





Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfomada Tam Kan Parametrelerinin İnflamasyonu ve Prognozu Saptamadaki Önemi

The Importance of White Blood Parameters in Detecting Inflammation and Prognosis in Diffuse Large B-Cell Lymphoma

 Taha Ulutan Kars¹,  Atakan Tekinalp¹,  Sinan Demircioğlu¹,  Özcan Çeneli¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:
Geliş Tarihi/Received: 20 Ekim 2022
Kabul Tarihi/Accepted: 04 Nisan 2023
Yayın Tarihi/Published Online:
12 Aralık 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Taha Ulutan Kars,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Konya, Türkiye
e mail: tahaulutankars@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Çalışmada, diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) ve inflamasyon arasında, tam kan parametreleri kullanılarak, ilişki varlığının araştırılması amaçlanmaktadır. Ayrıca bu parametreler ile DBBHL'da kullanılan prognostik indeksler arasında korelasyon varlığının incelenmesi planlanmaktadır.

Yöntem: Ocak 2012-Ekim 2020 arasında DBBHL tanısı almış 84 hasta ile 39 sağlıklı birey karşılaştırılmıştır. Tanıdaki hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayıları dosyalardan elde edilmiş; nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), lenfosit-monosit oranı (LMO) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) hesaplanmıştır. Bu parametreler ile DBBHL'da prognozu göstermede yaygın kullanılan Revised-International Prognostic Index ve National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index arasında korelasyon varlığı araştırılmıştır. Ayrıca 56 primer nodal DBBHL'li hasta ile 28 primer ektranodal DBBHL'li hastada bu parametreler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: NLO, TLO, LMO ve SII, hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0.001$). Primer nodal ve primer ektranodal DBBHL'li hastalarda bu parametrelerde farklılık saptanmamıştır. Hiçbir parametre, prognostik indeksler ile korelasyon göstermemiştir.

Sonuç: Bulgular, tam kan parametrelerinin DBBHL'da inflamasyonu göstermede önemli ölçüde ayırt edici performansa sahip olabileceğini düşündürmektedir. İlaveten, bu parametrelerin prognozu göstermede kullanışlı olmadığı sonucu çıkmıştır. Bu bulguları desteklemek için daha fazla çalışma gereksinimi bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon; lenfoma, büyük B-hücreli, diffüz; nötrofil-lenfosit oranı; trombosit-lenfosit oranı; lenfosit-monosit oranı; sistemik immün-inflamasyon indeksi

ABSTRACT

Aim: This study aims to investigate whether there is a relationship between diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and inflammation using hemogram parameters. It is also planned to examine whether there is a correlation between these parameters and prognostic indices for DLBCL.

Methods: This retrospective study compared 84 patients diagnosed with DLBCL between January 2012 and October 2020 and 39 healthy individuals. Hemoglobin, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte and platelet counts were obtained from patient files, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and systemic immune-inflammation index (SII) were calculated. The existence of correlation between these parameters and Revised-International Prognostic Index and National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index was investigated. In addition, these parameters were compared for 56 patients with primary nodal DLBCL and 28 patients with primary extranodal DLBCL.

Results: NLR, PLR, LMR and SII values were statistically different between patient and healthy groups ($p<0.001$). When these parameters were compared for patients with primary nodal and primary extranodal DLBCL, no significant difference was found. No parameters correlated with prognostic indices.

Conclusion: These findings suggest that white blood parameters may have significant discriminative performance in demonstrating inflammation in DLBCL. In addition, it was concluded that these parameters weren't useful in showing prognosis. More studies are needed to support these findings.

