

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİYE YANITI ÖNGÖRMEDE
SERUM S100A8/A9 PROTEİNİNİN ROLÜ**

DR. ŞEYMA ŞUMNU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ, 2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİYE YANITI ÖNGÖRMEDE
SERUM S100A8/A9 PROTEİNİNİN ROLÜ

DR. ŞEYMA ŞUMNU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ÖZGÜR MEHTAP

28.11.2018 / 327

KOCAELİ, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim, sabır ve özenleri ile yetişmeme katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sadettin Hülagü başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım ve tez çalışmam süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç.Dr.Özgür Mehtap'a,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını eksik etmeyen Hematoji Poliklinik hemşiremiz sevgili Neriman Çetin'e,

Ve son olarak tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan, her daim sevgi ve desteklerini hissettiren kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şeyma Şumnu

Kocaeli, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
KISALTMALAR	4
ŞEKİL DİZİNİ	6
TABLO DİZİNİ	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Hodgkin Lenfoma	9
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	9
2.1.2. Epidemiyoloji.....	10
2.1.3. Risk Faktörleri.....	11
2.1.3.1. Epstein-Barr virüsü	11
2.1.3.2. HIV ve immünsüpresyon	11
2.1.3.3. Sosyoekonomik Faktörler	12
2.1.3.4. Genetik Faktörler	13
2.1.3.5. Diğer Faktörler	13
2.1.4. Patogenez	14
2.1.5. Histopatolojik Sınıflandırma.....	19
2.1.6. Klinik Özellikler.....	21
2.1.8. Tanı	25
2.1.9. Evreleme	26
2.1.10. Prognoz	28
2.1.11. Tedavi.....	30
2.1.12. Tedaviye Yanıtın Değerlendirmesi	32
2.2. S100 Proteinleri	34
2.2.1. S100 Proteini, S100A8/A9 Kompleksinin (Kalprotektin) Yapısı ve Genel Özellikleri.....	34
2.2.2. S100A8/A9 un inflamasyondaki rolü.....	35
2.2.3. S100A8/A9 un tümör gelişimindeki rolü.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
3.1. Gereçler.....	38
3.2. Yöntemler	39

3.2.1. Hasta Seçimi Ve Verilerin Toplanması.....	39
3.2.2. Örneklerin Hazırlanması	39
3.2.3. Serum S100A8/A9 (Kalprotektin) Düzeyleri.....	40
3.2.4. Etik Kurul Onayı	41
3.2.5. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	52
9. EKLER	53
9.1. EK-1: Gönüllü Bilgilendirme Ve Onam Formları.....	53
10. KAYNAKÇA.....	58

KISALTMALAR

HL: Hodgkin lenfoma

CHL: Klasik hodgkin lenfoma

NHL: Non-hodgkin lenfoma

NSCHL: Nodüler sklerozan hodgkin lenfoma

MCCHL: Mikst selüler hodgkin lenfoma

LRCHL: Lenfositten zengin hodgkin lenfoma

LDCHL: Lenfositten fakir hodgkin lenfoma

NLPHL: Nodüler lenfosit baskın hodgkin lenfoma

NHL: Hodgkin dışı lenfoma

HRS: Hodgkin Reed-Sternberg

EBV: Epstein-Barr virüs

LMP :Latent Membran Protein

PD-1 :Programmed Death-1 (Programlanmış hücre ölümü)

PD-L1 :Programmed Death Ligand-1

HIV: Human Immunodeficiency Virus

AIDS : Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu

CMV: Sitomegalovirus

MHC: Majör histo-uyumluluk kompleksi

TCR :T hücre reseptörü

HLA: İnsan lökosit antijeni

Treg: Regülatuar T lenfositler

IL: Interlökin

LCA: Lökosit ortak antijen

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

LDH: Laktat dehidrojenaz

LAP: Lenfadenopati

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

IPS: International Prognostic Score

GHSG: German Hodgkin Study Group
EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer
NCIC: National Cancer Institute, Canada
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
MRI: Manyetik rezonans görüntüleme
BT: Bilgisayarlı tomografi
FDG-PET: 2-floro-2-deoksi-D-glukoz pozitron emisyon tomografi
KT: Kemoterapi
ABVD: Doksorubisin (adriamisin); bleomisin; vinblastin; dakarbazin
BEACOPP: Bleomisin; etoposid; doksorubisin; siklofosfamid; vinkristin; prokarbazin; prednizon
COPP: Siklofosfamid; vinkristin; prokarbazin; prednizon
DHAP: Deksametazon, yüksek doz ARA-C, sisplatin
ICE: ifosfamid, karboplatin, etoposid
GDP: gemitabin, deksametazon, sisplatin
IGEV: ifosfamid, gemitabini vinorelbin
BV: Brentuksimab vedotin
RT: Radyoterapi
OKIT: Ototog Hematopoetik Kök Hücre Nakli
TLR: Toll-like Reseptör
MRP: myeloid-related protein
RAGE: ileri glikasyon son ürünleri için reseptör
DAMP: hasar-ilişkili moleküler patern
SLE: Sistemik lupus eritematozus
RA: Romatoid artrit
PMN: polimorfonükleer
MDSC: Miyeloid kaynaklı süpresör hücre
DAMP: Hasar-ilişkili moleküler patern

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Hodgkin lenfoma Reed-Stenberg hücresi.....	14
Şekil 2: Mikroçevre.....	15
Şekil 3: Şekil 3: Lenfomada evreyi belirlemede kullanılan lenf nodu bölgeleri.....	22
Şekil 4: S10018/A9 Heterodimer Yapısı.....	35
Şekil 5: S100A8/A9 (Kalprotektin) standart eğrisi.....	41
Şekil 6: Hasta ve kontrol grubu S100A8/A9 median değerleri.....	44
Şekil 7: Hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası S100A8/A9 düzeyleri.....	45
Şekil 8: İleri ve erken evre HL hastalarında S100A8/A9 düzeyleri karşılaştırılması.....	46
Şekil 9: Hasta grubu ESR, CRP değerleri ile S100A8/A9 düzeylerinin korelasyonu.....	47

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: HL’de Klinik Ve Histopatolojik Bulguların Sitokin Salınımı İle İlişkisi.....	17
Tablo 2: Hodgkin lenfoma histolojik alt tipleri.....	20
Tablo 3: Hodgkin lenfoma hastalarında tutulan bölgelerin sıklığı.....	21
Tablo 4: Ann-Arbor Evreleme sistemi ve Cotswald modifikasyonu.....	26
Tablo 5: Tanı ve Evreleme İçin Yapılması Gereken İşlemler.....	27
Tablo 6: Evre I-II Hodgkin Lenfoma için prognostik skorlama sistemleri.....	29
Tablo 7: İleri Evre Hodgkin Lenfoma’da Kullanılan IPS Skorlama Sistemi.....	30
Tablo 8: Deauville kriterleri.....	33
Tablo 9: Lenfomada uluslararası uyum projesinin görüntüleme alt komitesi kararları.....	33
Tablo 10: Hasta grubunun bazal laboratuvar değerleri.....	42
Tablo 11: Hasta grubunun klinik özellikleri.....	43
Tablo 12: Hasta grubunun Deauville skorlaması.....	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Daha önceleri Hodgkin hastalığı olarak adlandırılan Hodgkin lenfoma (HL) ilk kez 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır. HL sıklıkla bir bölgedeki lenf nodu tutulumu ile başlamaktadır. Histolojik olarak, tümör dokusunda küçük lenfositler, histiositler, eozinofiller, nötrofiller ve plazma hücreleri gibi reaktif hücreleri içeren mikst infiltrasyon gözlenir.¹ Hodgkin Reed-Sternberg hücreleri (HRS) HL'nin ayırt edici hücreleridir. Bu hücreler, büyük, sıklıkla multinükleer, özel görünüm ve immünofenotipe sahiptir. HRS hücreleri, olguların hemen tamamında B hücre kökenli olup, çok nadiren T hücrelerden köken almaktadır.²

Günümüzde hastalığın nedeni bilinmemekle birlikte, viral enfeksiyonlar, çevresel etkenlere maruziyet ve çeşitli genetik yanıtlar gibi farklı patolojik süreçler sonucu gelişebileceği ileri sürülmektedir. Reed Sternberg hücresi etrafında başlıca olarak CD4+ hücreler (genellikle T helper ve T regülatuar hücreleri) bulunur. HRS bazı kemokin ve sitokinleri salgılar. HRS çevresindeki neoplastik olmayan hücreler salgılanan kemokin ve sitokinlere duyarlıdır. Bu hücreler salgıladıkları sitokinler ile HRS hücrelerinin idamesinde rol oynar.³ Hodgkin lenfoma HRS hücreleri etrafında inflamasyonun da eşlik ettiği bu özelliği ile sadece lenfomalar içerisinde değil tüm maligniteler arasında özel bir yere sahiptir.⁴

Nötrofiller ve monositler inflamasyon bölgesine ilk göç eden immün hücrelerdir ve hücrelerin inflamasyon bölgesine göçü ileri derecede düzenlenen bir süreçtir. Bu süreçte sadece selektin ve integrinler gibi klasik adezyon molekülleri değil aynı zamanda kemokin, kemokin reseptörleri ve bir grup inflamasyon regülatörü olan alarminler görev almaktadır.⁵ Alarminler arasında, nötrofil ve monositlerin sitoplazmasında da yüksek miktarda bulunan heterodimerik bir protein olan S100A8 /A9, inflamatuvar yanıtın kritik bir oyuncusu olarak tanımlanmıştır.⁶

S100A8/A9 serum seviyeleri, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis, vaskülit ve sistemik lupus eritematosus gibi birçok inflamatuvar hastalıkta hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. S100A8/A9'un hücre stresine veya doku hasarına yanıt olarak inflamasyon bölgelerinde lokal olarak salgılanması; bu proteinin plazma düzeylerinin geleneksel hastalık biyobelirteçlerine göre önemli bir avantajı olarak gözükmektedir.⁷⁻¹²

İnflamatuvar bir gösterge olmasının yanı sıra S100A8/A9'un onkogenezdaki rolü üzerinde de durulmaktadır. İçlerinde meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin de bulunduğu birçok

kanserde upregüle olduğu bildirilmiştir.¹³⁻¹⁵ S100A8/A9'un MAPK ve NF-κB sinyali üzerinden onkojenik genleri aktive ederek tümör progresyonu ve metastazlara etkisi olduğu düşünülmektedir.^{16,17} Bir diğer nokta ise kanserde immünsüpresyonu tetikleyen miyeloid kaynaklı süpresör hücrelerin bir lenfoma modelinde ve multipl myelom hastalarında yapılan çalışmalarda S100A8/A9 tarafından birikiminin arttığı gösterilmiştir.^{18,19}

Son olarak 2016 yılında Zhou ve arkadaşları yayınladıkları makalede serum S100A9 düzeylerinin NK/T hücreli lenfomalarda tedaviye yanıtınsızlığı öngörmedeki rolünü ortaya koymuşlardır.²⁰

Biz de çalışmamızda Hodgkin hastalarında tedavi öncesi serum S100A8/A9 düzeylerinin tedavi yanıtı ile korelasyonunu araştırmayı hedefledik. Bu konu daha önce başka bir çalışmada irdelenmemiş olup, çalışmamızın literature değerli katkı yapacağı düşüncesindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Hodgkin lenfoma, lenfoid dokunun, sıklıkla germinal merkezli B hücrelerinden köken alan malign bir hastalıdır. Kendine özgü bir hücresel yapısı ve immünotipik özellikleri mevcuttur. Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı ile karakterize olmasının yanısıra bir grup non-neoplastik enflamatuvar hücre popülasyonu içermektedir.²

Hodgkin lenfomalar, morfoloji ve immünofenotipleri temel alınarak klasik HL ve nodüler lenfosit baskın HL olarak iki ana alt gruba ayrılır.²¹

Hodgkin lenfoma, sadece lenfomalar arasında değil, aynı zamanda tüm maligniteler içinde, tümör dokusu içinde bulunan neoplastik hücre oranının nispeten yetersiz olma durumundan dolayı özel bir yere sahiptir. 1800'lü yılların başlarına kadar bu özellik, patoloğlar arasında HL'nin reaktif bir süreç mi yoksa neoplastik bir süreç mi olduğu konusunda kafa karışıklığına neden olmuştur.^{22,23}

Hodgkin hastalığı ile ilişkili bilgiler ilk olarak 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır. Bir patoloğ olan Thomas Hodgkin, postmortem olarak 7 olguluk bir seride lenf

bezlerinin makroskopik görünümlerini incelemiştir. Daha sonra 1856 yılında Samuel Wilks 45 olguluk bir seriyi neşretmiştir.²⁴

Hodgkin lenfomanın ilk histolojik sınıflandırılması 1944 yılında Jackson ve Parker tarafından yapılmıştır. Carl Sternberg ve Dorothy Reed Hodgkin lenfomanın ilk tanımını yapmıştır. 1930'lu yıllardan sonra tedavide radyoterapinin etkinliği gösterilmiştir. İlk klinik evrelendirme 1950 yılında yapılmış ve 1970'li yıllardan itibaren de De Vita ve arkadaşları kombine kemoterapi ile tedavi sonuçlarını yayınlamıştır.²⁵

Hodgkin lenfomada, klasik Reed Sternberg hücresinin ve inflamatuvar ortamının tanımı yüz yıldan eski olmasına rağmen, Hodgkin hücrelerinde klonal immünoglobulin gen yeniden düzenlemelerinin keşfiyle, Hodgkin lenfomanın B hücre kökenli bir neoplazm olarak anlaşılması son yirmi yıl içinde olmuştur.^{26,27}

Hodgkin lenfomanın hem biyolojisine hem de histopatolojik özelliklerine odaklanan zengin bir bilimsel literatür oluşturulmasına rağmen, HL patogenezi hakkında birçok soru hala devam etmekte ve bu neoplazmın patolojik özelliklerinin klinik davranışlarına dönüşümünü anlamaya yönelik çalışmalar sürmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve diğer ekonomik olarak gelişmiş bölgelerde, HL tüm lenfomaların yaklaşık yüzde 10'unu, tüm kanserlerin yüzde 0,6'sını ve tüm kanser ölümlerinin yüzde 0,2'sini oluşturmaktadır.²⁸⁻³⁰

Klasik HL'nın yaklaşık yüzde 90'ını oluştururken, nodüler lenfosit baskın HL olguların geri kalanını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, CHL'nin histolojik alt tiplerinin dağılımı coğrafyaya, sosyoekonomik faktörlere, ırk / etnik kökene ve yaşa göre değişir.³¹

Hodgkin lenfomanın yıllık insidansı 2-3/100.000 olup erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenir (1.4/1). Hastalık 15-34 ve 60 yaş üzeri olmak üzere bimodal dağılım gösterir. Ancak son yıllarda ileri yaşlarda gözlenen pik lenfomaların tanısında sitolojik, histokimyasal ve moleküler tekniklerin ilerlemesi ile azalma eğilimindedir. Bu yaş gurubunda HL tanısı yerine NHL sıklıkla da difüz büyük B hücreli lenfoma tanısı konulmaya başlanmıştır. Genç adultlerde nodüler sklerozan ileri yaşlarda ise miks sellüler tip daha sık ortaya çıkar.

Ayrıca CHL alt tiplerinin dağılımında sosyoekonomik faktörler, Epstein-Barr virüsüne (EBV) maruz kalma yaşı ve HIV / AIDS yaygınlığı önemli rol oynar.³²

2.1.3. Risk Faktörleri

Hodgkin lenfomanın etiyojisi tam olarak aydınlatılmamakta birlikte EBV ile HL birlikteliğini destekleyen veriler mevcuttur. Ayrıca HIV pozitif/AIDS'li hastalarda HL'nin insidansı artmaktadır. Hodgkin lenfoma yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip, yüksek eğitimli, küçük ailelerde daha sık görülmektedir. Ayrıca aynı aile bireyleri arasında daha sık görülmesi de genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Aşağıda bu faktörlerden kısaca bahsedilmektedir.

2.1.3.1. Epstein-Barr virüsü

Serolojik olarak EBV enfeksiyonu geçirdiği gösterilen genç erişkinlerde HL 3 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca HL'li hastaların lenf bezlerinde %30-50 oranında EBV genomunun varlığı gösterilmiştir.²⁵

Hodgkin / Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinde EBV'nin saptanması, hastalığın histolojik alt tipine, coğrafyaya ve hastanın immün yetmezlik durumuna göre değişir. EBV çoğunlukla MCCHL ve LDCHL alt tipleri ile ilişkilidir. HIV enfeksiyonu veya diğer immünsüpresif durumları olan hastalarda meydana gelen hemen hemen tüm HL vakaları EBV pozitifdir. Ayrıca bazı genetik özelliklere sahip hastalarda EBV-pozitif CHL gelişme riski daha yüksek olabilmektedir.

