



Yaygın Büyük B Hücreli Lenfomalı Hastalarda Lenfosit Monosit Oranının Prognozla İlişkisi: Retrospektif Çalışma

Relationship of Lymphocyte to Monocyte Ratio at Diagnosis with Prognosis in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Retrospective Study

Ali ESER

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Yaygın büyük B hücreli lenfomada (YBBHL) rituksimab ile birlikte tam yanıt ve sağkalım oranlarının artmasına rağmen hastaların yaklaşık %30'u nüks veya dirençli hastalık ile karşı karşıyadır. Nüks ve dirençli hastalığın belirlenebilmesi için uluslararası prognostik indeks (UPI) en yaygın kullanılan metottur. Son zamanlarda UPI yerine veya birlikte kullanılabilecek lenfosit monosit oranı (LMO) YBBHL hastalarında klinik sağkalımı tahmin etmek için etkili bir prognostik faktör olarak önerilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2012-2020 yılları arasında merkezimizde YBBHL tanısı konulan 223 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyalarından yaşı, cinsiyeti, mutlak lenfosit sayısı (MLS), mutlak monosit sayısı (MMS), takip süresi kaydedildi. Hastalar ölüm ve yaşam grubu olarak ikiye ayrıldı. MLS MMS'ye bölünerek LMO hesaplandı.

Bulgular: Tanı anındaki medyan yaş 58 idi. MLS medyan $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, MMS medyan $0,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, LMO medyan 2,6 olarak saptandı. Medyan takip süresi 53 ay oldu. Beş yıllık genel sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım sırasıyla %78 ve %69 olarak gerçekleşti. Ölüm grubunda hastaların yaşı yaşam grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Ölüm grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MLS yaşam grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Ölüm ve yaşam grubunda tedavi öncesi MMS açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Ölüm ve yaşam grubunda tedavi öncesi LMO değerinde anlamlı ($p > 0,05$) farklılık görülmedi.

Sonuç: LMO'nun tek başına prognostik belirleyiciliği düşüktür. Bu nedenle diğer prognostik belirteçlerle birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Yaygın büyük B-hücreli lenfoma, mutlak lenfosit sayısı, mutlak monosit sayısı, lenfosit monosit oranı

ABSTRACT

Aim: Although there is a complete response and increase in survival rates with rituximab in diffuse large-B-cell lymphoma (DLBCL), approximately 30% of the patients face with relapse or refractory disease. International prognostic index (IPI) is the most widely used method used for identifying relapse and refractory disease. Recently, the lymphocyte monocyte ratio (LMR) that can be used in place of or in combination with IPI has been proposed as an effective prognostic factor to predict clinical survival in DLBCL patients.

Materials and Methods: Two hundred twenty three patients diagnosed with DLBCL at our center between 2012 and 2020 were included in the study. The age, gender, absolute lymphocyte count (ALC), absolute monocyte count (AMC), and follow-up time were recorded from the files of the patients. Patients were divided into two groups as: exitus group and alive group. LMR was calculated.

Results: The median age at diagnosis was 58 years. The median ALC was $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, the median AMC was $0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, and the median LMR was 2.6. The median follow-up time was 53 months. Five-year overall survival and progression-free survival were 78% and 69%, respectively. The age was significantly higher in the exitus group than in the alive group ($p < 0.05$). ALC, before and after treatment, was significantly higher in the exitus group than in the alive group ($p < 0.05$). Pre-treatment AMC did not show a significant difference ($p > 0.05$). Pre-treatment LMR level did not show a significance difference in the exitus and alive groups ($p > 0.05$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali ESER, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 246 41 05 E-posta: dralieser@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9423-928X

Geliş tarihi/Received: 18.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 27.02.2021

Conclusion: LMR alone has low prognostic determinacy. Therefore, it should be evaluated with other prognostic determinants.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, lymphocyte-to-monocyte ratio