Key words: Inflammation; lymphoma, large B-cell, diffuse; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; lymphocyte-to-monocyte ratio; systemic immune-inflammation index

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Kars TU, Tekinalp A, Demircioğlu S, Çeneli Ö. Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfomada Tam Kan Parametrelerinin İnflamasyonu ve Prognozu Saptamadaki Önemi. Mev Med Sci. 2023;3(3): 97-101

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"



GİRİŞ

En yaygın non-Hodgkin lenfoma (NHL) alt tipi olan diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) agresif bir hastalıktır(1). Tedavide rituksimabın kullanılmaya başlanmasından sonra DBBHL büyük oranda kür elde edilebilir bir hastalık haline gelmiştir. Rituksimab öncesi dönemde, prognozu göstermek için Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) kullanılmaktayken, rituksimabın DBBHL tedavisinde kullanılmaya başlanmasından sonra IPI'nin yerini prognozu göstermede daha başarılı olduğu ortaya konan Revize-Uluslararası Prognostik İndeks (R-IPI) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağ-Uluslararası Prognostik İndeks (NCCN-IPI) almıştır (2,3). Ancak birçok çalışma, DBBHL'nın biyolojik ve klinik olarak heterojen karakteristiği nedeniyle bu skora sistemlerinin de yetersiz olduğunu ortaya koymuştur (4,5). Bu nedenle prognozu belirlemede kullanılmak için hâlâ bir skorlama indeksi arayışı devam etmektedir.

Son zamanlarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), lenfosit-monosit oranı (LMO), sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII) gibi bazı tam kandan elde edilebilir parametrelerin birçok malignitede kötü prognoz ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (6–12). Tümör gelişimi ve inflamasyon arasında sıkı bir ilişki mevcuttur(13,14). Tam kan sayımının inflamasyon hakkında sağladığı bilgi, malignite sürecini ortaya koyabilir. Ayrıca tam kan sayımının, moleküler genetik belirteçlere göre ucuz ve basit bir yöntem olması, yaygın kullanım olanağı sağlamaktadır.

Bu çalışma, tam kan parametreleri kullanılarak DBBHL ve inflamasyon arasındaki ilişkinin ortaya konulmasını amaçlamaktadır. Sağlıklı bireylere göre anlamlı farklılık saptanması durumunda, bu parametreler primer nodal ve primer ekstanodal DBBHL de kıyaslanarak bu iki grup arasında inflamasyon şiddetinde farklılık olup olmadığı incelenecektir. Ayrıca bu parametreler kullanılarak, R-IPI ve NCCN-IPI arasında korelasyon varlığı değerlendirilecektir.

YÖNTEM

Örneklem

Ocak 2012 – Ekim 2020 arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Hematoloji poliklinik ve kliniklerinde DBBHL tanısı almış olan hastalar, bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, laboratuvar sonuçlarını içeren tüm veriler hastane veri tabanındaki hasta dosyalarından alındı. Tüm prosedürler Helsinki Bildirgesi'ne ve yerel yasa ile yönetmeliklere uygun olarak yürütüldü.

DBBHL grubu için dahil etme kriterleri şunlardı: 18 yaş ve üstü hasta, herhangi bir dönemde başka bir malignite öyküsü olmaması, otoimmün hastalık, akut enfeksiyon ya da kronik sistemik hastalık olmaması. Bu kriterlere uyan 84 DBBHL tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, hasta grup

ile yaş ve cinsiyet yönünden benzerlik gösteren 39 sağlıklı birey ile oluşturuldu.

Hesaplamalar

Hastaların tanı anındaki tam kan parametreleri kaydedildikten sonra NLO, TLO, LMO and SII düzeyleri hesaplandı. SII; (nötrofil sayısı)×(trombosit sayısı)/(lenfosit sayısı) formülü kullanılarak bulundu.