EBV enfeksiyonu dünya çapında çok yaygındır (yetişkinlerin yüzde 90 ila 95'inde olduğu tahmin edilmektedir), ancak enfekte bireylerin sadece küçük bir kısmında EBV pozitif HL gelişir. EBV, enfeksiyöz mononükleozun nedenidir ve bir çalışma, enfeksiyöz mononükleozdan sonra HL gelişme riskinin yaklaşık 1/1000 olduğunu ortaya koymuştur.³³

2.1.3.2. HIV ve immünsüpresyon

HIV ile enfekte hastalarda ve immün yetmezlikle ilişkili diğer durumlarda HL insidansı artmıştır. Bu popülasyondaki HL'li hastalarda EBV hemen hemen her zaman pozitifdir. HIV ile enfekte hastalarda HL için rölatif riskin 5-25 kat arttığı bildirilmiştir. HIV ile enfekte kişilerde artmış HL insidansı olmasına rağmen, HL, AIDS-ilişkili malignitelerden biri olarak kabul edilmez.³⁴

HIV enfeksiyonu ile ilişkili hemen hemen tüm HL vakalarında EBV pozitifdir ve çoğunlukla histolojik tip LDCHL'dir.³⁵

ABD'de, HIV enfeksiyonu, LDCHL ve MCCHL tanısına sahip orta yaşlı erkeklerde, siyahilerde ve Latin Amerika kökenlilerde önemli oranda pozitif saptanmıştır.³⁶

Ayrıca HL riski, solid organ nakli, hematopoietik hücre nakli ve immünsüpresif ilaçlarla (örneğin otoimmün hastalıklar için) tedavi sonrası da artış gösterir.³⁷⁻³⁹

Nadiren, CHL, kronik lenfositik lösemnin Richter transformasyonu olarak da ortaya çıkabilir ve bu durum immünsüpresif tedavi (örn. fludarabin) veya EBV ile ilişkili olabilir.⁴⁰

2.1.3.3. Sosyoekonomik Faktörler

Histolojik alt tiplerin ve yaşın dağılımı, çeşitli coğrafi bölgelerde endüstriyel gelişme seviyesi ile paralellik göstermektedir: ABD, Avrupa ülkeleri ve diğer gelişmiş ülkelerde, en yüksek HL insidansı genç erişkinlerde görülür ve yaşlı erişkinlerde (yaklaşık 65 yaş) daha az olmak üzere bir pik daha yapar.⁴¹

Lenfomalar, gelişmiş ülkelerde adolesanlarda en sık görülen kanserdir (15 ila 19 yaşları arasında yeni kanser tanılarının yüzde 21'i) ve HL bu vakaların yaklaşık üçte ikisini oluşturur.³⁰

Aksine, düşük sosyoekonomik düzeyi olan bölgelerde, erkekler için çocukluk çağında bir başlangıç piki, genç yetişkinlerde nispeten düşük oranlar ve yaşlı erişkinlerde belirgin bir pik daha vardır.⁴²⁻⁴⁴

Gelişmekte olan toplumlarda, MCCHL ve LDCHL nispeten yaygın HL alt tipleridir. Oysa yüksek sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda NSCHL baskın alt tiptir ve LDCHL nadir görülmektedir.^{45,46}

MCCHL riski ise yüksek bir yaşam standardının göstergesi olan sosyoekonomik faktörlerle ters ilişkilidir.^{47,48} Ekonomik olarak gelişmiş bölgelerde yaşayan düşük sosyoekonomik düzeye sahip gruplar arasında baskın alt tipler MCCHL ve LDCHL'dir.⁴⁹

Sosyoekonomik faktörler ve hastalık insidansı arasındaki ilişkinin, HL gelişiminde rol oynayan ortak bir çevresel veya enfeksiyöz ajana maruz kalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, ancak spesifik bir ajan ve/veya maruziyet net değildir.⁵⁰

2.1.3.4. Genetik Faktörler

Hodgkin lenfoma görülen bir kişinin aile üyelerinde HL görülme riski 3-9 kat artmıştır.⁵¹

Etyolojiyi belirlemeye yönelik çalışmalarda kalıtsal yatkınlık yaratan genlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. HLA genleri bu konuda suçlansa da hastalıkla ilişkili HLA alt tipleri net olarak belirlenebilmiş değildir. Öte yandan; hangi ekstrinsik faktörlerin bu genleri aktive ettikleri de net olarak bilinmemektedir.⁵²

Hodgkin lenfoma ve klas I HLA A1, B5, B8 ve B18 allelleri arasında zayıfta olsa bir ilişki olduğu ve familial nodüler sklerozan tip ile HLADRB1*, 1501, DQA1*, 0102, DQB1*, 0602 allelleri ve TAP geni arasında korelasyon olduğu rapor edilmiştir.⁵³

Hodgkin lenfoma için risk faktörü olarak diğer genetik lokusların tutarlı bir şekilde tanımlanması söz konusu değildir. HL riskini arttırdığı bildirilen bazı genler arasında REL, EOMES, ERAP1, IL13, PVT1, GATA3 ve TCF3 yer almaktadır.^{54,55}

2.1.3.5. Diğer Faktörler

Primer veya kazanılmış immün yetmezlik, otoimmün hastalıklar veya kronik inflamatuvar hastalıklar gibi diğer immün aracılı hastalıkların HL riskini artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Örneğin romatoid artritli hastalarda HL için rölatif risk erkek ve kadınlarda 2-5 kat arasında artış göstermektedir.⁵⁶

Bir başka çalışmada ise sağlıklı bireylere oranla inflamatuvar barsak hastalığına sahip olgularda HL riskinin 8,6 kat arttığı ortaya konmuştur.⁵⁷

Ayrıca tüberküloz hastalarında da HL riskinin arttığını gösteren bazı klinik çalışmalar vardır.⁵⁸

Bazı çalışmalarda fazla miktarda sigara tüketiminin genç erişkinlerde HL görülme riskini arttırdığı ortaya konmuştur.⁵⁹

Yine obezitenin de HL riskini arttırabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁶⁰

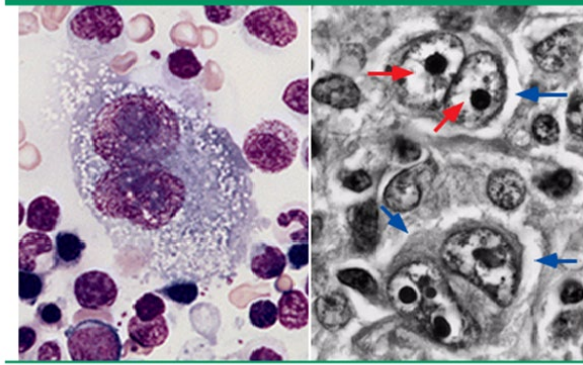
Ancak hiçbir çalışma bu faktörlerin HL ile doğrudan ilişkili olduğunu kanıtlamak için yeterli değildir.

2.1.4. Patogenez

Hodgkin lenfoma vakalarının yüzde 90'ından fazlası klasik HL (CHL) iken, geri kalanı nodüler lenfosit baskın HL'dir (NLPHL).

Hodgkin Reed-Sternberg hücreleri (HRS) HL'nin ayırt edici hücreleridir. Bu hücreler, büyük, sıklıkla multinükleer, özel bir görünüm ve immünofenotipe sahiptir. Klasik HL da HRS nin karakteristik mikroskopik görünümü, baykuş gözlerine benzeyen çift çekirdekli bir morfolojidedir.²

Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphoma



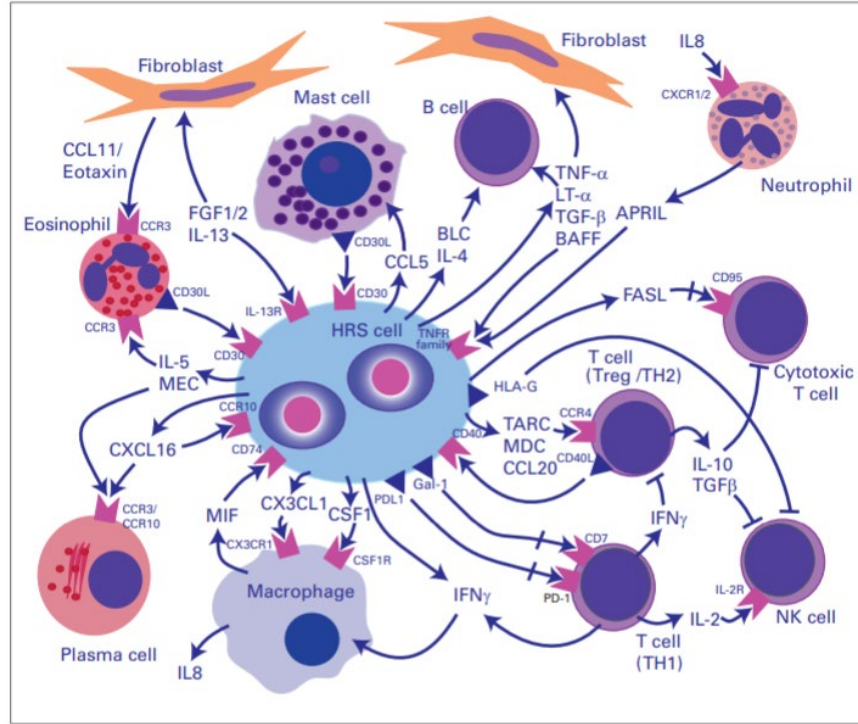
Left panel: Reed-Sternberg cell as seen in a bone marrow specimen. Right panel: Reed-Sternberg cells in a lymph node section. Note the characteristic clear area surrounding the nucleoli in the right panel (red arrows), giving an "owl's eyes" appearance to the nuclei. Shrinkage artifact causes these cells to separate from the adjacent tissue, leaving a clear area surrounding these cells (ie, lacunar cells, blue arrows).

Şekil 1: Hodgkin Lenfoma Reed-Stenberg hücresi⁶¹

Hem NLPHL' de hem de klasik HL' de malign hücrelerin çoğunlukla B lenfositlerden köken aldığı gösterilmiştir. Klasik HL olgularının yaklaşık % 98'i germinal merkez veya post germinal merkezde yer alan periferel B hücrelerinden köken alırken % 2 olguda T lenfositlerden köken aldığı düşünülmektedir.^{62,63}

Hodgkin lenfomalar, histolojik olarak, HRS nin yanısıra çok daha büyük bir oranda , lenfositler, makrofajlar, eozinofiller, nötrofiller, plazma hücreleri ve mast hücrelerini içeren, malign olmayan enflamatuar hücrelerden zengin, heterojen bir karışımdan oluşur. Tüm bu hücreler birlikte tümör mikroçevresini oluşturur (Şekil 2).³

Hodgkin lenfomada mikroçevrenin lenfoma patogenezinde kritik rolü olduğu pek çok kez gösterilmiştir. Reaktif enflamatuar hücreler, HRS hücrelerinden gelen sinyaller tarafından çekilir; buna karşılık, enflamatuar hücreler HRS hücrelerinin büyümesini destekler ve değişken stromal reaksiyonları indükler.⁶⁴



Şekil 2: Mikroçevre

HL oluşumunda çeşitli patolojik mekanizmalar rol oynar:

Anormal gen-protein ekspresyonu - Klasik HL'nin HRS hücreleri, germinal merkez B hücrelerinden üretilir, karakteristik immünofenotipi ve gen ekspresyon özelliklerini kaybetmiştir. Tipik olarak, cHL'deki HRS hücreleri CD30 ve CD15'i eksprese eder ve CD45'ten yoksundur.²¹ CD45 (lökosit ortak antijeni [LCA] olarak da bilinir), hemen hemen tüm diğer lenfoid hücre tipleri tarafından eksprese edilir; CD15 genellikle granüositler ve monositler üzerinde eksprese edilir, ancak inaktif B hücreleri üzerinde eksprese edilmez; ve CD30 ekspresyonu genellikle sadece HRS hücreleri, anaplastik büyük hücreli lenfoma ve embriyonal karsinomda görülür.⁶⁵ HL vakalarının az bir kısmı çoğu B hücresinde bir markır olan CD20'yi eksprese eder; ve çoğu germinal merkezli B hücrelerinin karakteristik bir

göstergesi olan BCL6'yı eksprese etmez.⁶⁶ Diğer B hücresi markırları ve T hücresi antijenleri için immünohistokimyasal işaretler genellikle negatiftir. Aksine NPLHL'nin HRS hücreleri genellikle BCL6, CD20 ve PAX5 dahil olmak üzere B soy proteinlerinin ekspresyonunu korur. Bu kuralın bir istisnası, NPLHL'nin HRS hücrelerinde, normal germinal merkez B hücrelerinde eksprese edilen bir marker olan CD10 için genellikle negatif olmasıdır.^{67,68}

Sitogenetik ve mutasyonlar - Spesifik kromozomal bölgelerin gen mutasyonları ve kazançları veya kayıpları, HRS hücrelerinin büyüme, farklılaşma ve hayatta kalma özelliklerini değiştirerek HL patogeneze katkıda bulunur.

CHL'nin HRS hücreleri sıklıkla anöploiddir ve spesifik kromozomal bölgelerdeki anormalliklerin bazıları HRS hücrelerinin büyüme, farklılaşma ve hayatta kalma özelliklerini değiştirerek HL patogeneze katkıda bulunur.⁶⁵

9p24.1 kromozomunun gen amplifikasyonu, cHL'deki en yaygın anormalliklerden biridir. Bu bölgedeki kromozomal kazançlar, HL patogenezinde rol oynayan JAK2, JMJD2C, PDL1 ve PDL2 genlerinin eşzamanlı disregülasyonuna yol açarak HL patogeneze katkıda bulunur.⁶⁹

Anormal Sinyalizasyon - RS hücrelerinde CD30 ve CD40 ekspresyonundaki artış NFkB ve c-jun N-terminal kinaz yolunun aktivasyonu ve sonuç olarak da RS hücre proliferasyonu, adhezyon moleküllerinin ekspresyonu, sitokin salınımı ile ilişkilendirilmiştir. Sinyal yollarındaki mutasyonlarla birlikte, bu faktörler mikroçevreyi etkileyerek HRS hücresi büyümesine ve hayatta kalmasına katkıda bulunur. HRS hücrelerinde anormal sinyalizasyon başlıca, apoptozu önleyen ve hücre proliferasyonunu destekleyen NF-kB transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu ve yapıcı nükleer aktivitesini içerir. NF-kB aktivasyonu, negatif regülatörlerin kaybolması veya mutasyonundan ve pozitif regülatörlerin veya NF-KB yolunun bileşenlerinin kopya sayısının artışından kaynaklanır. CHL patogenezinde yer alan diğer yollar arasında JAK-STAT, NOTCH-1, TNF ve diğerleri bulunur. HL'da lenf nodunun anormal ortamı, yakınlardaki immün sistem hücrelerinin büyümesini, farklılaşmasını ve işlevini de etkiler.^{70,71}

Hodgkin lenfomada üretilen sitokinlerin histopatolojik görünüm ve klinik bulgularla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Klasik Hodgkin Lenfomada (cHL) eozinofili ve kollajen skleroz gibi histopatolojik bulgular IL-4, IL-5, eotaksin, IL-6, IL-7, IL-13, Tümör nekroz faktör (TNF), lenfotoksin, Transform Büyüme Faktörü Beta (TGF- β) ve basic fibroblast growth faktör salınımına bağlanmıştır. Sitokinler tarafından düzenlenen adhezyon moleküllerinin de RS hücrelerine ve çevreleyen komşu T lenfositlere etki ederek hastalığın metastatik kapasitesini belirlediği düşünülmüştür. Sistemik semptomlar en fazla artmış IL-6 seviyesi ile ve tedavi almamış hastalardaki immünsüpresyon da en fazla TGF- β seviyesi ile korrelasyon göstermiştir.⁷²

Tablo 1: HL’de Klinik Ve Histopatolojik Bulguların Sitokin Salınımı İle İlişkisi

Bulgular	Sitokinler
B semptomları	TNF, LT-alfa, IL-1, IL-6
Polikaryon oluşumu	INF-gama, IL-4
Skleroz	TGF-β, LIF, PDGF, IL-1, TNF
Akut faz reaksiyonu	IL-1, IL-6, IL-11, LIF
Eozinofili	IL-5, GM-CSF, IL-2, IL-3
Plazmasitoz	IL-6, IL-11
Hafif trombositoz	IL-6, IL-11, LIF
T hücre ve HRS hücre etkileşimi	IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-9, TNF, CD30L, CD40L, CD80, CD86, LT-alfa
İmmün yetmezlik	TGF-β, IL-10
Otokrin büyüme faktörleri	IL-6, IL-9, TNF, CD30L, M-CSF
ALP de artış	M-CSF
Nötrofil aktivasyonu ve birikimi	IL-8, TNF, TGF-β

İmmün yanıtta kaçış - HRS hücreleri, mikroçevrede yoğun immün sistem hücrelerinin varlığına rağmen bağışıklık yanıtından kaçarak hayatta kalabilmek için mekanizmalar

geliştirmiştir. Bu konuda en önemli rollerden birini regülatuar T lenfositler (Treg) üstlenmektedir.