Giriş

Yaygın büyük B hücreli lenfoma (YBBHL) agresif seyirli Hodgkin dışı lenfomaların en yaygın görülen tipidir¹. Tedavi edilmeyen hastalarda medyan sağkalım bir yıldan azdır². Rituksimab artı siklofosfamid, vinkristin, prednizolon YBBHL'nin standart tedavisidir ve %70-90 oranında tam yanıt oranları vardır^{3,4}. Ancak hastaların yaklaşık %30'u nüks ve dirençli hastalık ile karşı karşıyadır⁵. YBBHL'de nüks etme potansiyeli ve dirençli hastalık riski yüksek olan hastaların tahmin edilebilmesi için prognostik değerlendirme yapılması gereklidir. Bu amaçla uluslararası prognostik indeks (UPI), tedavi sonrası pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile erken ara değerlendirme, gen ekspresyon profili, Ki-67 proliferasyon indeksi gibi prognostik faktörler kullanılmaktadır⁶⁻⁹. Ancak, bu metodların çoğu pahalı ve yorumlanması zordur. Bu nedenle ucuz, herkes tarafından kolay ulaşılabilen ve yorumlanabilen yeni metodlara ihtiyaç vardır. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada, tanı anında tam kan sayımından elde edilen mutlak lenfosit sayısı (MLS)/mutlak monosit sayısı (MMS) oranının (LMO), YBBHL'de klinik sonucu tahmin edebileceği gösterilmiştir^{10,11}.

Bu çalışmada, LMO'nun nüks, dirençli olguları belirlemedeki etkinliğini ve diğer prognostik belirteçlerle birlikte veya tek başına kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 2012 ile 2020 yılları arasında başlangıçta R-CHOP ile tedavi edilen YBBHL'li 223 yetişkin hastanın verileri geriye dönük olarak analiz edildi. Toplam 27 hastaya nüks veya birincil dirençli YBBHL tanısı konuldu. Kurtarma tedavisi olarak rituksimab-ifosfamid, karboplatin, etoposide (R-ICE), rituksimab-cisplatin, cytarabin, deksametazon (R-DHAP), rituksimab-bendamustin (R-Benda) uygulandı ve ardından otolog kök hücre nakli yapıldı. R-CHOP kemoterapisine başlanmadan önce laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Hastaların tanısı muayeneleri merkezimizde yapıldı. Dış merkezden alınan laboratuvar sonuçları dikkate alınmadı. Tam kan sayımından MLS ve MMS elde edildi. LMO, MLS MMS'ye bölerek hesaplandı.

Etik kurul onayı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20/380 protokol no ve 01.12.2020 tarihinde alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart deviasyon, medyan, minimum, maksimum değer, frekans ve yüzde

kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlanan ölçüm analizlerinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences 27.0 kullanıldı. P<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Merkezimizde YBBHL tanısı alan ve R-CHOP protokolü ile tedavi edilen 223 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Tanı sırasındaki ortalama yaş 58 (aralık: 17-89) idi. Ortanca MLS 1,5 (aralık: 0,2-61,3) x 10³/μL, ortalama MMS 0,6 (aralık: 0,1-8,9) x 10³/μL ve ortalama LMO 2,6 (aralık: 0,3-64,1) idi. Ortanca takip süresi 53 (aralık: 5-105) aydı.

Beş yıllık genel sağkalım (GS) ve ilerlemesiz sağkalım (İS) sırasıyla %78 ve %69 idi. Ölüm grubundaki hastaların ortalama yaşı, yaşam grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,05) (Şekil 1).

Ne ölüm ne de yaşam grubunda cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 2). Tedavi öncesi ve sonrası MLS, ölüm grubunda yaşam grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,05) (Şekil 2).