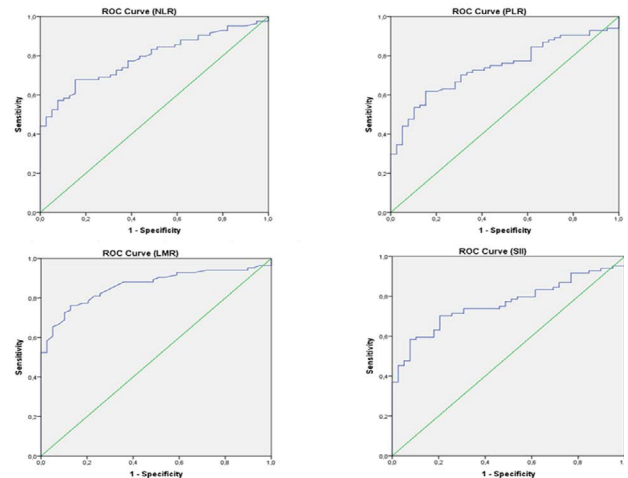
İstatistiksel analiz

Sayısal veriler ortanca veya ortalama, kategorik veriler yüzde ile ifade edildi. Dağılım analizi Kolomogrov-Smirnov testi ile yapıldı. Kategorik verileri kıyaslamak için ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. İki grup arasındaki değişkenlerin kıyaslamasında bağımsız örneklem t-testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon değerlendirmesi Spearman analizi ile yapıldı. Korelasyon katsayısı (rho) tahmin değerleri, zayıf (0.00-0.24), orta (0.25-0.49), güçlü (0.50-0.74) ve çok güçlü (0.75-1.00) olarak tanımlandı. Cox regresyon modellemesi ile Backward lojistik regresyon yöntemi kullanılarak çok değişkenli analiz yapıldı. Her iki grupta tam kan parametrelerinin cut-off değerleri ROC analizi ile saptandı. Tüm istatistiksel analizler %95 güven aralığı (CI) içinde yapıldı ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS 20 yazılımı (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) kullanılarak analiz edildi.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	DBBHL (n:84)	Kontrol (n:39)	p
Yaş (yıl)	59.69±14.86	60.85±10.54	0.628
Cinsiyet			
Kadın (n, %)	43 (51.2%)	20 (51.3%)	0.988
Erkek (n, %)	41 (48.8%)	19 (48.7%)	

DBBHL: Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma



Şekil 1. Tam kan parametrelerinin ROC eğrileri

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında tam kan parametrelerinin karşılaştırması

Değişkenler	DBBHL (n:84)	Kontrol (n:39)	p
Hb (g/dL)	12.64 ± 2.11	14.55 ± 1.25	<0.001 ^a
WBC (103/μL)	7.95 (1.5 – 28.9)	7.1 (4.7 – 11.9)	0.055
Nötrofil (103/μL)	5.61 ± 2.31	4.34 ± 1.22	<0.001 ^a
Lenfosit (103/μL)	1.45 (0.4 – 22.3)	2.2 (1.2 – 4.3)	<0.001 ^b
Monosit (103/μL)	0.76 ± 0.28	0.49 ± 0.16	<0.001 ^a
Trombosit (103/μL)	278.5 (46 – 698)	257 (160 – 358)	0.187
NLO	3.36 (0.23 – 12.67)	1.88 (0.65 – 3.68)	<0.001 ^b
TLO	161.2 (6.8 – 1163.3)	112.4 (66.2 – 247.5)	<0.001 ^b
LMO	2.05 (0.46 – 27.88)	4.75 (2.13 – 10)	<0.001 ^b
SII	856.9 (34.8 – 8841.3)	470.3 (142.4 – 1213.2)	<0.001 ^b

^aBağımsız örneklem T Testi, ^bMannWhitney U Testi

Hb: Hemogloblin, WBC: Beyaz Kan Hücresi, Nötrofil-Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit-Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit-Monosit Oranı, SII: Sistemik İnflamatuvar İndeks

