından (CR dışında yanıtı olanlar) (risk) belirlenen $\leq 0,38$ cut-off ile duyarlılığı %35,29, özgüllüğü %89,47 idi; en az kısmi yanıtlılar ve diğerleri (risk) için belirlenen $\leq 0,87$ cut-off ile testin anlamlı cut-off için duyarlılığı %79,17, özgüllüğü %54,46 bulundu.

Lenfoma ve CD4/8 T lenfosit oranının değerlendirildiği literatür verisi oldukça kısıtlı olmakla birlikte, farklı hematolojik malignitelerde oranın rolü değerlendirilmiş ve analizler ortaya konulmuştur. Genel olarak CD4 ve içerisinde bulunan “Treg” grubunun artışı immun-supresif etki ile malignite tedavisinde olumsuz etkili görülmekle birlikte, çalışmamızda ise oranın artışının lenfoma tedavisinde tam yanıt ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçlarımız oran üzerinden değerlendirildiğinde literatürden farklı gibi görünse de, aslında literatür verisi ile paralellik göstermektedir [42-47].

Özellikle kemik iliği aspirasyon materyallerinde CD4/8 ve diğer T hücre dağılımlarının incelendiği çalışmalar oldukça azdır. Bunlardan biri olan Braga ve arkadaşlarının çalışmasında [42], tüm Treg grubu kemik iliği aspiratlarında değerlendirilmiş, çalışmaya toplam 46 multipl miyelom (MM), 4 nedeni belirsiz monoklonal gammopati (monoclonalgammopathy of undetermined significance- MGUS) ve soliter plazmositom tanılı hasta dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde FOXP3 grubunun MM tanılı hastalarda 30 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçtan yola çıkılarak ortaya çıkan immun disregülasyonun MM patogenezinde rol oynayabileceği söylenmektedir.

Lenfoma ilişkili çalışmalar değerlendirildiğinde de benzer sonuçların elde edildiği gözlenmektedir. Lenf nodu örneklemelerinden elde edilen materyallerde FOXP3 hücre oranının incelendiği bir çalışmada [43], FOXP3 hücre sayısının artışının FL ve DBBHL’da prog-

resyonsuz sağkalım ile doğru, HL ve germinal-merkez DBBHL'de de genel sağkalım ile doğru orantılı olduğu, ancak non-germinal DBBHL alt tipinde ise negatif prognostik effekt ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bir diğer çalışmada da DBBHL tanılı hastalarda, yine lenf nodu biopsi örneklerinde CD4 ve CD25 pozitif hücre oranı incelenmiş, CD4 ve CD25 pozitif hücre sayısının artışı kötü sağkalım ve IPI skoru ile ilişkili bulunmuştur [44]. Relaps/refrakter HL tanılı hastalarda benzer şekilde lenf nodundan yapılan bir diğer çalışmada ise düşük Treg oranı kötü genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir [45]. Bütün bu çalışmaların tutulum olan lenf nodlarından yapıldığı ve tümörlü dokuyu yansıttığı görülmekte olup, muhtemel patogeneze farklılığı nedeniyle de farklı sonuçların elde edildiği düşünülebilir; ancak sistemik yanıt yansıtabilecek kemik iliği aspiratlarından değerlendirme daha farklı sonuçları ortaya koyacaktır, ki çalışmamızda da oldukça farklı sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda, sağkalım açısından anlamlı sonuç elde edilemedi; ancak oranın hem ara değerlendirme hem de tedavi sonu değerlendirmede etkin olduğu ortaya konuldu. Oran yükseldikçe yanıtın arttığı gözlenmekte olup, benzer bir literatür verisi bulunmamaktadır.

Kemik iliği örnekleminin yapıldığı ve alt tiplendirmenin yanıt ve sağkalıma etkisinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada [46], B- akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) tanılı hastalar incelenmiş ve Treg artışının hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bir diğer çalışmada da [47], 39 ALL tanılı hasta değerlendirilmiştir. Pediatrik ALL rejimi tercih edilerek yapılan tedavi öncesi alınan kemik iliği aspiratlarındaki CD4/8 oran yüksekliği 15. gün yanıt ile olumlu korelasyon göstermiştir. Çalışmacılar, CD4 alt gruplarını ayrı olarak değerlendirdiklerinde ise CD4+ T lenfositlerinde, CD25 + FOXP3+ Treg hücrelerinin değil, non-Treg hücre-lerin yüksek olduğu görülmüştür. Dolayısı ile bu çalışmada yapılan yorum, non-Treg CD4 pozitif hücre oranının artışı ve yüksek CD4/8 oranının yanıtta olumlu katkıda bulunduğu- dur. Biz de çalışmamızda benzer bir mekanizmanın etkili olduğunu düşünüyoruz. Alt tiplendirme çalışılamamış olması ise bir kısıtlama noktası olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlama noktaları mevcuttu. Birinci kısıtlama noktası CD4+ hücrelerin alt tiplendirilmesinin akış sitometri laboratuvarımızda çalışılamıyor olmasıydı. Bu sebeple alt tiplendirme yapılamadı. Uygun alt tiplendirme metodları ile özellikle CD25+, FOXP3+ hücrelerin değerlendirilebildiği bir diğer çalışma çok daha isabetli olacaktır. Diğer önemli kısıtlama noktası ise tek merkez verilerini içermesi nedeniyle kısıtlı hasta populasyonu idi.