Yaşam grubunda, MLS tedavi öncesi sonuçlara göre tedavi sonrasında anlamlı (p<0,05) azaldı. Ölüm grubunda, tedavi

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

		Min-Maks	Ortanca	Ortalama±SD	n (%)
Yaş		17,0-89,0	58,0	57,0±16,2	
Cinsiyet	Kadın				114 (51,1)
	Erkek				109 (48,9)
MLS (μL)		0,2-61,3	1,5	2,02±4,30	
MMS (μL)		0,1-8,9	0,6	0,72±0,69	
LMO		0,3-64,1	2,6	3,23±4,58	
Ölüm	(-)				147 (65,9)
	(+)				76 (34,1)
Takip süresi (ay)		5-105	53,0	41,7±15,4	

MLS: Mutlak lenfosit sayısı, MMS: Mutlak monosit sayısı, LMO: Lenfosit/monosit oranı, SD: Standart deviasyon, Min-Maks: Minimum-maksimum

sonrası MLS tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0,05$) azaldı. Ölüm grubunda tedavi sonrası MLS'deki azalma, yaşam grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 2). Tedavi öncesi MMS her iki grupta da anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Ölüm grubunda tedavi sonrası MMS, yaşam grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Her iki grupta da tedavi sonrası MMS, tedavi öncesi duruma göre anlamlı bir değişiklik göstermedi ($p>0,05$). Tedavi sonrası MMS'deki değişim, ölüm ve

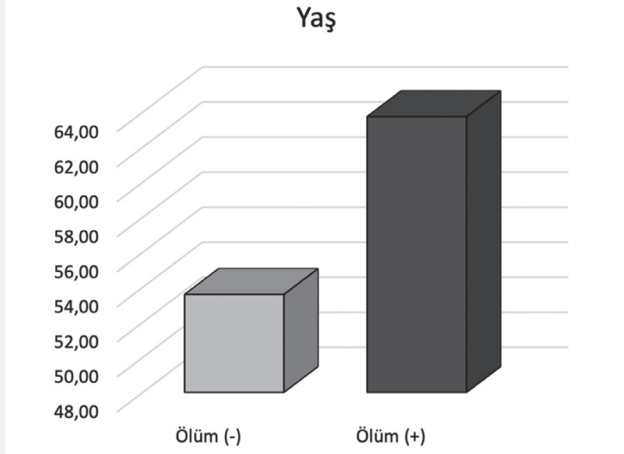
yaşam grupları arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermedi (Tablo 2) (Şekil 3).

Tedavi öncesi LMO düzeyi, ölüm ve yaşam gruplarında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Ölüm grubunda tedavi sonrası LMO, yaşam grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Yaşam grubunda tedavi sonrası LMO, tedavi öncesi seviyelere göre anlamlı düşüş gösterdi ($p<0,05$). Ölüm grubunda tedavi sonrası LMO, tedavi öncesi düzeylere göre anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Tedavi sonrası LMO değişikliği her iki grup arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermedi (Tablo 2) (Şekil 4).

TARTIŞMA

DLBCL'nin yönetiminde en kritik nokta, standart tedavi ile yüksek nüks ve dirençlilik riski taşıyan hastaların nasıl belirleneceğidir. Bu amaçla UPI, yeni tanı konmuş ve nüks/dirençli YBBHL'daki sonuçları tahmin etmek için en yaygın kullanılan prognostik indekstir. Birçok çalışma, nüks/dirençli YBBHL'de nüks sırasında UPI'nin prognostik önemini göstermiştir^{12,13}.

Bununla birlikte, UPI'nin rituksimab döneminde daha az öngörücü ve daha az yararlı olduğu bildirilmiştir¹⁴. Bu nedenle, LMO'nun YBBHL'li hastaların risk skorlamasında tahmin gücünü iyileştirip iyileştirmediğini göstermek için daha önce yapılan bazı çalışmalar, LMO'nun YBBHL'de sağkalım için yararlı bir prognostik belirteç olabileceğini göstermiştir¹⁵⁻¹⁸. MLS,