Treg lerin bu mekanizmayı 3 yolla sağlayabileceği öne sürülmüştür:

- a) İnterlökin (IL) -10 ve diğer İmmünsüpresif sitokinlerin üretilmesi
- b) Hücre-hücre etkileşiminin önlenmesi
- c) PD-1 ekspresyonu

HL'dan etkilenen lenf nodlarında; Treg'ler, yoğun immünosupresif bir ortamın oluşmasını indükler. Böylece RS hücrelerine karşı etkisiz bir immun klirens ortamı oluşur.⁷³

PD-1 immün kontrol noktasının inhibisyonu, cHL'nin HRS hücrelerinde immün yanıtta kaçma açısından kritiktir. Normal bağışıklık yanıtında PD-1 sinyali, T hücrelerinin aşırı aktivasyonunu kontrol etmeye yardımcı olur. Aşırı doku hasarını önlemek, bağışıklık toleransını korumak ve otoimmün hastalıkları ve aşırı alerjik reaksiyonları önlemek için bağışıklık reaksiyonunun gücü kontrol edilmelidir. PD-1, aktive edilmiş T hücreleri, T regülatuar hücreler, foliküler T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler, B hücreleri ve makrofajlar üzerinde eksprese edilir.^{74,75}

PD-1'in iki ligandı vardır: PD-L1 ve PD-L2. PD-L1, HRS hücreleri, tümör içine sızan makrofajlar, dendritik hücreler ve diğer bazı malign hücreler üzerinde yüksek oranda eksprese edilir. PD-L1 VE PD-L2, PD-1'e bağlanarak PD1+ lenfositlerin down regülasyonunu ve apoptozisini indükler. PD-L1 ve PD-L2'nin aşırı ekspresyonu, cHL'de HRS hücresinin hayatta kalmasına izin veren bir immünprotektif nişin oluşturulmasına da katkıda bulunur.

Neredeyse tüm cHL vakalarında PD-L1 ve / veya PD-L2 genetik lokasyonlarında değişiklik vardır. 9p24.1 kromozomunun (PD-L1 ve PD-L2'nin kromozomal lokusu) gen amplifikasyonu veya polisomisi , protein ekspresyonunun kopya sayısına bağlı bir artışına neden olur. Ek olarak, 9p kromozom ampikonu hemen hemen her zaman JAK2 içerir, bu da cHL'nin HRS hücreleri tarafından PD-1 ligand ekspresyonunu daha da artırır. Ayrıca HRS hücreleri, makrofajlar üzerinde PD-L1 ekspresyonunu sağlayan lokal sinyaller üretir.⁷⁶⁻⁷⁸

İnsan lökosit antijeninin (HLA) ekspresyon kaybı da, özellikle EBV-negatif vakalarda cHL'nin ortak bir özelliğidir ve HRS hücrelerinin bağışık yanıttan kaçmasına katkıda bulunabilir.⁷⁹

EBV ilişkili patogenez - Primer EBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir, ancak enfeksiyöz mononükleoz tablosu da gelişebilmektedir. Enfeksiyon sonrası virolojik yanıt genellikle kontrol altındadır, ancak viral enfeksiyon eradike edilememektedir ve virus konakta persiste olarak kalmaktadır. Nadir görülmekle birlikte bazı vakalarda EBV ilişkili maligniteler gelişir. EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıkların gelişiminde hem genetik lezyonlar hem de immunsupresifler riski artırmaktadır. EBV ilişkili lenfoid tümörler sıklıkla EBV spesifik T lenfositlerin immunsupresanlarla inhibe edilmesinden kaynaklanmaktadır.⁸⁰

EBV; B lenfositlerine major zarf proteini gp350 aracılığı ile girerek B hücresindeki C3d kompleman reseptörü olan CD21'e bağlanmaktadır, HLA klas II antijenleri kofaktör olarak görev yapmaktadır. Daha sonra EBV'nin gH, gL ve gp42 glikoproteinleri hücre içerisine girmektedir. Ardından EBV'nin lineer DNA'sı sirküler bir yapı olarak epizom şeklini almakta ve EBV bu şekilde B lenfosit içinde latent bir enfeksiyon oluşturarak yıllarca sessiz şekilde bellek B lenfositleri içinde yaşamakta ve latent dönemde de latent membran proteinlerini (LMP) sentezlemeye devam etmektedir. Virusun latent olması NK ve T hücrelerince ortadan kaldırılma olasılığını azaltmaktadır. Virusun insan IL-10'a homolog IL-10 oluşturması ile hücre sağ kalımı ve bcl-2 düzenlenmesi etkilenir. Makrofaj ve Th-1'den salınan sitokin yapımı azalmaktadır.⁸¹

EBV pozitif RS hücreleri, primer EBV enfeksiyonunda da salgılanan EBV ilişkili proteinleri salgılamaktadır. Bunlar, EBV nükleus antijen-1, latent membran protein (LMP)-1 ve 2'dir (38). LMP-1, CD40 reseptörünü; LMP-2a, B hücre reseptörünü taklit etmektedir. Bu sayede immun sistem hücreleri EBV 'yi tanıyamamaktadır.⁸⁰

2.1.5. Histopatolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), HL olgularını morfoloji ve immünofenotip temel alınarak nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) ve klasik tip HL (CHL) olmak üzere 2 ayrı kategoride sınıflandırmaktadır (Tablo 1). Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) ve klasik tip HL. Klasik tip HL ise kendi içinde 4 farklı histolojik alt grup olarak sınıflandırılmıştır²¹:

Tablo 2: Hodgkin lenfoma histolojik alt tipleri (WHO sınıflaması)
Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL)
Klasik Hodgkin lenfoma (CHL)
*Nodüler Sklerozan Hodgkin lenfoma (NSCHL)
*Miks Selüler (MCCHL)
*Lenfosit Zengin(LRCHL)
*Lenfosit Fakir (LDCHL)

Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL); klinik presentasyon, immunfenotipik özellikler, hastalık seyri ve prognoz bakımından HL'nın diğer formlarından farklıdır. NLPHL'da neoplastik hücrelerin CD 20 ekspresyonu olduğu bilinmektedir. Hastaların çok büyük bir kısmına evre IA döneminde tanı konulmaktadır. Tutulum özellikle periferik lenf nodularından başlar. Klinik, prognoz ve yaşam süresi olarak diğer HL tiplerinden daha iyi seyretmektedir.⁸²⁻⁸⁵

Klasik Hodgkin lenfoma (CHL);

➤ **Nodüler Sklerozan tip:** Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Mediasten ve servikal lenf nodu tutulumu siktir. Daha çok genç bayanlarda görülür. İyi prognozlu histopatolojik alt gruplardan biridir.^{2,86-88}

➤ **Mikst selüler tip:** Gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. Her yaşta, özellikle orta yaşlarda görülür. LZ ve NS histopatolojik tiplere göre daha kötü seyir gösterir.⁸⁶⁻⁸⁸

➤ **Lenfosit zengin tip:** Klasik HL'nın en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır. Genellikle erken evrede tanı konur. Periferik lenf nodundan başlar, mediasten tutulumu nadirdir. Hodgkin dışı lenfomaya özellikle de diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşme riski veya nüks gelişme riski diğer histopatolojik alt gruplardan daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir.⁸⁶⁻⁸⁸

➤ **Lenfosit fakir tip:** Tanı konduğunda sıklıkla ileri evrededir, ileri yaşta görülür ve genellikle yaygın hastalık şeklindedir. Lenfosit fakir tip en az görülen ve prognozu en kötü olan histopatolojik tiptir.⁸⁶⁻⁸⁸

2.1.6. Klinik Özellikler

Klasik hodgkin lenfomalı hastaların çoğu asemptomatik lenfadenopati veya göğüs grafisinde kitle görünümü ile prezente olur.⁸⁹ Konstitüsyonel semptomlar ("B" semptomları: ateş, gece terlemesi veya kilo kaybı) vakaların yaklaşık yüzde 40'ında görülür.⁹⁰ Az sayıda vakada, cHL'nin klinik prezentasyonu daha spesifik veya atipiktir.

Lenfadenopati - Lenfadenopati, başvuru sırasında cHL'li hastaların üçte ikisinden fazlasında saptanmaktadır. Lenfadenopati tipik olarak, ağrısız ve lastik kıvamındadır.⁹¹

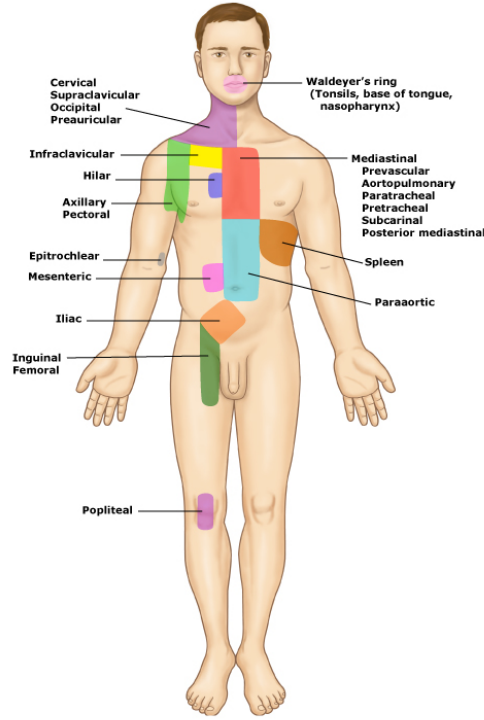
Boyun en sık tutulum bölgesidir. Hastaların yüzde 60 ila 80'inde servikal ve / veya supraklaviküler düğümleri tutulmuştur. Aksiller nod tutulumu hastaların yaklaşık yüzde 30'unda, inguinal tutulum ise hastaların yüzde 10'unda bulunur. Fizik muayenede tespit edilememelerine rağmen, mediastinal nodlar yüzde 50 ila 60, retroperitoneal nodlar ise hastaların yüzde 30'unda tutulmaktadır. Sadece infradiafragmatik lenfadenopati nadirdir ve hastaların yüzde 10'undan azında görülür.⁹²

Frequency of involved sites in pathologically staged untreated patients with Hodgkin lymphoma

Site	Percent involved
Nodal sites, spleen, and liver	
Cervical nodes	
Left side	60 to 70
Right side	50 to 60
Mediastinal nodes	50 to 60
Paraaortic nodes	30 to 40
Axillary nodes	
Left side	30 to 35
Right side	25 to 35
Spleen	30 to 35
Hilar nodes	15 to 35
Iliac nodes	15 to 20
Inguinal nodes	8 to 15
Liver	2 to 6
Mesenteric nodes	1 to 4
Waldeyer's ring	1 to 2
Extranodal sites	
Total extranodal	10 to 15
Bone marrow	1 to 4
Other (eg, lungs, bone)	10 to 12

Tablo 3: Hodgkin lenfoma hastalarında tutulan bölgelerin sıklığı⁹³

Lymph node regions in lymphoma



Lymph node regions used to determine stage in lymphoma.

Şekil 3: Lenfomada evreyi belirlemede kullanılan lenf nodu bölgeler⁹⁴

Hodgkin lenfoma genellikle, tek bir lenf nodu bölgesinden diğerine bitişik lenf nodlarına lenfatik kanallar yoluyla ilerler. Genelde yayılım şekli sırasıyla; boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, sonra da dalak, karaciğer ve kemik iliğine yayılım şeklindedir. Atlamalı ve / veya hematolojik yayılım nadirdir, immün sistemi baskılanmış hastalarda (ör. HIV / AIDS) daha sık görülür.⁹⁵⁻⁹⁷

Mediastinal kitle - Rutin göğüs grafisinde mediastinal kitlenin saptanması, cHL'nin bir diğer yaygın klinik prezentasyonudur. Kitle asemptomatik olabilir veya öksürük, nefes darlığı veya retrosternal göğüs ağrısı ile ilişkili olabilir. Ön - arka akciğer grafisinde en uzun transvers transtorasik çapının 1/3'ünü aşan mediastinal kitle “büyük mediastinal kitle” veya “bulky” olarak adlandırılır. Bulky hastalığı olan hastalar dışında perikardiyal veya plevral efüzyonlar ve superior vena kava sendromu ile başvuru nadir görülür.^{2,86-88}

Erken evre cHL'li hastalar arasında büyük mediastinal kitle varlığı, tedavi kararlarını etkileyen olumsuz bir prognostik faktördür.^{98,99}

B semptomları - B semptomları özellikle ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), gece terlemesi veya kilo kaybını (Son altı ay içinde vücut ağırlığının yüzde 10'un üzerinde başka sebeplerle açıklanamayan kaybı ifade eder. Diğer semptomlar (örn. Yorgunluk, kaşıntı, alkole bağlı ağrı) B semptomları olarak kabul edilmez.

B semptomları genellikle lenfadenopatiye eşlik eder, hastalar nadiren sadece B semptomları ile başvururlar. B semptomlarının varlığı hastalık evresine göre değişir; B semptomları evre I / II cHL'li hastaların $< 20\%$ 'inde bulunurken ileri evre hastaların ise 50 kadarında mevcuttur.⁹⁸

Klasik hodgkin lenfomaya eşlik eden ateş genellikle akşamları daha belirgindir ve zamanla daha şiddetli ve sürekli hale gelir. Nadiren 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemler sonrası, yüksek derecede ateşli dönemler görülebilir. Bu 'Pel Ebstein' tipi ateş olarak tanımlanır ve HL için patognomiktir.¹⁰⁰ B semptomlarının varlığı, tedavi kararını etkileyen olumsuz bir prognostik faktördür.⁹⁸

Kaşıntı - Kaşıntı başvuru sırasında hastaların yaklaşık yüzde 10 ila 15'inde görülür ve cHL tanısından aylar hatta yıllar önce başlayabilir. Kaşıntı tipik olarak yaygındır ve bazen yoğun skarlarla neden olacak kadar şiddetlidir. Kaşıntı bir B semptomu olarak kabul edilmez.¹⁰¹

Alkolle ilişkili ağrı - Nadiren, cHL hastaları alkol alımından sonra şiddetli ağrıdan şikayetçidir. Ağrı tipik olarak az miktarda alkolün bile alınmasından birkaç dakika sonra başlar. Alkolle ilişkili ağrı genellikle kemik tutulumu olan bölgelerde görülür, ancak lenfadenopati bölgelerinde de ortaya çıkabilir. Alkolle ilişkili ağrı nadirdir ($< 10\%$) ve prognostik önemi yoktur, ancak cHL tanısı için oldukça spesifiktir. Alkolle ilişkili ağrının mekanizması bilinmemektedir.¹⁰²

Daha az yaygın klinik prezentasyonlar - Klasik hodgkin lenfoma, ektranodal hastalık, atlamalı lenf nodu yayılımı, kemik iliği veya karaciğer tutulumu ve izole laboratuvar anormallikleri ile de prezente olabilmektedir. Bu bulgular herhangi bir hastada görülebilir, ancak insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu veya diğer immün sistemi baskılanmış hastalarda daha sık görülür.

- **Karaciğer tutulumu** - Karaciğer tutulumu, anormal karaciğer fonksiyon testleri veya karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık, diğer spesifik olmayan bulgular olarak ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, cHL'de tek başına karaciğer tutulumu nadirdir. Nadiren, fulminan karaciğer yetmezliği, hepatik infiltrasyon olmadan paraneoplastik bir bulgu olarak da ortaya çıkabilir.¹⁰³⁻¹⁰⁵
- **Kemik / kemik iliği tutulumu** - Kemik tutulumu nadir görülür. Hastalarda genellikle kemik ağrısı öyküsü veya serum alkalın fosfataz veya kalsiyum artışı ile prezente olur. Kemik iliği infiltrasyonu açıklanamayan sitopeni veya kemik ağrısı olarak ortaya çıkabilir. Başvuru sırasında cHL'nin kemik iliği tutulumu ileri klinik evre ile ilişkilidir; yeni tanı konmuş cHL olan tüm hastaların yüzde 6,5'ine kadar bildirilmiştir, ancak erken evre hastalığı olanların hemen hemen hiçbirinde saptanmamıştır.^{106,107}
- **Nefrotik sendrom** - Nefrotik sendrom, erken evre cHL hastalarında paraneoplastik bir sendrom olarak ortaya çıkabilir. Genel patolojik patern minimal değişiklik hastalığıdır, ancak fokal segmental glomerüloskleroz da ortaya çıkabilir.¹⁰⁸
- **Diğer organ tutulumu** - HL olgularında primer akciğer tutulumu nadiren görülebilmektedir.¹⁰⁹ Gastrointestinal sistem ve tonsiller doku hem primer, hem de ikincil tutulum yeri olarak nadiren rapor edilmiştir.^{110,111} Merkezi sinir sisteminin (CNS) de cHL tarafından doğrudan tutulumu nadirdir (örn. Başvuruda \leq % 0,5).¹¹²

Laboratuvar bulguları

- **Anemi** - Anemi, cHL'nin kemik iliğinin tutulumu, hipersplenizm, kronik inflamasyon anemisi gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir ve nadiren immün trombositopeni eşik eden veya etmeyen Coombs pozitif hemolitik anemiye bağlı olabilir.^{113,114}
- **Eozinofili** - Eozinofili HL'de nispeten yaygındır ve eozinofil üreten ve / veya eozinofil üretimini uyarıcı kemokinlerin (örn., İnterlökin-5, eotaksin) salınımdan kaynaklanır.^{115,116}
- **Lenfopeni** - İleri evre Hodgkin Lenfomalı hastalarda hem B hem T lenfosit azalmasından kaynaklanan lenfositopeni gözlenir.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek olabilir ve hastalık aktivitesini gösteren testlerden biridir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak C-reaktif protein (CRP), ferritin gibi akut faz reaktanları da artabilir.¹¹⁷

- Artmış fibrinojen seviyesi.
- Artmış haptoglobulin seviyesi.
- Artmış serum alkalen fosfataz seviyesi: Bu kemik veya karaciğer tutulumunun göstergesi olabilir.
- Artmış LDH seviyesi.
- Artmış serum-soluble interlökin 2 reseptör (sIL-2R) seviyesi: Teşhiste artmış seviye tedavi başarısızlığında artmış risk ile korrelasyon gösterir.¹¹⁸
- Artmış beta 2 mikroglobulin: HL'li hastaların tümör evresi ile korrelasyon gösterir ve artmış seviye kötü prognoza işaret eder.^{86,119}
- **Diğer** - Diğer laboratuvar anormallikleri lökositoz, trombositoz ve hipoalbuminemi, içerebilir.