Tablo 3. Hasta grubunda tam kan parametrelerinin karşılaştırması

Değişkenler	Primer Nodal (n:56)	Primer Ekstranodal (n:28)	p
Hb (g/dL)	12.78 ± 2.14	12.38 ± 2.05	0.407
WBC (103/μL)	7.9 (1.5 – 28.9)	7.9 (4.9 – 16)	0.951
Nötrofil (103/μL)	5.52 ± 2.41	5.79 ± 2.13	0.617
Lenfosit (103/μL)	1.5 (0.4 – 22.3)	1.4 (0.6 – 3.8)	0.790
Monosit (103/μL)	0.75 ± 0.29	0.81 ± 0.28	0.395
Trombosit (103/μL)	270 (46 – 578)	319.5 (103 – 698)	0.121
NLO	3.36 (0.23 – 12.4)	3.42 (1.45 – 12.67)	0.352
TLO	152.5 (6.8 – 950)	167 (73.6 – 1163.3)	0.200
LMO	2.14 (0.46 – 27.88)	2 (0.57 – 8)	0.365
SII	834.5 (34.8 – 4684.4)	1206.9 (220.7 – 8841.3)	0.129

Tablo 4. Tam kan parametrelerinin ROC analizi verileri

Parametreler	AUC (95%)	Cut-off	p	Sensivite (%)	Spesivite (%)
NLO	0.790 (0.712 – 0.867)	2.442	<0.001	69	74
TLO	0.741 (0.655 – 0.827)	127.393	0.044	70	69
LMO	0.862 (0.798 – 0.926)	3.750	<0.001	79	80
SII	0.763 (0.680 – 0.845)	582.428	<0.001	71	74

AUC: Eğri Altındaki Alan

BULGULAR

DBBHL tanılı 84 hastanın (43 kadın, 41 erkek) yaş ortalaması 59.69 ± 14.86 yıl idi. Sağlıklı 39 bireyin (20 kadın, 19 erkek) yaş ortalaması 60.85 ± 10.54 yıl idi. İki grup arasında cinsiyet ve yaş yönünden anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). İki grubun demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. NLO, TLO, LMO ve SII değerleri hasta ve sağlıklı grupta anlamlı olarak farklı idi (p<0.001). Ayrıca Hb ile nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları da anlamlı olarak farklı bulundu (p<0.05). WBC ve PLT için ise bu iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Hasta ve kontrol grup arasındaki parametrelerin kıyaslanması Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 3'te verildiği gibi, 56 hasta (%66,7) primer nodal DBBHL, 28 hasta (%33,3) primer ekstranodal DBBHL idi. Bu iki grup arasında hiçbir parametrede anlamlı farklılık yoktu (p>0,05)

DBBHL tanılı hastaları kontrol grubundan ayırt etmek için yapılan ROC analizinde, eğri altındaki alan (AUC) NLO için

0.790 (95% CI; 0.712-0.867), TLO için 0.741 (95% CI; 0.655-0.827), LMO için 0.862 (95% CI; 0.798-0.926) ve SII için 0.763 (95% CI; 0.680-0.845) idi (Tablo 4). Şekil 1'de ROC eğrileri gösterilmiştir. Hesaplanan bu veriler ile R-IPI ve NCCN-IPI arasındaki korelasyon analizinde, hiçbir parametre için korelasyon saptanmadı (rho<0.24).

TARTIŞMA

İnflamasyonun tümöral gelişim ve progresyonunda önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (13,14). Tümör dokusu, lenfositler tarafından infiltre edildiğinden periferik kanda lenfosit sayısı azalmaktadır. Nötrofil, trombosit ve monosit sayıları tümöral oluşumun neden olduğu immün cevaba bağlı olarak artış göstermektedir. Bu nedenle malignitelere NLO, TLO ve SII artış eğiliminde iken, LMO azalma eğiliminde olması beklenmektedir (15–17). Çalışmamızda da bu düşüncüyü destekler şekilde NLO, TLO ve SII hasta grupta