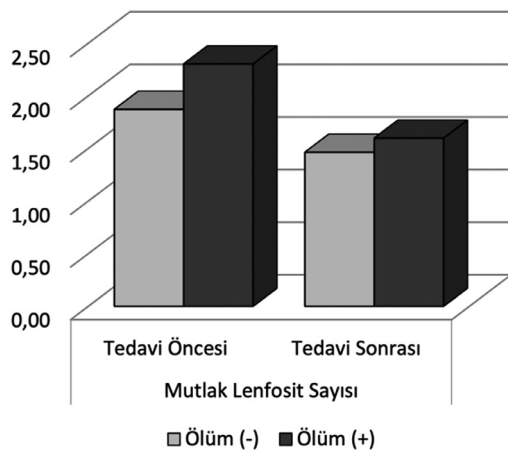
Şekil 1. Yaygın büyük B hücreli lenfomalı hastalarda yaş ve ölüm ilişkisi

Tablo 2. Yaşam ve ölüm grubunda tedavi öncesi ve sonrası MLS, MMS ve LMO'nun karşılaştırılması

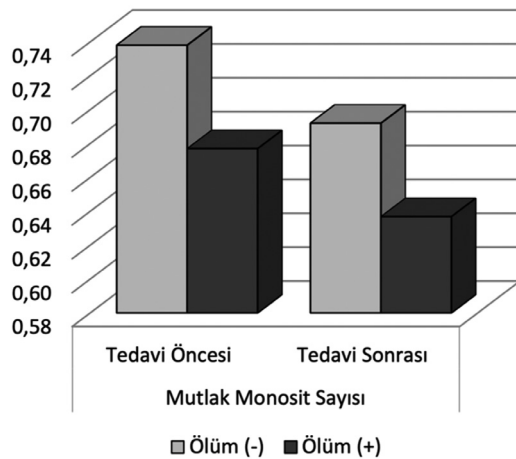
		Ölüm (-)			Ölüm (+)			p	
		Ortalama±SD	n (%)	Ortanca	Ortalama±SD	n (%)	Ortanca		
Yaş		53,59±15,84		56,0	63,74±14,92		66,0	0,000	^m
Cinsiyet	Kadın		76 (51,7)			38 (21,6)		0,810	^{x²}
	Erkek		71 (48,3)			38 (21,6)			
MLS (µL)									
Tedavi öncesi		1,87±1,86		1,6	2,30±6,93		1,3	0,043	^m
Tedavi sonrası		1,46±0,78		1,3	1,60±4,35		0,8	0,000	^m
Önce/sonra farklılık		-0,41±1,85		-0,3	-0,70±3,34		-0,5	0,043	^m
Grup içi farklılık		0,000		^w	0,000		^w		
MMS (µL)									
Tedavi öncesi		0,74±0,79		0,6	0,68±0,44		0,5	0,587	^m
Tedavi sonrası		0,69±0,27		0,7	0,64±0,58		0,5	0,002	^m
Önce/sonra farklılık		-0,05±0,79		0,1	-0,04±0,65		-0,1	0,106	^m
Grup içi farklılık		0,077		^w	0,345		^w		
LMR									
Tedavi öncesi		3,48±5,47		2,7	2,75±1,87		2,3	0,285	^m
Tedavi sonrası		2,22±1,20		1,9	2,66±3,11		1,6	0,049	^m
Önce/sonra farklılık		-1,26±5,52		-0,6	-0,09±3,34		-0,4	0,398	^m
Grup içi farklılık		0,000		^w	0,133		^w		

^m: Mann-Whitney U test, ^{x²}: Ki-kare test, ^w: Wilcoxon test.

MLS: Mutlak lenfosit sayısı, MMS: Mutlak monosit sayısı, LMO: Lenfosit/monosit oranı, SD: Standart deviasyon



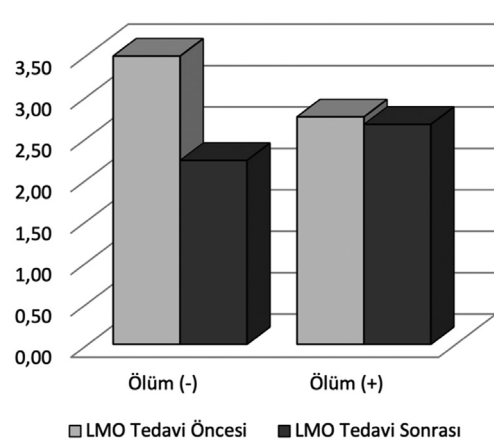
Şekil 2. Yaygın büyük B hücreli lenfomalı hastalarda mutlak lenfosit sayısı ve ölüm ilişkisi