2.1.8. Tanı

Tanısal işlemler öncelikle hikâye, tam bir sistemik fizik muayene ile birlikte serum elektrolitleri, laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal inceleme, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ve diğer radyolojik incelemeleri içermektedir.

Öyküde lenfadenopatinin varlığı, süresi; öksürük veya diğer solunumsal semptomlar; açıklanamayan ateş, terleme, kilo kaybı, kaşıntı ve alkole bağlı ağrı, önceki malignite öyküsü, kemoterapi veya radyoterapi alımı; insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu veya diğer immünoşüpresif durum; veya ailede lenfoproliferatif, miyeloproliferatif hastalıklar veya diğer malignite öyküleri sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede lenf nodu boyutu, sayısı ve bölgeleri, splenomegali veya hepatomegali varlığı dahil tüm erişilebilir lenfoid bölgeleri değerlendirilmelidir.

Öykü , fizik muayene veya laboratuvar çalışmalarına göre organ tutulumu olduğundan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesi için ultrason, CT, MRI, PET gibi görüntüleme yöntemleri gerekebilir.

Tanı ve histolojik alt grubun tayininin doğru bir şekilde yapılabilmesi için doku tanısı mutlaka gereklidir. Doku tanısında Eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir.¹²⁰

Acil tedavi gerektiren nadir olgularda çekirdek (core) biyopsi uygulanabilir. Patoloji preparatları güvenilirlik açısından deneyimli hemato-patologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir. Klasik HL’da Reed-Sternberg hücreleri görülürken NLPHL’da lenfosit baskınlığı görülür. Reed-Sternberg hücreleri CD30 ve CD15 ile boyanırken bazen CD20 (+) ve CD45 (-) saptanır. Lenfosit baskın hücreler CD20 ve CD45 ifadesine sahip iken, CD15 ve CD30 ifade etmezler.¹²¹

2.1.9. Evreleme

Hodgkin lenfoma tanısı alan hastalarda bir sonraki aşama evrelemedir. Evreleme tedavi seçimi ve prognozu belirler. Evrelendirme ve hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla boyun, toraks, üst ve alt abdomen kontrastlı tomografileri ve gerekli ise MRG istenebilir. Günümüzde Hodgkin lenfoma’ da PET-BT daha yaygın kullanılmakta olup hastalarda evreleme, tedaviye yanıtı izleme ve tedavi sonrası reziduel hastalık araştırılmasında yararlı olduğu gösterilmiştir.¹²²

Hodgkin lenfoma evrelemesinde standart olarak 1971 de Ann Arbor konferansı kriterleri ve bu kriterlerin 1988’de Costwald’da modifiye edilmiş şekli kullanılmaktadır. Her bir evre kendi içinde A ve B alt kategorilerine ayrılır. “A” sistemik semptom bulunmadığını gösterir, “B” ise B semptomu varlığını gösterir.¹²³

Ann Arbor sınıflamasında; lenf bezleri, waldeyer halkası, timus ve dalak nodal alanları oluştururken; kemik iliği, kemik, gastrointestinal sistem, deri, merkezi sinir sistemi, akciğerler, üreme organları, adneksler, karaciğer, böbrekler, uterus v.b. organlar ise ektranodal alanları oluşturmaktadır.¹²³

Tablo 4: Ann-Arbor Evreleme sistemi ve Cotswald modifikasyonu¹²³

Evre	
I.	Bir lenf bezi veya lenfosit yapının tutulumu, örnek: dalak, timus veya Waldeyer halkası (evre I), veya bir ektranodal bölgenin tutulumu (evre IE).
II.	Diyafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf bezi bölgesi (evre II) veya lenfoid yapının tutulumu (evre IIE). Tutulan anatomik bölge sayısı rakam ile gösterilmelidir (örnek II3).

III.	Diyafraqmanın her iki tarafında iki veya daha fazla lenf bezi bölgesi (evre III), veya lokalize ekstralenfatik bir bölgenin tutulumu (evre IIIE) ya da dalak (evre IIIs) veya her ikisinin tutulumu (evre IIIEs)
IV.	Lenf bezi tutulumu olsun ya da olmasın bir veya daha fazla ekstralenfatik organın difüz tutulumu. Karaciğer veya kemik iliğini lokalize tutulumu evre IV değerlendirilir.
Ekstranodal hastalık: Evre I-III de lenf bezinden lokal yayılım ile bir tek ekstralenfatik tutulum olmasını tanımlar. Ekstranodal tutulum semboller ile tanımlanması önerilir (Kİ: Kemik iliği, Ak: Akciğer, D: Deri, Kc: Karaciğer, P: Plevra, K: Kemik).	
Sistemik semptomlar	
A Semptom yok.	
B Ardışık 3 günde nedeni ortaya konulamayan ateş, gece terlemesi, son 6 ay içinde vücudun >%10 kilo kaybı.	
X (Bulky hastalık) BT veya MR da palpabl ve abdominal nodal kitle çapı ≥ 10 cm olmasıdır. PA grafide T5-6 seviyesinde mediastinal kitlenin toraks çapının 1/3'nden büyük olması mediastinal kitle olarak tanımlanır.	

Hodgkin lenfomada Tanı, evreleme ve takipte yapılması gerekenler Tablo 6'da gösterilmiştir.¹²⁴

Tablo 5: Tanı ve Evreleme İçin Yapılması Gereken İşlemler

A. Öncelikle Gerekli Olanlar
1. Histopatolojik tanının doğrulanması
2. Fizik muayene
a) Lenf nodu ve organomegali muayenesi b) B semptomları
3. Performans durumunun belirlenmesi (ECOG)
4. Laboratuvar testleri
a) Tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, periferik kan yayması b) LDH, alkalin fosfataz, bilirubin, kalsiyum, albümin, AST, üre, kreatinin c) Akciğer grafisi, toraks, abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografisi d) Kemik iliği biyopsisi e) HIV testi, gebelik testi

- f) Doksorubusin içeren rejimler için ekokardiografi
- g) Pozitron emisyon tomografisi

B. Özel Durumlarda Gerekli Olanlar

1. KT ya da pelvik RT planlan hastalara semenin dondurularak saklanması
2. IVF (Invitro Fertilizasyon) ya da over doku, oositinin dondurularak saklanması
3. Pelvik RT planlanan premenopozal kadınlarda overde yer değişikliği
4. Boyun bilgisayarlı tomografisi
5. ABVD ve BEACOPP verilmesi planlanan hastalara solunum fonksiyon testi
6. Dalak bölgesine RT planlanan hastalara pnömokok, meningokok, H.influenza aşısı

2.1.10. Prognoz

Hodgkin lenfoma, tedavi ile yüksek oranda kür sağlanabilen bir hastalık olmakla birlikte, tedavi seyrinde oluşabilecek morbidite ve mortalite nedeniyle, hastalığın nasıl bir klinik seyir göstereceğini öngörebilen ve tedavi planının belirlenmesine yardımcı olabilecek bazı prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu prognostik faktörler, tümöre bağlı (patoloji, anatomik yayılım, tümör biyolojisi) ve hastaya bağlı (yaş, cinsiyet, performans durumu, komorbid hastalıklar, immünite, sosyoekonomik durum gibi) olmak üzere farklı kategorilerde incelenebilir.

Hodgkin lenfomada en önemli prognostik faktör evredir. 5 yıllık hastalıksız sağkalım Evre I ve II' de yaklaşık %90, evre III' te %80, evre IV' te %65 bulunmuştur.

Prognozu belirlemek üzere HL hastaları 3 grupta incelenir:

- Erken evre (Evre I-II) iyi prognostik grup (favorable),
- Erken evre (Evre I-II) kötü prognostik grup (unfavorable),
- İleri evre hastalık (Evre III-IV).

Günümüzde erken evre ve ileri evre HL için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Erken evre (evre I ve evre II) hastalar; farklı gruplar tarafından belirlenmiş kötü prognoz faktörlerinden en az birini bulundurup bulundurmamalarına göre, erken evre favorable ve erken evre unfavorable olmak üzere risk gruplarına ayrılır. Hastalarda bu bulgulardan en az birinin bulunması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. Erken evre HL için GHSG, EORTC, NCIC ve NCCN gruplarınca önerilen prognostik sınıflama özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.¹²⁵

Tablo 6: Evre I-II Hodgkin Lenfoma için prognostik skorlama sistemleri

RİSK FAKTÖRÜ	GHSB	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş	-	≥50	≥40	-
Histoloji	-	-	Karığık hücreli ve ya lenfositten fakir	-
ESR ve B semptomu	>50 mm/s asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu var	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu var
Mediastinel Kitle	MMR>0,33	MTR>0,35	MMR>0,33 veya >10 cm	MMR>0,33
Nodal Alan Sayısı	≥3	≥4	≥4	≥4
Ekstranodal Lezyon	Var	-	-	-
Bulky	-	-	-	>10 cm

MTR: Mediastinal torasik oran, maksimum mediasten genişliği/ maksimum intratorasik genişlik
MMR: Mediastinal kitle oranı, maksimum tümör genişliği/ maksimum intratorasik genişlik

İleri evre HL için, IPS (Uluslararası prognostik skorlama) skorlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 7). Bu skorlamaya göre hastada ikiden fazla puan olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir.¹²⁶ Buradaki prognostik faktörler hastalığın sağ kalımı ile yakından ilişkilidir.

Buna ek olarak PET-CT tedaviye yanıtı değerlendirmede önem taşır. 2 kür ABVD kemoterapi sonrası PET-BT sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada PET-BT de FDG tutulumu olmayan hastalarda hastalıksız ve genel sağ kalımın daha iyi olduğunu gösterilmiştir. Bu düşünce özellikle ileri evre Hodgkin hastalarında tedavi için oldukça yön göstericidir.¹²⁷

Tablo 7: İleri Evre (Evre III-IV) Hodgkin Lenfoma'da Kullanılan IPS Skorlama Sistemi

Klinik Özellik	0 Puan	1 Puan
Serum Albumin (g/dl)	≥4	<4
Hemoglobin (g/dl)	≥10.5	<10.5
Yaş	<45	≥45
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Ann Arbor Evresi	I-II-II	IV
Lökosit (10⁶/L)	<15	≥15
Lenfopeni (10⁶/L %)	≥0.6	<0.6 (<%8)
0-2 Puan: Düşük Risk 3-4 Puan: Orta Risk 5-7 Puan: Yüksek Risk		

Hodgkin lenfomalı hastaların serum örnekleri potansiyel hastalık biyomarkeri açısından araştırılmıştır. Bunların arasında en göze çarpanı Thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 (TARC) dir. TARC Reed-Stenberg hücresine spesifiktir ve bu yüzden NLPHL de artmamıştır. Şimdiye kadar tanı sırasında erken yanıt değerlendirmesinde tedavi bitiminde ve relapsın öngörülmesinde bir biyomarker olarak çalışılmıştır. Bazal TARC düzeyleri IPS gibi diğer bilinen prognostik risk faktörleriyle korele olarak bulunmuştur. Ve tedaviye yanıtı ön gören çok değişkenli modellere katkı sağlayabilir.¹²⁸ Genç Hodgkin lenfoma hastalarında lenf nodu büyümesiyle kombine olarak prediktif değeri vardır. CD30, CD163 gibi diğer biyomarkere kıyasla tedavi yanıtıyla en fazla korele olan TARC tır.¹²⁹ Artmış IL-2R ve IL-6 sağkalım açısından bağımsız ve kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur.¹¹⁸ Yine eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği¹¹⁷, artmış beta 2 mikroglobulin düzeyleri HL'li hastaların tümör evresi ile korrelasyon gösterir ve artmış seviye kötü prognoza işaret eder.^{86,119}

2.1.11. Tedavi

Klinik çalışmalarda tedavi için yapılan ortak uygulama ile HL hastaları erken evre iyi prognostik grup, erken evre kötü prognostik grup, ileri evre grup olmak üzere 3 tedavi grubuna bölünmüştür.

- **Erken Evre İyi Prognostik Hastalıkta Tedavi**

Kemoterapi ve radyoterapi (RT) kombinasyonları standart tedavilerdir.¹³⁰ Bu hasta grubunda 2 kür ABVD sonrası PET değerlendirmesi Deauville skoru 1-4 ile uyumlu ise RT önerilmektedir.¹³¹ Deauville skoru 5 ile uyumlu ise biyopsi önerilir ve pozitif saptanırsa refrakter hastalık protokolü uygulanması önerilir.¹³² Biyopsi yapılamayan hasta grubunda 2 kür yüksek BEACOPP ve RT uygulanabilir. İki kür ABVD sonrası Deauville skoru 1-2 olan hastalarda; meme, tiroid gibi sekonder malignite riski yüksek ise RT verilmeden toplam 4 kür ABVD verilmesi bir diğer tedavi seçeneğidir.^{133,134}

- **Erken Evre Kötü Prognostik Hastalıkta Tedavi**

Altmış yaş altı erken evre kötü riskli hastalarda standart tedavi 4 kür ABVD + 30 Gy RT'dir.¹³⁵ Alman HL grubu, Bulky hastalığı evre I-II olmak koşulu ile bu gruba sokmaktadır. 2 kür yüksek doz BEACOPP + 2 kür ABVD takiben RT alternatif bir tedavidir. Ancak Alman grupları arasında yaygın kullanılmasına karşın ağır yan etki profili, ikincil malignite ve azospermi riski nedeniyle diğer gruplar arasında fazla destek görmemiştir.¹³⁶ Meme, tiroid gibi sekonder malignite riski yüksek olan hastalara RT uygulaması planlanıyor ise 6 kür ABVD bir diğer alternatif olabilir.¹³²

Genel uygulama iki kür ABVD sonrası PET ile ara değerlendirme yapılması ve Deauville skoru 1-3 olan hastalarda tedavi planına devam edilmesidir. Diğer bir seçenek olarak, 4 kür AVD+/-RT uygulaması ile progresyonsuz sağkalım farkı olmadığı gösterilmiştir.¹³⁷ Deauville skoru 4-5 olan hastalarda ise 2 kür yüksek doz BEACOPP ve RT uygulanması önerilir.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Deauville skoru 5 olan hastalarda biyopsi yapılması ve pozitif saptanırsa refrakter hastalık protokolü uygulanması önerilir.¹³²

- **İleri Evre Hastalıkta Tedavi**

İleri evre hastalarda standart tedavi kombinasyon kemoterapileridir. Kombinasyon kemoterapisi olarak başta IPS skoru 0-3 olan grupta tercih edilmek üzere ilk akla gelen yine ABVD olmalıdır. IPS skoru ≥ 4 olan hasta grubunda, Alman HL Grubu'nun yüksek doz BEACOPP ile ABVD karşılaştırmasında sonuçlar yüksek doz BEACOPP lehine çıkmış olsa da ABVD alan grupta nükseden hastaların kurtarma rejimlerine daha iyi yanıt vermesi ve yüksek doz BEACOPP yan etkisinin belirgin daha yüksek olması nedeniyle tercih uygulayan merkezin

deneyimine bırakılmalıdır.^{139,141,142} Özellikle 60 yaş üstü kombinasyon kemoterapisi alacak hastalarda tercih edilen tedavi ABVD protokolüdür.