6.SONUÇLAR

Çalışmamız hem HL, hem de NHL hastalarını içermektedir.Literatür benzerleri tümör dokuları üstünden çalışılmışken çalışmamız sistemik yanıtı daha iyi yansıtabilecek kemik iliği örneklerinden yapılmıştır.Çalışmamızda, CD4/CD8 T lenfosit oranının ara değerlendirmede, CR yanıtı olanlarda;komplet remisyon yanıtı olmayanlara göre oranın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.Tedavi sonu değerlendirmede hem sadece CR, hem de yanıtı en az PR olanların; olmayanlara göre ortalama CD4/CD8 oranının daha yüksek olduğu görüldü.Yapılan değerlendirmeler sonucunda kemoterapi öncesi kemik iliği yüksek CD4/8 T lenfosit oranının tedavi yanıtına olumlu katkıda bulunduğu ortaya konuldu ve bundan sonraki yeni tanı lenfoma hastalarında kemoterapiye yanıtın öngörülmesinde bir belirteç olarak düşünülmesi fikrini ortaya koymuştur.

7.KAYNAKLAR

1. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM et al. NCCN Guidelines® Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Apr;20(4):322-334. doi: 10.6004/jnccn.2022.0021. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022;72:7-33.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. IARC Press: Lyon 2017.
3. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971 Nov;31(11):1860-1.
4. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. Cancer. 1978 Sep;42(3):1039-45.
5. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989 Nov;7(11):1630-6.
6. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. Ann Intern Med. 1991 Mar 1;114(5):361-5.
7. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, Somers R et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. Cancer. 1984 Sep 1;54(5):885-94.
8. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998 Nov 19;339(21):1506-14.
9. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. J Clin Oncol. 2012 Sep 20;30(27):3383-8.
10. Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Nov;19(11):1218-1230.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7-34.
12. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol. 2015 Sep;90(9):790-5.
13. Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer. 2005 Sep 1;104(5):1066-74.

14. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048-58.
15. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippenstein D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1244.
16. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86.
17. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. 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):3059-68.
18. Hobbs MV, Ernst DN. T cell differentiation and cytokine expression in late life. *Dev Comp Immunol*. 1997 Nov-Dec;21(6):461-70.
19. Actor, J. K. (2014). T Lymphocytes. *Introductory Immunology*, 42-58.
20. Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells - a brief history and perspective. *Eur J Immunol*. 2007 Nov;37 Suppl 1:S116-23.
21. D'Arena G, Vitale C, Coscia M, Festa A, Di Minno NMD, De Feo V et al. Regulatory T Cells and Their Prognostic Relevance in Hematologic Malignancies. *J Immunol Res*. 2017;2017:1832968. doi: 10.1155/2017/1832968.
22. Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells in cancer. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):804-11. doi: 10.1182/blood-2006-02-002774.
23. Whiteside TL. The role of regulatory T cells in cancer immunology. *Immunotargets Ther*. 2015 Aug 5;4:159-71.
24. Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int Immunol*. 2016 Aug;28(8):401-9.
25. Wang J, Ke XY. The four types of Tregs in malignant lymphomas. *J Hematol Oncol*. 2011 Dec 9;4:50.

26. Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD. The architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):289-95.
27. Droeser R, Zlobec I, Kilic E, Güth U, Heberer M, Spagnoli G et al. Differential pattern and prognostic significance of CD4+, FOXP3+ and IL-17+ tumor infiltrating lymphocytes in ductal and lobular breast cancers. *BMC Cancer*. 2012 Apr 3;12:134.
28. Westermann J, Pabst R. Distribution of lymphocyte subsets and natural killer cells in the human body. *Clin Investig* (1992) **70**:539-44.
29. Di Rosa F, Pabst R. The bone marrow: a nest for migratory memory T cells. *Trends Immunol*. 2005 Jul;26(7):360-6.
30. Zou L, Barnett B, Safah H, Larussa VF, Evdemon-Hogan M, Mottram P et al. Bone marrow is a reservoir for CD4+CD25+ regulatory T cells that traffic through CXCL12/CXCR4 signals. *Cancer Res*. 2004 Nov 15;64(22):8451-5.
31. Di Rosa F, Gebhardt T. Bone Marrow T Cells and the Integrated Functions of Recirculating and Tissue-Resident Memory T Cells. *Front Immunol*. 2016 Feb 16;7:51.
32. Zhang X, Dong H, Lin W, Voss S, Hinkley L, Westergren M et al. Human bone marrow: a reservoir for "enhanced effector memory" CD8+ T cells with potent recall function. *J Immunol*. 2006 Nov 15;177(10):6730-7.
33. Akatsuka Y, Torikai H, Inamoto Y, Tsujimura K, Morishima Y, Kodera Y et al. Bone marrow may be a reservoir of long-lived memory T cells specific for minor histocompatibility antigen. *Br J Haematol* (2006) **135**:413-4.
34. Dhodapkar MV, Krasovsky J, Osman K, Geller MD. Vigorous premalignancy-specific effector T cell response in the bone marrow of patients with monoclonal gammopathy. *J Exp Med*. 2003 Dec 1;198(11):1753-7.
35. Feuerer M, Beckhove P, Bai L, Solomayer EF, Bastert G, Diel IJ et al. Therapy of human tumors in NOD/SCID mice with patient-derived reactivated memory T cells from bone marrow. *Nat Med*. 2001 Apr;7(4):452-8.
36. Letsch A, Keilholz U, Assfalg G, Mailänder V, Thiel E, Scheibenbogen C. Bone marrow contains melanoma-reactive CD8+ effector T cells and, compared with peripheral blood, enriched numbers of melanoma-reactive CD8+ memory T cells. *Cancer Res*. 2003 Sep 1;63(17):5582-6.
37. Barbaric D, Wynne K, Aslanian S, Bond M, Reid GS. Immune evasion strategies of pediatric precursor-B acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation-a case study. *Leuk Res*. 2005 Jun;29(6):711-4.
38. Glouchkova L, Ackermann B, Zibert A, Meisel R, Siepermann M, Janka-Schaub GE et al. The CD70/CD27 pathway is critical for stimulation of an effective cytotoxic T cell response against B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Immunol*. 2009 Jan 1;182(1):718-25.

39. Gros F, Sebti Y, de Guibert S, Branger B, Bernard M, Fauchet R et al. Soluble HLA-G molecules increase during acute leukemia, especially in subtypes affecting monocytic and lymphoid lineages. *Neoplasia*. 2006 Mar;8(3):223-30.
40. Romanski A, Bug G, Becker S, Kampfmann M, Seifried E, Hoelzer D et al. Mechanisms of resistance to natural killer cell-mediated cytotoxicity in acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol*. 2005 Mar;33(3):344-52.
41. Troeger A, Glouchkova L, Ackermann B, Escherich G, Meisel R, Hanenberg H et al. High expression of CD40 on B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia blasts is an independent risk factor associated with improved survival and enhanced capacity to up-regulate the death receptor CD95. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):1028-34.
42. Braga WM, da Silva BR, de Carvalho AC, Maekawa YH, Bortoluzzo AB, Rizzatti EG et al. FOXP3 and CTLA4 overexpression in multiple myeloma bone marrow as a sign of accumulation of CD4(+) T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2014 Nov;63(11):1189-97.
43. Tzankov A, Meier C, Hirschmann P, Went P, Pileri SA, Dirnhofer S. Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3+ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2008 Feb;93(2):193-200.
44. Chang C, Wu SY, Kang YW, Lin KP, Chen TY, Medeiros LJ et al. High levels of regulatory T cells in blood are a poor prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2015 Dec;144(6):935-44.
45. Koreishi AF, Saenz AJ, Persky DO, Cui H, Moskowitz A, Moskowitz CH et al. The role of cytotoxic and regulatory T cells in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010 May;18(3):206-11.
46. Bhattacharya K, Chandra S, Mandal C. Critical stoichiometric ratio of CD4(+) CD25(+) FoxP3(+) regulatory T cells and CD4(+) CD25(-) responder T cells influence immunosuppression in patients with B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Immunology*. 2014 May;142(1):124-39.
47. Lustfeld I, Altvater B, Ahlmann M, Ligges S, Brinkrolf P, Rosemann A et al. High proportions of CD4⁺ T cells among residual bone marrow T cells in childhood acute lymphoblastic leukemia are associated with favorable early responses. *Acta Haematol*. 2014;131(1):28-36.