kontrole göre anlamlı olarak yüksek iken, LMO anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Literatürde sağlıklı ve malign hastalarda bu parametreleri direk olarak karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın bu bölümü tam kan parametrelerinin DBBHL tanılı hastalarda inflamasyonu göstermede başarılı olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmanın ikinci bölümünde, hasta ve kontrol gruplar arasında tüm parametrelerde anlamlı farklılık çıkması üzerine, primer nodal DBBHL ile primer ektranodal DBBHL arasında bu parametreler karşılaştırılmıştır. DBBHL için tam kan parametrelerinin değerlendirildiği birçok çalışmada ektranodal tutulumlar da değerlendirilmiştir, ancak bu çalışmalarda ektranodal tutulumlar primer ya da sekonder olarak ifade edilmemiştir. Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız, bu parametreleri primer nodal ve primer ektranodal DBBHL da karşılaştıran ilk çalışmadır. DBBHL ile tam kan parametreleri arasında ilişkinin irdelendiği çoğu çalışma ve meta-analizde, bu parametreler ile primer-sekonder ayrımı yapılmaksızın ektranodal tutulumlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (18–21). Çalışmamızda primer nodal ve primer ektranodal tutulumlar için anlamlı fark saptanmaması, hem primer nodal DBBHL'da hem de primer ektranodal DBBHL'da inflamasyonun benzer mekanizmalar ile ve benzer derecede oluştuğunu, bu nedenle bu parametrelerin primer nodal ve primer ektranodal ayrımı hakkında fikir veremeyeceğini düşündürmüştür.

Tümöral mikroçevre ile tümöre karşı gelişen immunolojik yanıt arasındaki etkileşimi gösteren NLO, TLO, LMO ve SII parametrelerinin, birçok malignitede kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (21-24). Bu parametrelerin ölçülmesi kolaydır, ancak yüksek NLO, TLO ve SII ile düşük LMO'ya sahip malign hastaların kötü prognozunu açıklayan mekanizma net olarak aydınlatılmamıştır. DBBHL tanılı hastaların prognozunu belirlemede bu parametrelerin kullanışlılığı halen tartışmalıdır. Literatürde bu konu hakkında çelişkili sonuçlar vardır. Çok merkezli bir çalışmada, NLO \geq 3.5 olan DBBHL tanılı hastalarda IPI skorunun tutarlılığının arttığı gösterilmiştir (21). Demircioğlu S. ve ark. artmış NLR (>3.235) ile yüksek evre ve yüksek IPI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu gösterdiler (22). Başka bir çalışmada NLO'nun prediktif öneminin olmadığı sonucuna varılmıştır (23). Öztürk A. ve ark. ise NLO, TLO ve LMO'nun DBBHL'da bağımsız birer prognostik faktör olabileceğini ifade etmişlerdir (24). Çalışmamızda hastaların sağkalım analizi yapılmadığından, DBBHL'da prognozu belirlemede yaygın olarak kullanılan R-IPI ve NCCN-IPI ile bu parametrelerin korelasyonunu inceleyerek, indirek olarak prognostik önemini değerlendirdik. Hiçbir parametrede R-IPI ve NCCN-IPI ile korelasyon saptanmaması, bu parametrelerin prognozu belirlemede kullanışlı olmayabileceği yönünde literatüre katkı

sunmuştur.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması bir kısıtlama olarak gözükmektedir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerinde ek hastalığı bulunan hastaların dışlanması, hasta sayısının az olmasına neden olmuştur. Hastalığın doğası gereği tanı yaşının ileri olması, beraberinde bu hastaların ek hastalığının da bulunması ihtimalini artırmıştır. Çalışılan parametrelerin sağkalım üzerine etkisinin direk olarak incelenememesi diğer bir kısıtlama olarak ortaya çıkmaktadır. Yeni tanı hastaların sayısının fazla olması ve birçoğunun halen tedavi sürecinin devam ediyor olması bu kısıtlamanın nedenini oluşturmuştur. Bu nedenler çalışılan parametreler ile prognostik indeksler arasında ilişkiye indirek olarak ulaşılmaya çalışılmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları, biyolojik ve klinik olarak heterojen özellikleri olan DBBHL'da inflamasyonun önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Ancak, sağlıklı bireylere göre anlamlı farklılık gösteren bu verilerin, primer nodal ve primer ektranodal DBBHL ayrımını göstermede yardımcı olamayacağı fikrini doğurmuştur. Çalışmamızda bu parametrelerin prognozu göstermede kullanışlı olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır. Geniş prospektif bir çalışma, DBBHL'da bu basit ve kolayca hesaplanabilen değerlerin prognoz üzerine etkisini irdelemek için ihtiyaç olarak gözükmektedir.