Genel olarak 2 kür ABVD sonrası PET ile ara değerlendirme sonucuna göre tedavi kararı alınabilir. İki kür ABVD sonrası Deauville skoru 1-3 ise bleomisin toksisitesinden kaçınmak için 4 kür AVD önerilebilir.¹³⁸ Tedavi sonunda PET negatif ise TART önerilmez. Deauville skoru 4-5 olan hastalarda ise ülkemiz koşullarında 2 kür daha ABVD (toplam 4 kür) sonrası ikinci ara PET Deauville skoru 1-3 ise toplam 6 küre tamamlanması ve tedavi sonu PET negatif ise RT verilmemesi önerilir. Diğer bir yaklaşım ise 4 kür yüksek doz BEACOPP ile tedavinin tamamlanmasından sonra PET pozitif ise RT (sınırlı alanda pozitiflik), negatif ise tedavisiz izlem yapılmasıdır.^{138,143}

2.1.12. Tedaviye Yanıtın Değerlendirmesi

Hodgkin lenfomalı hastalarda PET evrelemede olduğu kadar tedaviye yanıt izlemede ve tedavi sonrası rezidüel hastalık araştırılmasında da büyük önem taşır. Tüm hastalarda imkanı olan durumlarda PET ile ara değerlendirme ve tedavi sonu değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi sonu yanıt değerlendirmesi kemoterapiden 3 hafta sonra ve RT öncesinde yapılmalıdır. Aksi takdirde yanıltıcı sonuçlar alınabilir.¹⁴⁴

PET incelemesi değerlendirilirken 2009 da düzenlenen Deauville kriterlerinin kullanılması bilhassa NCCN kılavuzunda önemli yer tutmaktadır. Buna göre mediasten ve karaciğer baz alınarak lenfoma odakları FDG tutulumuna göre derecelendirilir (tablo 8).¹⁴⁵ Bu kriterlere göre yapılan skorlama sonucu hastanın tedavisinin azaltılması ya da kuvvetlendirilmesine karar verilmektedir.¹⁴⁶ Skorlama sisteminde, 1 ve 2 puan; interim ve tedavi sonu değerlendirmede, tam metabolik yanıt olarak değerlendirilir. Daha yeni veriler; mediastenden fazla ve karaciğerden düşük ya da karaciğere denk tutulumu olan (3 puan) HL hastalarının da standart tedaviyle tedavi sonunda iyi prognoza sahip olduğunu göstermiştir. Ara değerlendirme için skor 1-3 tedaviye yanıtı olarak kabul edilmektedir. İnterim PET'te 4 ya da 5 puan; tutulumun başlangıca göre azaldığını ve kısmi metabolik yanıtı göstererek kemoterapiye duyarlı hastalığa işaret eder. Tedavi sonundaki 4 veya 5 puan ile rezidüel metabolik hastalık ise; tutulumda başlangıca göre azalma olsa da tedavi başarısızlığını gösterir. Bazale göre değişmeyen hatta artan tutulumla ve/veya lenfoma ile uyumlu yeni odaklarla görülen 4 veya 5 puan; interim değerlendirmede de tedavi sonu değerlendirmede de tedavi başarısızlığını gösterir. Tedavi sonu

PET değerlendirmesinde ise Deauville skor 4, 5 olan olgularda biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi sonucu negatif olması halinde hastaya 3 ay sonra PET ile tekrar değerlendirme yapılmalı ve PET'in negatifleştiği görülmelidir.¹⁴⁷

Tablo 8: Deauville kriterleri¹⁴⁵

Skor 1: Tutulum yok

Skor 2: Tutulum \leq mediasten

Skor 3: Tutulum $>$ mediasten \leq karaciğer

Skor 4: Tutulum $>$ karaciğer (orta derecede artmış)

Skor 5: Tutulum $>$ karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları

Skor 10: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

Uluslararası görüntüleme projesinde tedaviye yanıtı değerlendirmede PET-BT kullanılmaktadır (tablo 6).¹⁴⁸

Tablo 9: Lenfomada uluslararası uyum projesinin görüntüleme alt komitesi kararları

Tam yanıt (TY)	Hastalığa ait belirti olmaması. Başlangıçta PET pozitif veya herhangi bir reziduel kitlesi olanlarda PET'in negatifleşmesi. Başlangıçta kemik iliği tutulumu var ise daha sonraki biyopsilerde tutulum olmaması.
Kısmi yanıt (KY)	En büyük çapa sahip 6 lenfadenopatinin büyüklüğünde $>$ %50 küçülme. Diğer lenf bezleri, karaciğer ve dalakta büyüme olmaması. Tedavi sonra tutulan alanlardan en az birinde FDG pozitifliği. KY'da kemik iliği değerlendirmeye alınmaz.
Stabil hastalık (SH)	TY, KY veya progressif hastalık gurubuna girmeyenler. En az bir alanda FDG pozitifdir, yeni bir alanda FDG pozitifliği gelişmemiştir.
İlerleyici hastalık	Aşağıdakilerden birinin varlığı. A) 1.5 cm çapında yeni bir lezyonun gelişmesi (burada sadece FDG pozitifliği değerlendirmeye alınmaz.) B) bir lenf bezinden daha fazla olmak üzere toplam %50 den fazla büyüme c) Daha evvel kısa aksı $>$ 1cm olan lenf bezinde uzun çapın %50'den fazla büyümesi. Lezyonlar FDG-PET pozitif olmalıdır.

2.2. S100 Proteinleri

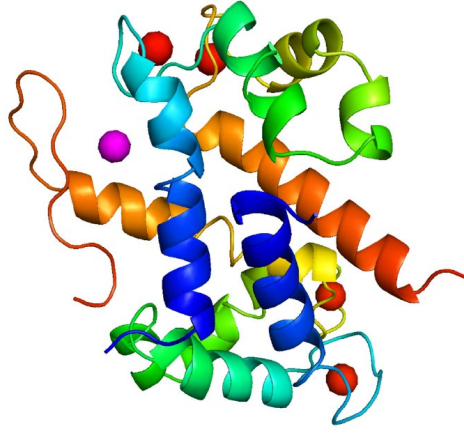
2.2.1. S100 Proteini, S100A8/A9 Kompleksinin (Kalprotektin) Yapısı ve Genel Özellikleri

S100 proteinleri, yirminin üzerinde üyesi bulunan bir protein ailesidir. İlk olarak 60'ların ortalarında sığır beyin fraksiyonlarında, %100 doymuş amonyum sülfatta kısmen çözünür olan sinir sistemi proteinleri olarak tespit edilmiş ve bu isimle adlandırılmışlardır.^{149,150}

Tüm S100 proteinleri yapılarında kalsiyum bağlayıcı EF-hand motifleri içerirler. Bu motifler, bir düğüm ile birbirine bağlı E ve F adı verilen iki heliksten oluşur.¹⁴⁹ Kalsiyum bu düğüm bölgesine bağlanır. S100 proteinlerinde biri karboksi terminalinde diğeri amino terminalinde olmak üzere ikişer adet EF-hand motifi bulunmaktadır. Karboksi terminalindeki, tüm EF-hand proteinlerinde (kalmmodulin, troponin vs.) ortaktır. Amino terminalinde bulunan diğeri motif ise S100 protein ailesine spesifiktir. Bu iki motifin arasında kalan bölgeye menteşe bölgesi adı verilir ve bu bölge ile karboksi terminaldeki amino asit kalıntısı S100 proteinlerinin kendilerine özgü fonksiyonlarından sorumludur. S100 proteinleri vücutta homodimer, heterodimer veya oligomer olarak bulunabilirler.¹⁵¹

S100 proteinlerinin, protein fosforilasyonu, hücre büyümesi ve hareketliliği, hücre döngüsünün düzenlenmesi, transkripsiyon, differensiyasyon ve hücre sağkalımı gibi pek çok fonksiyonları bulunmaktadır.¹⁵² Ayrıca kalsiyum bağlama özelliklerinden dolayı kalsiyum homeostazında da rol oynarlar. S100 proteinlerine ait fonksiyonların çoğu kalsiyum bağımlıdır ve çeşitli enzimlerin aktivitelerinin düzenlenmesi veya hücre iskeleti ile etkileşimleri gibi işlevlerini ancak kalsiyum ortamda bulunduğu zaman gerçekleştirebilirler.¹⁵³

S100 proteinlerinden S100A8 ve S100A9 ilk defa myeloid kökenli hücrelerde keşfedildikleri için myeloid-ilişkili proteinler olarak adlandırılmışlardır (S100A8: MRP8; S100A9: MRP14). Ca²⁺ bağlama özelliklerinden ötürü, sırasıyla Calgranulin A ve Calgranulin B olarak da adlandırılırlar. Daha yüksek oran stabiliteye sahip olduğundan homodimer formundan çok heterodimer formunda bulunurlar. S100A8 /A9'un heterodimer kompleksi için kalprotektin ismi kullanılır ve özellikle kompleksin antimikrobiyal özelliklerini ortaya koyar.¹⁵⁴



Şekil 4: S100A8/A9 Heterodimer Yapısı¹⁵⁴

Ca (kırmızı) ve Mg (mor) iyonlarına bağlı S100A8/A9 Heterodimer yapısı. S100A8 ve S100A9'un I (mavi) ve IV (turuncu) heliksleri birbirleriyle etkileşir ve stabil bir heterodimer için hidrofobik bir arayüz oluşturur. Her iki alt birimin 2 ve 3. sarmalları yeşil renkle gösterilmiştir.

2.2.2. S100A8/A9 un inflamasyondaki rolü

S100A8/A9 proteinleri; konsantrasyona, post-transkripsiyonel modifikasyonlara ve mikroçevreye bağlı olarak birden fazla rol oynama potansiyeline sahiptir. Hücre içi S100A8 / A9 komplekslerinin, hücre iskeleti modülasyonunda ve amionoasit metabolizmasında görevleri vardır, ayrıca patojenlere karşı koruyucu mekanizmalara katılır. Hücre dışı S100A8/A9 lökosit alımını ve sitokin sekresyonunu uyarma yeteneğine ek olarak ayrıca spesifik koşullar altında anti-enflamatuar özellikler sergiler, bu da bu proteinlerin inflamasyon sırasında homeostaza da katkıda bulunduğunu gösterir. Ayrıca, S100A8/A9 antimikrobiyal fonksiyona sahiptir ve hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz modülasyonuna katılır.¹⁵⁵

Nötrofiller ve monositler inflamasyon bölgesine ilk göç eden immün hücrelerdir ve bu olay kompleks bir süreçtir. Bu süreçte sadece selektin ve integrinler gibi klasik adezyon molekülleri değil aynı zamanda kemokin, kemokin reseptörleri ve bir grup inflamasyon regülatörü olan alarminler görev almaktadır.⁵ Alarminler arasında, nötrofil ve monositlerin sitoplazmasında da yüksek miktarda bulunan heterodimerik bir protein olan S100A8/A9, inflamasyon sırasında nötrofiller ve monositlerden aktif olarak salınır (ekstraselüler S100A8 /A9)

ve lökosit alımını ve sitokin sekresyonunu uyararak inflamatuvar cevabı modülasyonunda kritik bir rol oynar.⁶

S100A8 ve S100A9 proteinleri, nötrofillerdeki sitoplazmik proteinlerin yaklaşık %45'ini oluşturur. Fizyolojik koşullar altında nötrofiller ve miyeloid kökenli dendritik hücrelerde yeterli miktarda S100A8/A9 depolanırken, düşük seviyelerde S100A8/A9 monositlerde yapısal olarak eksprese edilir. S100A8/A9, travma, enfeksiyon, ısı, stres ve diğer birçok inflamatuvar süreç sırasında yoğun bir şekilde upregüle edilir.¹⁵⁵

Enfeksiyona bağlı inflamasyon, S100A8 / A9 sekresyonu için ana kaynaklardan biridir. Bakteri ile enfekte edildikten sonra, nötrofiller, makrofajlar ve monositler, inflamatuvar süreçleri, inflamatuvar sitokinlerin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve nitrik oksidin (NO) indüksiyonu ile inflamatuvar süreçleri modüle etmek için yoğun bir şekilde S100A8 / A9 salgırlar. Ayrıca S100A8 ve S100A9 proteinleri Zn²⁺ (çinko) 'ya bağlanma yetenekleri sayesinde antibakteriyel potansiyele de sahiptir. Bir çalışmada, klebsiella pnömoni enfeksiyonuna bağlı sepsisin erken döneminde S100A9 ekspresyonunun anlamlı derecede upregüle edildiği gösterilmiştir. Septisemi ile ilişkili septik şokta S100A9 ekspresyonunun hastanın ölümüne dek giderek arttığı bildirilmiştir.¹⁵⁶

Enfeksiyonun tetiklediği inflamasyon sırasında S100 proteinlerinin erken ekspresyonu S100A8 ve S100A9'un doğal bağışıklıkta ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde aracılık ettiğini göstermektedir. S100A8/A9 nötrofiller veya monositlerden pasif veya aktif olarak salındıktan sonra, TLR4 (toll-like reseptör 4) ve RAGE (ileri glikasyon son ürünleri için reseptör) gibi çoklu inflamatuvar yolları tetikleyerek vücudu patojenik enfeksiyondan korumada önemli bir rol oynar.¹⁵⁷ Bu proteinler immüniteyi aktifleyen reseptörlerin ligandı olarak davrandığı için bu proteinlerin infektif hastalıkların patogeneğinde de rol oynadığı ileri sürülmektedir.¹⁵⁸ Bu yüzden S100A8, S100A9 ve kalprotektin, DAMP (hasar-ilişkili moleküler patern) molekülleri adı altında da sınıflandırılmaktadır.

S100A8/A9 sitosol tübülün polimerizasyonu ve hücre iskeleti yeniden düzenlenmesine katılır. Vimentin, keratin ve aktin filamentleri ve özellikle mikrotübüller gibi hücre iskeleti komponentleri ile etkileşimde bulunarak immün hücrelerin göçünde rol oynamaktadırlar.¹⁵⁹ Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve lökosit endotel hücre etkileşimini de artırarak lökosit

göçünü uyarır. Dahası, bu proteinler endotelial hücreler arasındaki hücre içi bağlantıları değiştirir ve vasküler geçirgenliği artırır, lökosit ekstrasvazasyonunu kolaylaştırır.¹⁶⁰ Enfeksiyonun tetiklediği inflamasyon sırasında S100A8 /9 un ekspresyonu ve salınımı negatif feed-back i sağlayan düzenleyici mekanizmalarla sınırlandırılır.¹⁶¹

Enfeksiyonun tetiklediği inflamasyon dışında gut, diyabet ve obezite gibi metabolik inflamatuvar hastalıklarda serum ve inflamatuvar bölgelerde yüksek S100A8/A9 seviyeleri tespit edilmiştir. Gut hastalarında, nötrofiller etkilenen eklemlere göç eder ve S100A8/A9 salgırlar, bu da inflamasyonu hızlandırır.^{162,163}

Düzensiz ve aşırı immün yanıt, otoimmün hastalıklar ve inflamasyon gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları ile sonuçlanır. S100A8/A9'un upregülasyonu, çoklu bağışıklık sistemi disfonksiyonu hastalıklarında ortaya çıkar. Psoriatik artritli hastalarda S100A8/A9, sinovyal dokuda yoğun bir şekilde eksprese edilir ve bu durum lökosit migrasyonuna aracılık etmede S100A8/A9'un önemini gösterir. S100A8/A9 sadece serum ve sinovyal sıvıda değil, aynı zamanda psoriatik artrit plaklarında da saptanmıştır. Yine Romatoid artritte, S100A8 çoğunlukla aktif makrofajlardan salınır ve ekspresyon seviyesi, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve romatoid faktör gibi geleneksel parametreler ile koreledir.^{164,165} Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında, polimorfonükleer (PMN) hücrelerden salınan S100A8/A9 serum seviyeleri; özellikle anti-dsDNA antikoru pozitif ve lupus nefriti olanlarda artmıştır. Aktif SLE'li hastalarda S100A8/A9'un daha yüksek seviyeleri tespit edildiğinden, serum S100A8/A9 seviyeleri hastalık aktivitesini izlemek için kullanılabilir.¹⁶⁶

S100A8/A9 düzeyleri Juvenil RA¹⁶⁷, transplantasyon¹⁶⁸, inflamatuvar bağırsak hastalığı¹⁵⁴, diyabetik nefropatide mikrodolaşım bozukluğu¹⁶⁹, juvenil dermatomyozit¹⁷⁰ gibi birçok inflamatuvar hastalıkta biyobelirteç olarak kullanılabilir. CRP dahil olmak üzere rutin inflamasyon indeksleri ile karşılaştırıldığında, hücre stresine veya doku hasarına yanıt olarak inflamasyon bölgelerinde lokal olarak salgılanması özelliği ile S100A8/A9, özellikle RA, juvenil idiyomatik artrit, SLE ve diğer birkaç inflamatuvar hastalık için inflamasyon aktivitesi ve tedaviye yanıt için daha duyarlı bir biyobelirteç haline gelmektedir.^{157,171,172}

S100A8/9 klinik uygulamada tanı için ümit vadetmektedir. Hodgkin lenfomanın inflamatuvar doğası düşünüldüğünde çalışmamız bu alanda literatüre katkı verebilir.