Şekil 3. Yaygın büyük B hücreli lenfomalı hastalarda mutlak monosit sayısı ve ölüm ilişkisi

konakçı bağışıklığı ve MMS tümör mikro ortamının temsili bir belirleyicisidir. Bu nedenle LMO, YBBHL'deki klinik sonuçlar için öngörücü bir biyobelirteçtir¹⁹. Bununla birlikte, tanı anındaki LMO'nun bir sınırlaması, bir anda gerçekleştirildiği için tedavi sırasında konak/tümör etkileşimini değerlendirememesidir¹⁹.

Bento ve ark.²⁰, yaptıkları çalışmada cut-off değerlerini MLS için 1,1, MMS için 0,79, LMO için 2,25 olarak belirlediler ve düşük LMO'nun hem daha kısa İS hem de GS öngördüğünü vurguladılar. Başka bir çalışmada Katoh ve ark.²¹ nüks/dirençli YBBH'li hastalar için LMO düşük (<2,6) ve yüksek (>2,6) hastalar arasındaki 2 yıllık GS ve İS'si istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek buldular (%79,4'e karşı %22,4; $p<0,001$ ve %68,9'a karşı %0; $p<0,001$)²¹. Ek olarak, LMO düşük olan birincil dirençli ve nüks hastalarda kötü iki yıllık GS ve İS öngördüler.



Şekil 4. Yaygın büyük B hücreli lenfomalı hastalarda lenfosit/monosit oranı ve ölüm ilişkisi

LMO: Lenfosit monosit oranı

Bizim çalışmamızda MLS, MMS ve LMO'nun ortanca değerleri sırasıyla 1,6, 0,6 ve 2,7 idi. Daha önce yapılan çalışmaların aksine¹⁵⁻¹⁷, ölüm grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MLS yaşam grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Ölüm grubundaki tedavi sonrası MLS'deki azalma yaşam grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 2). Tedavi öncesi MMS her iki grupta da anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Ölüm grubunda tedavi sonrası MMS, yaşam grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 2). Tedavi öncesi LMO her iki grupta da anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Ölüm grubunda tedavi sonrası LMO yaşam grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Tedavi sonrası LMO değişikliği her iki grupta da anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Bununla birlikte, hasta prognozunu belirlemek için yalnızca LMO kullanmanın birkaç sınırlaması vardır. Hastaların hayatta kalma sonuçları yalnızca bağışıklık sisteminden değil, aynı zamanda bazı tümörlerin kesin genetik mutasyon, patoloji ve tümör boyutu gibi kendine özgü özelliklerinden de etkilenir^{22,23}. Kemoterapi veya radyasyon tedavisi bağışıklık hücrelerinin işlevini etkileyebilir²⁴⁻²⁶. Ancak en önemlisi, lenfositlerin veya monositlerin sayısı ve fonksiyonları tümör hücreleri tarafından düzenlenebilir²⁷. Bu nedenle, LMO muhtemelen tek başına hastaların klinik sağkalımının mükemmel bir öngörücüsü değildir.

LMO'da benzer şekilde, tam kan sayımından elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO) da prognozu belirlemek için kullanılabilir. Demircioğlu ve ark.²⁸ NLO'nun UPI ve hastalık evresi ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Bu oranların GS ve İS için öngördürücü değeri ve hastalık gelişimi veya ilerlemesi ve