Etik Kurul: Necmettin Erbakan Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onay alındı (Tarih: 03.09.2021, No: 2021/3392).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Taha Ulutan Kars, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Konya, Türkiye.

e-mail: tahaulutankars@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v116–25.
2. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20 + B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2373–80.
3. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123(6):837–42.
4. Melchardt T, Troppan K, Weiss L, et al. A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and β 2 -microglobulin. *Br J Haematol* 2015;168(2):239–45.
5. Yamada A, Tamura H, Asayama T, et al. [Evaluation of the enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for cases with diffuse

- large B-cell lymphoma]. *Rinsho Ketsueki* 2015;56(7):915–8.
6. Dogan A, Demircioğlu S. Assessment of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Classic Hodgkin Lymphoma Patients. *Pak J Med Sci* 2019;35(5):1270–5.
 7. Mirili C, Paydas S, Kapukaya TK, et al. Systemic immune-inflammation index predicting survival outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Biomark Med* 2019;13(18):1565–75.
 8. Wang J, Zhou X, Liu Y, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. Ariga H, editor. *PLoS One* 2017;12(4):e0176008.
 9. Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *J Gastrointest Surg* 2020;24(3):610–8.
 10. Chen L, Kong X, Wang Z, et al. Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J Cell Mol Med* 2020;24(5):2993–3021.
 11. Tong YS, Tan J, Zhou XL, et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med* 2017;15(1):221.
 12. Yatabe S, Eto K, Haruki K, et al. Signification of Systemic Immune-Inflammation Index for prediction of prognosis after resecting in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2020;35(8):1549–55.
 13. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014;15(11):e493–503.
 14. Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, et al. Neutrophils in cancer: Prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer* 2017;16(1):137.
 15. Wang J, Gao K, Lei W, et al. Lymphocyte-to-monocyteratio is associated with prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: Correlation with CD163 positive M2 type tumor-associated macrophages, not PD-1 positive tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncotarget* 2017;8(3):5414–25.
 16. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: Implications for new anticancer therapies. *J Pathol* 2002;196(3):254–65.
 17. Singel KL, Segal BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: Trying to heal the wound that cannot heal. *Immunol Rev* 2016;273(1):329–43.
 18. Mu S, Ai L, Fan F, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma patients: an updated dose-response meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2018;18(1):119.
 19. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The Neutrophil to Lymphocyte and Lymphocyte to Monocyte Ratios as New Prognostic Factors in Hematological Malignancies – A Narrative Review. *Cancer Manag Res* 2020;Volume 12:2961–77.
 20. Wang Z, Zhang J, Luo S, et al. Prognostic Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol* 2021;11.
 21. Annibaldi O, Hohaus S, Marchesi F, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio ≥ 3.5 is a prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective analysis from the database of the Italian regional network 'Rete Ematologica del Lazio per i Linfomi' (RELLI). *Leuk Lymphoma* 2019;60(14):3386–94.
 22. Demircioğlu S, Doğan A, Ekinçi Ö, et al. The Association of NLR and MPV with Treatment Responses, Disease Stages, and International Prognostic Index Scores in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Eastern Journal Of Medicine* 2019;24(3):325–9.
 23. Azuma Y, Nakaya A, Fujita S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) fails to predict outcome of diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res Reports* 2019;12:100173.
 24. Afacan Öztürk HB, Albayrak M, Yıldız A, et al. (2021). The Prognostic Value of Blood Count Parameters in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 7(1), 65-70.