2.2.3. S100A8/A9 un tümör gelişimindeki rolü

İnflamatuar bir gösterge olmasının yanı sıra S100A8/A9'un onkogenezdaki rolü üzerinde de durulmaktadır. Yapılan birçok çalışmada immünboyama yöntemiyle tümör dokusu incelendiğinde yalnızca dokuyu infiltre eden immün hücrelerde değil, neoplastik hücrelerde de bu proteinlerin yüksek miktarda üretildiği gösterilmiştir. İçlerinde meme, akciğer, pankreas, prostat ve kolorektal kanserlerin de bulunduğu birçok kanserde upregüle olduğu bildirilmiştir.¹³⁻¹⁵ S100A8/A9'un MAPK ve NF-κB sinyali üzerinden onkojenik genleri aktive ettiği gösterilmiştir. Dahası S100A8/A9 proteinlerinin, kanser hücrelerinin pre-metastatik nişleri belirledikleri ve metastatik potansiyelini arttırdıkları, ayrıca kanser kemorezistansı ve metastazı ile ilintili bir parakrin ağ bağlantısına da dahil oldukları gösterilmiştir.^{16,17} Bu proteinler, tümör hücrelerinin göçünü de kolaylaştırmaktadır. Bir diğer nokta ise kanserde immünsüpresyonu tetikleyen miyeloid kaynaklı süpresör hücrelerin bir lenfoma modelinde ve multipl myelom hastalarında yapılan çalışmalarda S100A8/A9 tarafından birikiminin arttığı gösterilmesidir.^{18,19} Ancak S100 proteinlerinin hematolojik hastalıklar ve lenfomadaki rolüne ilişkin veriler literatürde oldukça sınırlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

Triturus Cihazı: Grifols (İspanya/Barcelona)

Derin Dondurucu (-80 °C): Nuve FR290 (Türkiye)

Pipet uçları: Gilson D200 steril-pack (Fransa)

Otomatik Pipet (100 - 1000 µL/ 20 - 200 µL/ 5-50 µL) : Gilson Pipetmen Ultra (Fransa)

Santrifüj Cihazı: Nüve NF800R (Türkiye)

Santrifüj Cihazı: Hettich Zentrifugen Mikro 22R (Almanya)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Hasta Seçimi Ve Verilerin Toplanması

Bu çalışmaya, çalışma süreci dahilinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniğine başvurup Hodgkin Lenfoma tanısı koyulan 33 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise 20 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. 18 yaş altı olmak ve ek bir inflamatuvar hastalığa sahip olmak dışlama kriterleri olarak belirlendi. Tüm katılımcılardan yazılı onayları alındı.

Tüm hastaların, hematoloji bilim dalı arşivinde kayıt altında tutulan dosyaları incelenerek; yaş ve cinsiyet gibi demografik verilerine, tam kan sayımı, kreatinin, albumin, LDH, ürik asit, sedimentasyon, CRP, b-2 mikroglobulin gibi laboratuvar değerlerine, histolojik alt tip, ektranodal hastalık, bulky hastalık, B semptomu gibi klinik veriler ile PET görüntüleme sonuçlarına ulaşıldı. Tüm hastalar; tedavi öncesi PET bulguları ışığında Lugana Sınıflaması'na göre evrelendirildi. Evre I ve II olan hastalar erken evre, evre III ve IV olan hastalar ileri evre olarak belirlendi. Erken evre hastalar; EORTC kriterlerine göre, erken evre favorable ve erken evre unfavorable risk gruplarına ayrıldı. İleri evre hastalar için IPS hesaplandı. Bulky hastalık olarak, çapı 10 cm'i bulan ya da herhangi bir torasik vertebra seviyesinde transtorasik çapın 1/3'ünü aşan nodal kitleler kabul edildi.

Erken evre ve ileri evre hastalık için tedavide ilk seçenek olarak ABVD rejimi tercih edildi. Her 2 evre için de 2.kür ABVD sonrası PET ile ara değerlendirme yapıldı (interim PET). Daha sonra tedavi rejimi ileri evre hastalık için 6 küre , erken evre için 4 küre tamamlanan hastalara tedaviye yanıtı değerlendirmek üzere tekrar PET çekildi.

Hastaların interim ve tedavi sonu PET sonuçları 5 ölçekli Deauville skorlaması üzerinden sınıflandırıldı. Deauville 1, 2 ve 3 negatif (tedaviye yanıtı), 4 ve 5 ise pozitif (tedavi başarısızlığı: primer dirençli hastalık (refrakter), progresyon veya nüks) olarak belirlendi.

3.2.2. Örneklerin Hazırlanması

Tüm hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere 2 kez; tüm sağlıklı gönüllülerden bir defalığa mahsus 8 Ml kan biyokimya tüpüne alındı. Alınan kan örnekleri

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında 4000 g'de 10 dakika santrifüj edilip serumu ayrılarak analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

3.2.3. Serum S100A8/A9 (Kalprotektin) Düzeyleri

Kalprotektin düzeyleri araştırma amaçlı üretilen Human S100A8/A9 Heterodimer Quantikine ELISA kit (Minneapolis, USA) ile ölçüldü.

Örneğin hazırlanması:

Serum örnekleri oda ısısına getirilerek 200 kat dilüe edilmelidir. 200 kat dilüsyon işlemi için her 20 µL örneğe 180 µL 'Calibrator Diluent RDS-10' eklenir. Dilüsyon işlemi 10 µL dilüe örneğe 190 µL 'Calibrator Diluent RDS-10' eklenmesi ile tamamlanır.

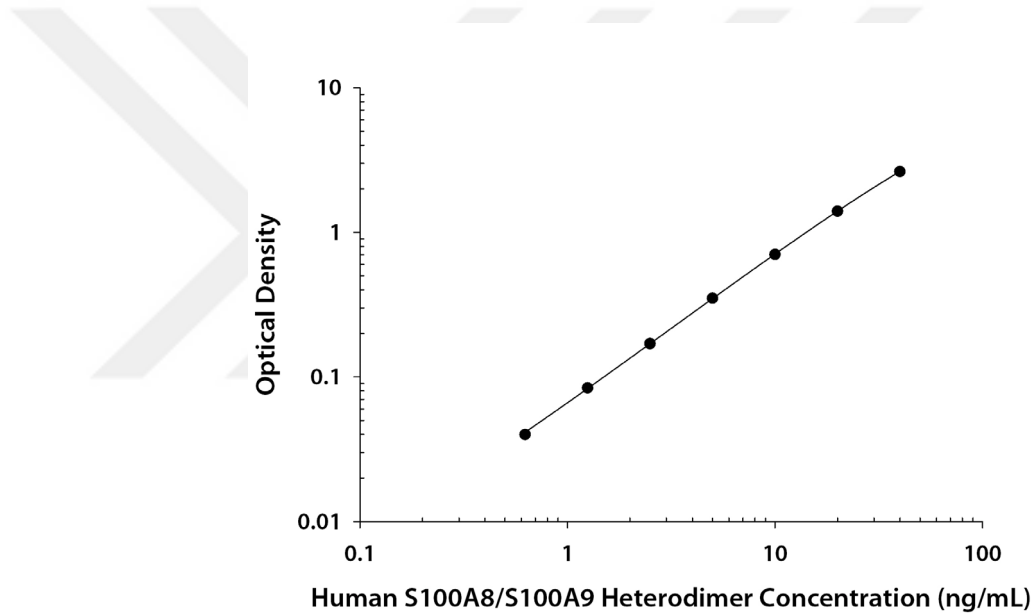
Ayracın (reagent) hazırlanması:

- **Wash Buffer:** 20 ml Wash Buffer konsantresi distile suya ekleyerek 500 ml Wash Buffer elde edilir.
- **Substrat solüsyonu:** Color Reagents A ve B, eşit volümlerde karıştırılır Işıktan korunarak 15 dk içinde kullanılmak üzere her kuyucuğa 200 µL bu karışımdan koyulur.
- **Human S100A8/A9 Heterodimer Standart Hazırlanışı:** Human S100A8/A9 Heterodimer Standartı ile 500 µL Calibrator Diluent RDS-10 karıştırılır. Bu şekilde 40 ng/ml'lik stop standart solüsyonunu elde edilmiş olur. Standartı 15 dk tam karışım olana dek karıştırılır ve işleme alınır.

Ölçüm prosedürü:

- Tüm araç ve örnekleri oda ısısına getirilir.
- Her kuyucuğa 50 µL Assay Diluent RD1-34 ekleyin.
- Her kuyucuğa 50 mikrolitre standart, kontrol ve hasta grubu örnekleri (örnekler daha önce anlatıldığı gibi dilüe edilmiş olmalıdır) eklenir.
- Plate in üstü yapışkan strip ile örtülerek oda havasında 500 ± 50 rpm 'ye ayarlanmış yatay orbital mikroplate shaker ile 2 saat inkübe edilir.
- İnkübasyon sonrası her kuyucuk 400 µL Wash Buffer ile 500 defa yıkanır.

- Sonra her kuyucuğa 200 µL S100A8/A9 Heterodimer konjugatı eklenir. Üzeri yapışkan strip ile örtülerek oda havasında iki saat shaker ile inkübe edilir.
- Ardından 400 µL Wash Buffer ile 500 defa yıkama işlemi tekrarlanır.
- Her kuyucuğa 200 µL Substrat Solüsyonu eklenir. Oda havasında 30 dakika gün ışığından korunarak inkübasyona bırakılır.
- Üzerlerine her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu koyulur.
- Her kuyucuğun optik dansitesi 30 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış miropate okuyucu ile belirlenir. Eğer dalgaboyu düzeltmesi mümkünse 540 ya da 570 nm'ye ayarlanarak sonuçlar hesaplanır.



Şekil 5: S100A8/A9 (Kalprotektin) standart eğrisi

3.2.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan araştırma onayı alındı (Araştırma karar no: 2018/18.14, proje no: 2018/327, onay tarihi: 28.11.2018). Çalışmaya alınan tüm bireyler, onam formu ile bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 2019/008

3.2.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 24. sürüm ile yapıldı. Öncelikle tüm değişkenler için Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği belirlendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edildi. İkili grupların karşılaştırılması ise yalnızca Mann-Whitney U testi ile yapıldı. 0. ve 6. ayda gözlenen değerlerin karşılaştırılmalarında bağımlı gruplarda T testi/Wilcoxon T testi uygulandı. Korelasyonlar için Spearman rho kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 33 hastanın yaş ortalaması $44,3 \pm 18,1$ (%66,3 erkek, %36,4 kadın) idi. Yirmi kontrol hastasının yaş ortalaması ise $36,3 \pm 11,5$ (%20 erkek, %80 kadın) idi. Hasta grubunun bazal laboratuvar değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Hasta grubunun bazal laboratuvar değerleri			
	Min	Max	Ortalama \pmSD
Lökosit (/μL)	3300	30169	11638 \pm 6502
Lenfosit (/μL)	244	7817	1616 \pm 1295
Hemoglobin (g/dL)	8,1	16,0	11,8 \pm 2,3
Platelet (/ μL)	135	700	342 \pm 141
Kreatinin (mg/dL)	0,36	1,62	0,72 \pm 0,26
Albumin (g/dL)	2,2	4,6	3,5 \pm 0,6
LDH (U/L)	129	496	231 \pm 81
Ürik asit (mg/dL)	1,6	8,1	4,4 \pm 1,4
Sedimentasyon (mm/h)	3	112	48,2 \pm 30,3
CRP (mg/L)	0,2	24,9	9,1 \pm 8,3
B2-mikroglobulin (μg/mL)	0,13	4,90	1,7 \pm 1,2

Hasta grubunun %57,6'sı evre 4, %27,3'ü evre 3, %12,1'i evre 2 ve %3'ü evre 1 Hodgkin lenfoma idi. En sık histolojik tipler %48,5 ile nodüler sklerozan ve %36,4 ile mikst sellüler tip idi. Hastaların %57'sinde B semptomları, %61'inde ektranodal tutulum ve %57'sinde ise dalak tutulumu mevcuttu. Sadece 3 hastada bulky kitle vardı. Hasta grubunun hastalık ilişkili klinik özellikleri Tablo 11'de sunulmuştur.

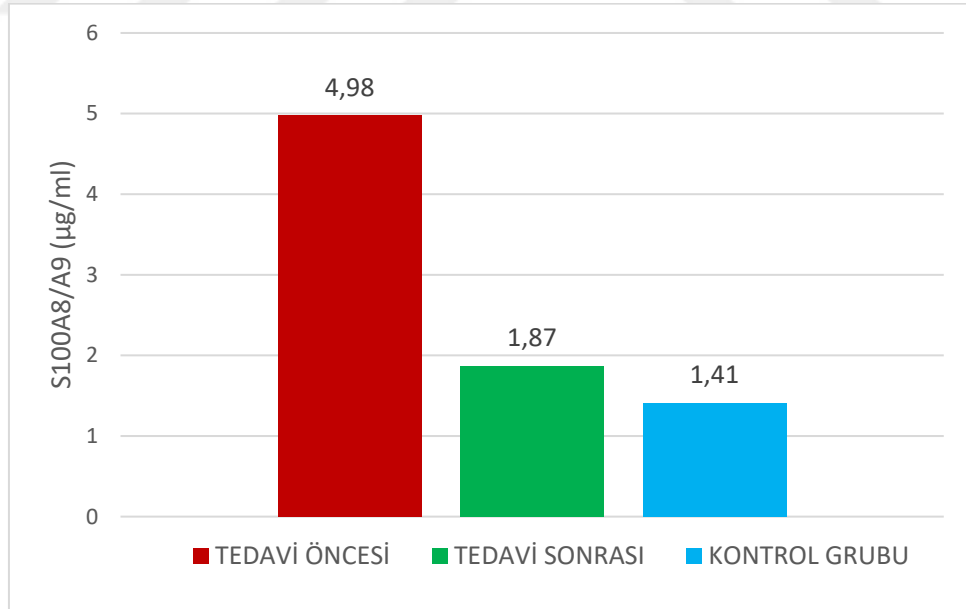
Tablo 11: Hasta grubunun klinik özellikleri				
	Min	Max	Ortanca	Ortalama
Yaş	18	81	46	44,3±18,1
	Kadın		Erkek	
Cinsiyet n (%)	12 (36,4)		21 (63,6)	
			n	%
Evre	Evre 1		1	3
	Evre 2		4	12,1
	Evre 3		9	27,3
	Evre 4		19	57,6
Histolojik tip	Nodüler sklerozan		16	48,5
	Mikst sellüler		12	36,4
	Lenfositten zengin		4	12,1
	Lenfositten fakir		0	0
	Tiplendirelemeyen		1	3
	Var		Yok	
B semptomları n (%)	17 (57)		13 (43)	
Extranodal tutulum n (%)	20 (61,6)		13 (39,4)	
Dalak tutulumu n (%)	19 (57,6)		14 (42,4)	

Hastaların prognostik özelliklerine bakıldığında tedavi başlangıcında 5 hasta erken evre, 28 hasta ileri evre idi. Erken evre 5 hastanın 3'ü EORTC sınıflamasına göre iyi riskli (favorable), 2'si ise kötü riskli (unfavorable) idi. İleri evre 28 hasta IPS sınıflamasına göre değerlendirildiğinde %15 hasta düşük, %70 hasta orta, %15 hasta ise yüksek riskli idi.

Hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirmesinde kullanılan interim ve tedavi sonu PET sırasıyla 28 ve 26 hastada yapılabilir. Deauville 1, 2 ve 3 negatif (tedaviye yanıt), 4 ve 5 ise pozitif (tedavi başarısızlığı) olarak kabul edildi. PET sonuçları üzerinden yapılan Deauville skorlaması sonuçları Tablo 12’de verilmiştir.

		n	%
İnterim PET Deuville skoru	Skor 1-3	25	89
	Skor 4-5	3	11
Tedavi sonu PET Deuville skoru	Skor 1-3	20	77
	Skor 4-5	6	23

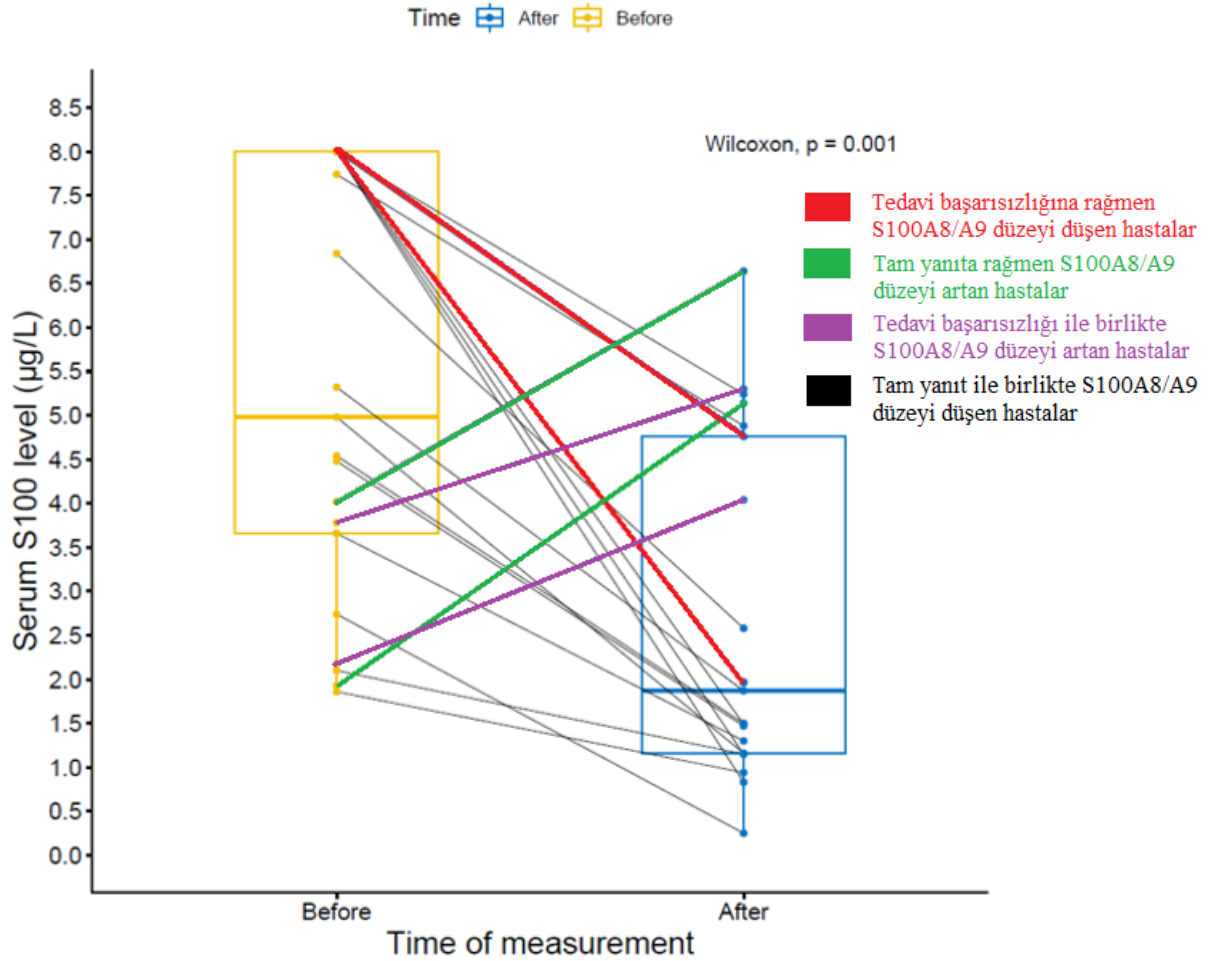
Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası S100A8/A9 median değerleri sırasıyla 4,98 µg/ml (IQR: 2,6-7,8) ve 1,87 µg/ml (IQR: 1,1-4,8) bulundu. Kontrol grubunda ise S100A8/A9 median değeri ise 1,41 µg/ml (IQR: 0,98-2,73) saptandı. S100A8/A9 median değerleri Şekil 6’da verilmiştir.



Şekil 6: Hasta ve kontrol grubu S100A8/A9 median değerleri

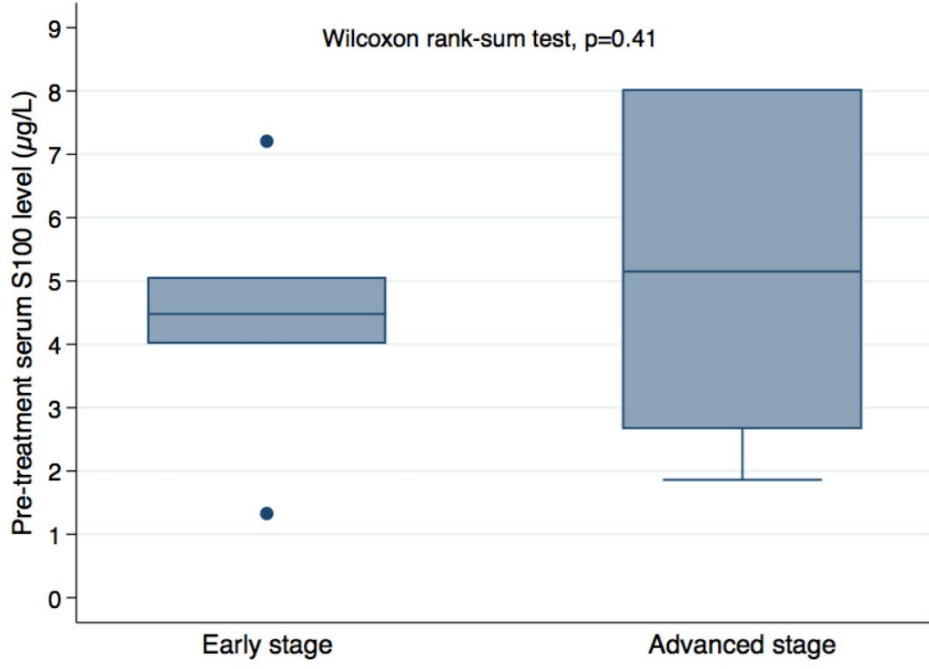
Hasta grubunda tedavi öncesi S100A8/A9 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu S100A8/A9 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunda tedavi öncesi S100A8/A9 median değerleri tedavi sonrası değerlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 7) ($p = 0,001$). Hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası S100A8/A9 serum düzeyi bakılabilen hasta sayısı 21 idi. Bu hastalardan 17'sinde S100A8/A9 düzeyleri tedavi sonrası düştü. Bu hastaların 2'sinde tedaviye yanıt olmamasına rağmen S100A8/A9 düzeyleri düşmüş olarak belirlendi. Tedavi sonrası S100A8/A9 düzeyi yükselen 4 hastadan ise ikisi tedaviye yanıtız iken, ikisi tam yanıtlı idi.



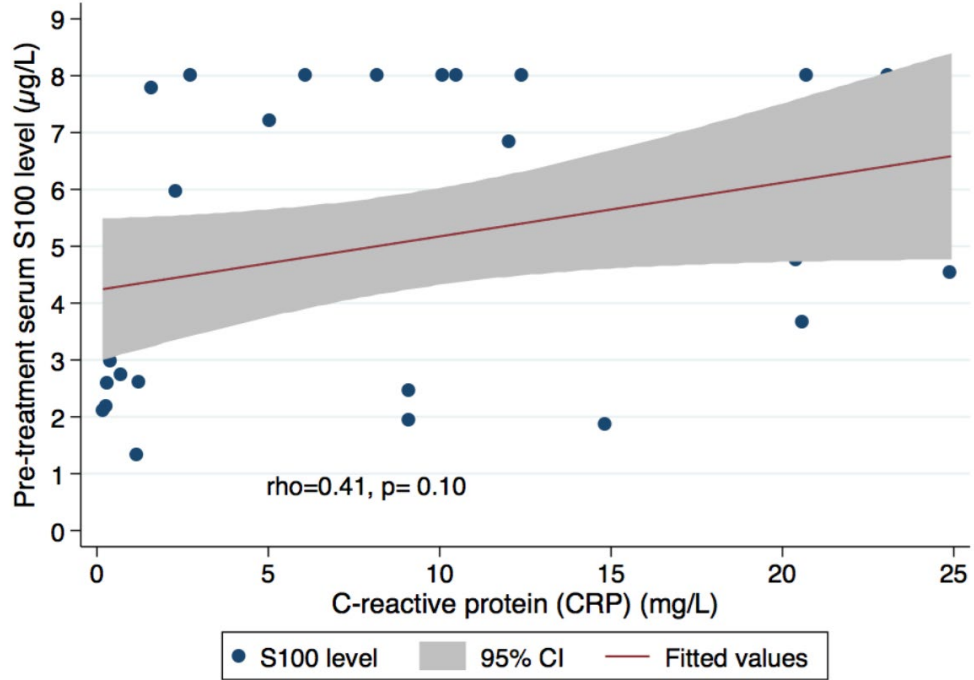
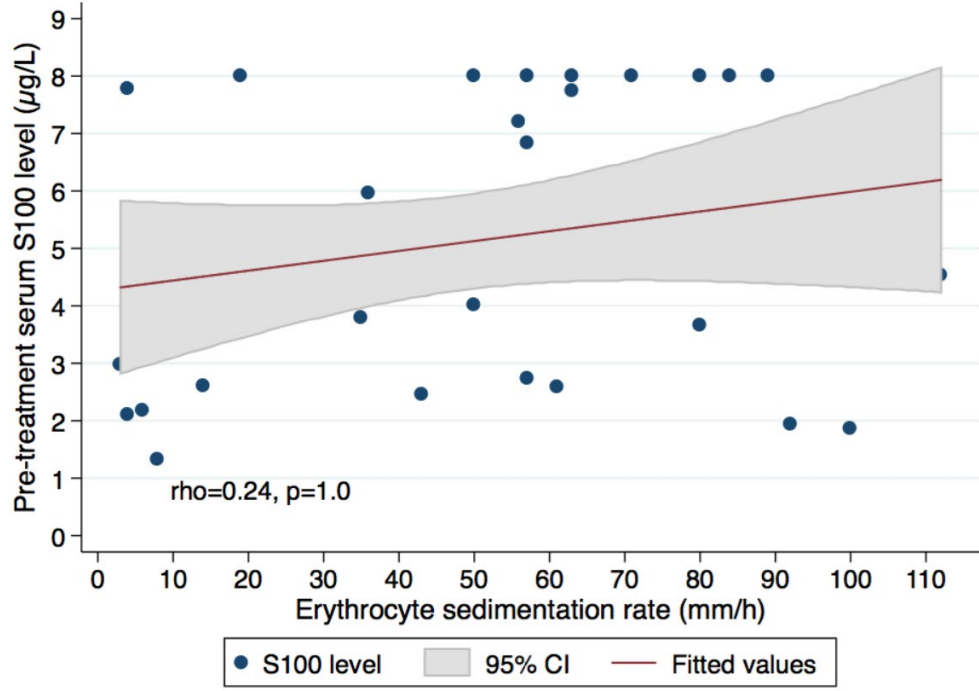
Şekil 7: Hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası S100A8/A9 düzeyler

Hasta grubunda tedavi öncesi S100A8/A9 değerleri, ileri ve erken evre olarak iki gruba ayrılarak değerlendiriliğinde anlamlı fark saptanmadı (Şekil 8). Yine hasta grubu tedaviye yanıtlı ve yanıtız olarak ikiye ayrıldığında iki grup arasında bazal S100A8/A9 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 8: İleri ve erken evre Hodgkin lenfomalı hastalarda S100A8/A9 düzeyleri karşılaştırılması

Hasta grubunda tedavi öncesi bakılan CRP ve ESR değerleri ile S100A8/A9 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Şekil 9).



Şekil 9: Hasta grubu ESR, CRP değerleri ile S100A8/A9 düzeylerinin korelasyonu

5. TARTIŞMA

Hodgkin lenfoma yeni tanı lenfomaların yaklaşık %10 'unu oluşturmaktadır.¹⁷³ Sayıca az HRS hücrelerinin zengin inflamatuvar infiltratlar ile çevrilmesiyle, HL, maligniteler içerisinde kendine özgü bir yere sahiptir. İnflamatuvar infiltratlar oldukça heterojen yapıdadır ve bu heterojenite klasik HL'nın subtiplerini oluşturur. T ve B lenfositler, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, plazma hücreleri ve fibroblastlar inflamatuvar infiltratları oluşturan başlıca inflamatuvar ve mezenkimal hücrelerdir. HRS hücrelerinin tümör mikroçevresi ile ilişkisi ve yüksek miktardaki inflamatuvar hücrelerin rolü araştırma konusudur.¹⁷⁴ HRS hücrelerinin immün hücrelerin sitotoksik aktivitelerini inhibe ettiği ve onların sinyal yollarını modüle ederek pro-tümoral bir mikroçevreye katkıda buldukları öne sürülmüştür.¹⁷⁵ Sonrasında reaktif hücrelerin salgıladıkları sitokin ve kemokinler HRS hücrelerinin sağkalmasına, proliferasyonuna ve anti-tümör immün mekanizmalardan kaçmasına yardımcı olur.¹⁷⁶

S100 protein ailesine mensup S100A8 ve S100A9 proteinleri inflamasyon gelişiminde kritik ve belirleyici bir role sahiptir. S100A8 ve S100A9 proteinleri nötrofil ve monositler tarafından salınır. Hem in vitro hem de in vivo olarak heterodimer ve homodimer formları oluşturabilirler. S100A8/A9'un hücre içi ve hücre dışı farklı ancak ilintili fonksiyonları mevcuttur. S100A8/A9'un inflamasyondaki anahtar rolü birçok inflamatuvar hastalıkta tanısal bir biyomarker ve terapötik hedef adayına yol açmıştır.^{6,7} Bununla beraber HL ile S100A8/A9 ilişkisine dair bilimiz dahilinde literatürde veri yoktur. Çalışmamız bu konuda bir pilot çalışma niteliğindedir.

Çalışmamız sonucunda HL hastalarında tanı sırasında S100A8/A9 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$). Ayrıca hasta grubunda tedavi sonrası S100A8/A9 değerlerinin tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak düştüğü gösterildi. Tüm bunlar birlikte, S100A8/A9 proteininin hodgkin lenfoma için spesifik olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamasyonun belirteçlerinden en önemlileri CRP ve eritrosit sedimentasyon hızıdır. S100A8/A9'un da inflamasyon ilişkili olarak artacağı düşünülürse bu proteinin CRP ve ESH ile korele olması beklenirdi. Ancak çalışmamızda hasta grubu tedavi öncesi S100A8/A9 değerleri ile

ESH ve CRP arasında korelasyon gösterilemedi. Bu da bu proteinin hastalığa özgü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedaviye yanıtı ve yanıtız hasta gruplarının bazal S100A8/A9 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak bu veriyi değerlendirirken toplam hasta sayısı ve tedaviye yanıtız hasta sayısının düşük olduğunu dikkate almak gerekir. Bu durum erken evre ve ileri evre hastaların bazal S100A8/A9 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamasını değerlendirirken de geçerlidir. Çünkü evre 3 ve evre 4 hastalar tüm hastaların %85'ini oluşturmuştur.

İnflamasyonun yanısıra S100A8/A9'un ekspresyonunun birçok malignitede arttığını bilinmektedir.¹³⁻¹⁵. Kanser gelişiminde S100A8/A9'un kesin rolü halen tartışma konusu olmakla birlikte, son zamanlarda artan kanıtlar kanser progresyonunda santral bir role sahip olduğu yönündedir. Epitelyal tümörlerde, kemik ve yumuşak doku tümörlerinde S100A8 ve S100A9 genlerinin kümelenildiği 1q21 kromozomal bölgesinde genomik yeniden düzenlemelerin olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁷ S100A8/A9'un MAPK ve NF-κB sinyali üzerinden onkojenik genleri aktive ettiği bildirilmiştir¹⁷. Aynı zamanda metastaz ve kemorezistanstaki rolüne ilişkin de makaleler mevcuttur.^{178,179}

NF-κB yolağı Hodgkin lenfomanın patogeneğinde de önemli bir role sahiptir. Klasik Hodgkin lenfomada HRS hücreleri, NF-κB sinyal yolağında kurucu aktivite gösterir.¹⁸⁰ S100A8/A9 proteinin bu yolak üzerinden onkogeneğinde etkili olduğu düşünüldüğünde bu proteinin yükselmiş olması 'S100A8/A9 proteininin hastalığın patogeneğinde de etkisi var mıdır?' sorusunu akla getirmektedir.

Öte yandan S100 proteinlerinin hematolojik hastalıklar ve lenfomadaki rolüne ilişkin veriler literatürde oldukça sınırlıdır. Kanserde bağışıklık yanıtlarını sınırlayan başlıca faktörlerden biri, kemik iliğinde miyeloid kaynaklı süpresör hücrelerin (MDSC) birikmesidir. Bu hücrelerin kanser, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında miyeloid prekürsör hücrelerden geliştikleri ve T-hücre yanıtını etkin bir şekilde baskılayabildikleri bilinmektedir. Cheng ve arkadaşları bir lenfoma modelinde MDSC birikimini göstermiştir ki bu model ile, myeloid prekürsör hücrelerde hücre içi S100A8 ve S100A9 seviyelerinin STAT-3 ile uyarılmasının, makrofajların ve dendritik hücrelerin kusurlu farklılaşması ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.