nüksetme sırasında oranların dinamik değişimi de daha geniş bir popülasyonda ve daha uzun bir takiple doğrulanmalıdır. Etkili tedavinin MLS ve MMS'yi iyileştirip iyileştirmeyeceğini belirlemek için düzenli kan sayımı yapılmalıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda önceki çalışmaların aksine LMO'nun sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. Bu nedenle LMO, UPI, LDH, Ki-67 proliferasyon indeksi ve PET/BT gibi faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir. Daha etkili veriler elde etmek için daha geniş bir hasta grubuna ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Verileri toplayarak çalışmaya katkı sağlayan Dr. Günel Musayeva'ya teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20/380 protokol no ve 01.12.2020 tarihinde alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:393-408.
- Nastoupil LJ, Rose AC, Flowers CR. Diffuse large B-cell lymphoma: current treatment approaches. *Oncology (Williston Park).* 2012;26:488-95.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-42.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379-91.
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005;23:5027-33.
- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
- Mikhaeel NG. Interim fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early response assessment in diffuse large B cell lymphoma: where are we now? *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1931-6.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:1937-47.
- Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol.* 2009;84:338-43.
- Markovic O, Popovic L, Marisavljevic D, Jovanovic D, Filipovic B, Stanisavljevic D, et al. Comparison of prognostic impact of absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score and ratio in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Intern Med.* 2014;25:296-302.
- Li YL, Gu KS, Pan YY, Jiao Y, Zhai ZM. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at the time of first relapse predicts outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer.* 2014;14:341.
- Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2003;102:1989-96.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, 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;28:4184-90.
- Ngo L, Hee SW, Lim LC, Tao M, Quek R, Yap SP, et al. Prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma: Before and after the introduction of rituximab. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:462-9.
- Kim DH, Baek JH, Chae YS, Kim YK, Kim HJ, Park YH, et al. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia.* 2007;21:2227-30.
- Cox MC, Nofroni I, Laverde G, Ferrari A, Amodeo R, Tatarelli C, et al. Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008;141:265-8.
- Feng J, Wang Z, Guo X, Chen Y, Cheng Y, Tang Y. Prognostic significance of absolute lymphocyte count at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Int J Hematol.* 2012;95:143-8.
- Tadmor T, Bari A, Sacchi S, Marcheselli L, Liardo EV, Avivi I, et al. Monocyte count at diagnosis is a prognostic parameter in diffuse large B-cell lymphoma: results from a large multicenter study involving 1191 patients in the pre- and post-rituximab era. *Haematologica.* 2014;99:125-30.
- Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Witzig TE, Colgan JP, Inwards DJ, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio during rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone treatment cycles predicts clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:2728-38.
- Bento L, Diaz-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;188:888-97.
- Kato H, Ochi Y, Yabushita T, Ono Y, Hiramoto N, Yoshioka S, et al. Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio at Relapse Predicts Outcome for Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17:91-7.
- Reddy A, Zhang J, Davis NS, Moffitt AB, Love CL, Waldrop A, et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cell.* 2017;171:481-94.
- Leivonen SK, Taskinen M, Cervera A, Karjalainen-Lindsberg ML, Delabie J, Holte H, et al. Alternative splicing discriminates molecular subtypes and has prognostic impact in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2017;7:e596.
- Zhou S, Xu L, Ma Y, Tang L, Zhang Y, Shi Y, et al. Peripheral blood lymphocyte to monocyte ratio recovery from low levels at diagnosis after completion of first line therapy predicts good clinical outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget.* 2017;8:19556-65.
- Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Macon WR, Witzig TE, Colgan JP, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio recovery during

- ABVD treatment cycles predicts clinical outcomes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J.* 2013;3:e110.
26. Lin GN, Liu PP, Liu DY, Peng JW, Xiao JJ, Xia ZJ. Prognostic significance of the pre-chemotherapy lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer receiving FOLFOX chemotherapy. *Chin J Cancer.* 2016;35:5.
27. Su S, Liu Q, Chen J, Chen J, Chen F, He C, et al. A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis. *Cancer Cell.* 2014;25:605-20.
28. Demircioglu S, Dogan A, Ekinci O, Demir C. The Association of NLR and MPV with Treatment Responses, Disease Stages and International Prognostic Index Scores in DLBCL. *East J Med.* 2019;24:325-9.