Sinha ve arkadaşları S100A8/A9'un MDSC'de RAGE'ye bağlanabildiğini ve NF-kB'ye bağlı olarak MDSC göçünü / birikimini destekleyebildiğini bildirmiştir. Multipl miyelomlu hastaların kemik iliğinde de S100A8 / A9-aracılı MDSC birikimi bildirilmiştir.^{18,19}

Ouyang ve arkadaşlarının 377 çocuk ALL hastasında yaptıkları çalışmada, prednizona iyi yanıtı grupta serum S100A8 ve mRNA düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük çıktığı saptanmıştır. Bu çalışmada S100A8 overekspresyonunun çocuk ALL hastaları prognozunda bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret edilmiştir.¹⁸¹

Zhou ve arkadaşları yayınladıkları makalede serum S100A9 düzeylerinin NK/T hücreli lenfomalarda tedaviye yanıtı zıllığı öngörmedeki rolünü ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada tedaviye refrakter hastaları saptamada S100A9 (>62 ng/L) un duyarlılık ve özgünlüğü sırasıyla %81.5 ve %71.4 olarak saptanmıştır.²⁰

Çalışmamızın önemli kısıtlılıkları vardı. Öncelikle hasta sayısı dolayısıyla tedaviye yanıtı zı hasta sayısı azdı. Bu yüzden S100A8/A9 üzerinden sağlıklı bir prognostik değerlendirme yapılamadı. Ayrıca erken evre hasta yüzdesi ileri evre hastalara göre çok düşüktü. Kontrol grubu ile hasta grubu cinsiyet açısından korele değildi. Sadece S100A8/A9 heterodimeri çalışıldı. S100A8 ve S100A9 proteinleri ayrıca çalışılmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda S100A8/A9'un yeni tanı almış HL hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması S100A8/A9'un HL için potansiyel bir biyomarker kılmakla beraber, S100A8/A9'un HL patogenezindeki rolünün ne olduğu, patogeneze olası katkısının inflamatuvar yolaklar üzerinden mi yoksa onkogenetik yolaklar üzerinden mi olduğu soruları yanıtı zı kalmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız HL ile S100A8/A9 ilişkisine dair literatüre ilk verileri sunmuştur. Bulgularımız S100A8/A9'un HL tanısında potansiyel bir biyomarker olabileceğini göstermektedir. S100A8/A9'un HL patogenezinde ve hastalık prognozundaki rolüne yönelik ileri çalışmalar gerekmektedir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Nötrofil ve monositlerin sitoplazmasında yüksek miktarda bulunan heterodimerik bir protein olan S100A8 /A9'un (kalprotektin) inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde ve onkogeneizde rolü gösterilmiştir. Çalışmamızda Hodgkin hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum S100A8/A9 düzeyleri tayin ederek, tedavi yanıtı ile korelasyonunu araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Hematoloji Polikliniğine başvurup Hodgkin Lenfoma tanısı koyulan 33 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise 20 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hastaların demografik verileri, bazal laboratuvar değerleri, hastalık ilişkili evre ve klinik özellikleri kaydedildi. Kalprotektin düzeyleri Human S100A8/A9 Heterodimer Quantikine ELISA kit (Minneapolis, USA) ile ölçüldü. Kalprotektin düzeyleri hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında, ayrıca kontrol grubunda çalışıldı. Tedavi yanıtları standart olarak PET-CT ile değerlendirildi. Verilerin analizi için SPSS 24.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 33 hastanın yaş ortalaması $44,3 \pm 18,1$ (%66,3 erkek, %36,4 kadın) idi. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası S100A8/A9 median değerleri sırasıyla $4,98 \mu\text{g/ml}$ (IQR: 2,6-7,8) ve $1,87 \mu\text{g/ml}$ (IQR: 1,1-4,8) bulundu. Kontrol grubunda ise S100A8/A9 median değeri ise $1,41 \mu\text{g/ml}$ (IQR: 0,98-2,73) saptandı. Hasta grubunda tedavi öncesi S100A8/A9 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu S100A8/A9 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda tedavi öncesi S100A8/A9 median değerleri tedavi sonrası değerlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,001$). Hasta grubu tedaviye yanıtı ve yanıtızsız olarak ikiye ayrıldığında iki grup arasında bazal S100A8/A9 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: S100A8/A9 Hodgkin lenfoma için potansiyel bir biyobelirteç olabilir ve çalışmamız literatürde bu konu ile ilgili yapılmış ilk çalışmadır. S100A8/A9'un tedaviye yanıtı öngörmedeki rolüne ilişkin ise daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, kalprotektin, S100A8/A9

8. ABSTRACT

Introduction and purpose: S100A8 /A9 also known calprotectin is a heterodimeric protein that is present in huge amounts at cytoplasm of neutrophils and monocytes. Its role has been shown in oncogenesis and in regulation of inflammatory response. The aim of our study is to detect serum S100A8/A9 levels before and after treatment in Hodgkin lymphoma patients and to explore the correlation of S100A8/A9 with the treatment response.

Materials and methods: In our study we included 33 patients who were admitted to Hematology Clinic and were taken diagnosis of Hodgkin lymphoma. The control group contains 20 healthy volunteers. The demographic data, baseline laboratory investigations, disease-related clinical features were recorded. Human S100A8/A9 Heterodimer Quantikine ELISA kit (Minneapolis, USA) is used to determine serum calprotectin levels. Treatment response was assessed routinely by PET-CT. SPSS 24.0 is adopted to perform data analysis.

Results: The mean age of the patients who were included to our study $44,3 \pm 18,1$ (66.3% of whom was male and 36.4% was female). The median S100A8/A9 levels in the patient group before and after the treatment were $4,98 \mu\text{g/ml}$ (IQR: 2,6-7,8) ve $1,87 \mu\text{g/ml}$ (IQR: 1,1-4,8), respectively. The median S100A8/A9 level in the control group was $1,41 \mu\text{g/ml}$ (IQR: 0,98-2,73). S100A8/A9 levels in the patient group before treatment were significantly higher than in the control group ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between S100A8/A9 levels in the patient group after treatment and control group. S100A8/A9 levels before treatment in the patient group were significantly higher than after treatment ($p < 0.001$). When we divided the patient group into two subgroups according to treatment, as responders and non-responders, S100A8/A9 levels were not different statistically between subgroups.

Conclusion: S100A8/A9 may be a potentially biomarker for Hodgkin lymphoma. Our work is the first study on this use in the literature. More expanded investigations are required to evaluate the role of the S100A8/A9 on the prediction of treatment response in Hodgkin lymphoma.

Key Words: Calprotectin, Hodgkin lymphoma, S100A8/A9

9. EKLER

9.1. EK-1: Gönüllü Bilgilendirme Ve Onam Formları

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, isterseniz başkalarıyla tartışın. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız lütfen bizi arayın. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

1. Araştırmanın adı:

Hodgkin lenfoma hastalarında tedaviye yanıtı öngörmede serum S100A8/A9 proteininin rolü

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak Doç.Dr.Özgür Mehtap danışmanlığında yürütülmektedir

Sorumlu Araştırmacı (Unvan, Adı, Soyadı, Kurumu):

Doç.Dr.Özgür Mehtap, Kocaeli Üniversitesi

Yardımcı Araştırmacı (lar) (Unvan, Adı, Soyadı, Kurumu):

Dr. Şeyma Şumnu, Kocaeli Üniversitesi

3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, isterseniz başkalarıyla tartışın. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız lütfen bizi arayın. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Hodgkin lenfoma, bağışıklık sistemin bir parçası olan ve lenfosit adı verilen beyaz kan hücrelerinden kaynaklanan lenf dokusunun bir çeşit kanseridir. HL'da; Hodgkin lenfomanın alt tipi, hastalığın evresi, hastanın yaşı ve genel durumu, lenfomanın yeni teşhis veya nüks olup olmaması, kan LDH (laktat dehidrojenaz enzimi) seviyesi gibi hastalığın seyrini (prognoz) belirleyen bir takım faktörler vardır. Bunlar haricinde prognozu belirlemede bazı yeni proteinler üzerinde çalışılmaktadır. Biz de çalışmamızda bu proteinlerden biri olan S100A8/A9 proteininin Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeylerini belirlemeyi ve tedavi öncesi hastalarla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmayı amaçladık. Bunun sonucunda elde ettiğimiz bilgilerin tedaviye yaklaşım açısından yararlı olacağına inanıyoruz.

4. Neden ben seçildim?

Hasta grubu için: Hodgkin lenfoma hastası olduğunuz için seçildiniz. Çalışmada sizinle beraber 30 Hodgkin lenfoma hastası ve 30 kontrol grubu hastası bulunmaktadır.

Kontrol grubu için: Siz yaşı 18 yaş üstü Hodgkin hastalığı dahil ek başka bir hastalığı olmayan ve halihazırda herhangi bir tedavi almayan kişiler olduğunuz için dahil edildiniz. Çalışmada sizinle beraber 30 kontrol grubu hastası ve 30 Hodgkin lenfoma hastası bulunmaktadır.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Katılımın gönüllülük esasına dayanmaktadır. Katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine yol açmayacaktır. Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilme hakkına sahiptir.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Hasta grubu için: Hematoloji polikliniğimizde ilk tanı aldığınızda ve tedavi tamamlandıktan sonra rutin kanlarınız alınırken beraberinde ekstradan 8 cc (bir çorba kaşığı kadar) kan alınacak. Tıbbi öykünüze ilişkin bilgiler alınacak.

Kontrol grubu için: Sizden tek sefer olmak üzere toplam 8cc (bir çorba kaşığı kadar) kan alınacak.

Tüm işlemleriniz ortalama 10-15 dakika içerisinde bitirilecek. Bu işlemlerin arkasından araştırmamıza katıldığınız için yapmanız gereken herhangi bir şey bulunmamaktadır. Elde ettiğimiz kan örnekleri servisimizde -80 buzdolabında saklanacaktır.

7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Hasta grubu için: Rutin kanlarınız alınırken yalnızca fazladan 8 cc alınacağı için işlemin ekstra riski bulunmamaktadır.

Kontrol grubu için: Araştırmada karşılaşılabileceğiniz tek risk kan alma işlemi sırasında kolunuzda hafif morarma oluşabilmesidir. Pamukla hafif bastırmakla geçecektir.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Araştırmaya katılmanın size hemen dönecek bir faydası bulunmamaktadır. Ancak araştırma sonuçlarımızın gelecekteki hastalara, kuruma, topluma veya bilime yeni tedaviler geliştirme açısından faydası olması umulmaktadır.

9. Araştırma masrafları:

Çalışmada sizden elde edilen kan örneklerinde yapılacak testler için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma için bütçe Bilimsel Araştırma Proje (BAP) kurulundan karşılanacaktır.

10. Araştırmada ters giden bir şey olursa?

Araştırma için sizden sadece kan alınacağı için yukarıda belirtilen risk dışında bir risk beklenmemektedir. Ancak gene de araştırmadan kaynaklanan bir sorun yaşadığınızı düşünüyorsanız 0 553 093 66 98 nolu telefondan araştırma yürütücüsüne ulaşabilirsiniz.

11. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Araştırma verileri kilitli bir dolapta saklanacaktır. Kimlik bilgilerinize sadece araştırmacılar tarafından ulaşılacaktır. Eğer gelecekte yeni araştırmalar için kullanılırsa gene bilgileriniz sorumlu araştırmacılar tarafından kodlanarak kullanılacaktır.

12. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Araştırmadan sizin için anlamlı olacak bir bilgiye ulaşılması beklenmemektedir. Sonuçlar ancak toplu halde değerlendirildiğinde hastalığa ilişkin bilgi elde edilmesi umulmaktadır.

13. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Araştırma sonuçları uzmanlık tezi olarak kimlik bilgileriniz kesinlikle yer almaksızın yayınlanacaktır. Ardından bilimsel platformlarda bildiri ve yayın olarak paylaşılacaktır. Eğer araştırma sonuçları hakkında bilgi almak isterseniz aşağıdaki telefonlardan araştırmacılara ulaşabilirsiniz.

14. Daha ayrıntılı bilgi için,

Doç.Dr.Özgür Mehtap, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Şeyma Şumnu, Kocaeli Üniversitesi

Çalışmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

15. Bu araştırma Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik

Kurulu tarafından (onay tarihi ve proje numarasını yazınız) onaylanmıştır. Araştırmaya katılımınızla ilgili herhangi bir şikâyetiniz varsa Kurula Etik Kurul raportörü Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar Tel: 0(262)3037055 vasıtasıyla ulaşabilirsiniz. Her tür şikâyetiniz gizlilikle değerlendirilecek, araştırılacak ve sonuç hakkında tarafınıza bilgi verilecektir.

ONAM FORMU

16. Araştırmanın Adı: Hodgkin lenfoma hastalarında tedaviye yanıtı öngörmeye serum S100A8/A9 proteininin rolü

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih:

10. KAYNAKÇA

1. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2007 - Volume 3 Issue 19 | Journals | Türkiye Klinikleri. <https://www.turkiyeklinikleri.com/journal/journal-of-internal-medical-sciences/1305-385X/issue/2007/3/19-0/en-index.html/>. Accessed February 29, 2020.
2. Horning SA. Hodgkin Lymphoma. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U PJ, ed. *Williams Hematology*. 8th ed. McGraw-Hill Chine; 2010:1527.
3. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of hodgkin's lymphoma: Increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1812-1826. doi:10.1200/JCO.2010.32.8401
4. King RL, Howard MT, Bagg A. Hodgkin lymphoma: Pathology, pathogenesis, and a plethora of potential prognostic predictors. *Adv Anat Pathol*. 2014;21(1):12-25. doi:10.1097/PAP.0000000000000002
5. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-175. doi:10.1038/nri3399
6. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol*. 2007;81(1):28-37. doi:10.1189/jlb.0306170
7. Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol*. 2009;86(3):557-566. doi:10.1189/jlb.1008647
8. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):499-505. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203923
9. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2001;7(4):460-465. doi:10.3748/wjg.v7.i4.460
10. Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, et al. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):62-66. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07198.x
11. Viemann D, Strey A, Janning A, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood*. 2005;105(7):2955-2962. doi:10.1182/blood-2004-07-2520
12. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2190-2194. doi:10.3899/jrheum.081302
13. Seth A, Kitching R, Landberg G, Xu J, Zubovits J, Burger AM. Gene expression profiling of ductal carcinomas in situ and invasive breast tumors. In: *Anticancer Research*. Vol 23. ; 2003:2043-2051.
14. Arai K. Immunohistochemical investigation of S100A9 expression in pulmonary adenocarcinoma: S100A9 expression is associated with tumor differentiation. *Oncol Rep*.

- 2001;8(3):591-596. doi:10.3892/or.8.3.591
15. Stulík J, Osterreicher J, Koupilová K, et al. The analysis of S100A9 and S100A8 expression in matched sets of macroscopically normal colon mucosa and colorectal carcinoma: the S100A9 and S100A8 positive cells underlie and invade tumor mass. *Electrophoresis*. 20(4-5):1047-1054. doi:10.1002/(SICI)1522-2683(19990101)20:4/5<1047::AID-ELPS1047>3.0.CO;2-E
 16. Moon A, Yong HY, Song JI, et al. Global gene expression profiling unveils S100A8/A9 as candidate markers in H-ras-mediated human breast epithelial cell invasion. *Mol Cancer Res*. 2008;6(10):1544-1553. doi:10.1158/1541-7786.MCR-08-0189
 17. Ichikawa M, Williams R, Wang L, Vogl T, Srikrishna G. S100A8/A9 activate key genes and pathways in colon tumor progression. *Mol Cancer Res*. 2011;9(2):133-148. doi:10.1158/1541-7786.MCR-10-0394
 18. Ramachandran IR, Martner A, Pisklakova A, et al. Myeloid-Derived Suppressor Cells Regulate Growth of Multiple Myeloma by Inhibiting T Cells in Bone Marrow. *J Immunol*. 2013;190(7):3815-3823. doi:10.4049/jimmunol.1203373
 19. Cheng P, Corzo CA, Luetsteke N, et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med*. 2008;205(10):2235-2249. doi:10.1084/jem.20080132
 20. Zhou Z, Li Z, Sun Z, et al. S100A9 and ORM1 serve as predictors of therapeutic response and prognostic factors in advanced extranodal NK/T cell lymphoma patients treated with pegaspargase/gemcitabine. *Sci Rep*. 2016;6:23695. doi:10.1038/srep23695
 21. Swerdlow SH, Campo E HN. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. revised 4t. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
 22. Hodgkin. On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *J R Soc Med*. 1832;MCT-17(1):68-114. doi:10.1177/095952873201700106
 23. Reed, D. (1902) On the Pathological Changes in Hodgkin's Disease, with Special Reference to Its Relation to Tuberculosis. The Johns Hopkins Hospital Reports, 10, 133-196. - References - Scientific Research Publishing. [https://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2201343](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2201343). Accessed February 29, 2020.
 24. Abbondanzo SL. Thomas Hodgkin. *Ann Diagn Pathol*. 2003;7(5):333-334. doi:10.1016/s1092-9134(03)00077-7
 25. Devita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1970;73(6):881-895. doi:10.7326/0003-4819-73-6-881
 26. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(23):10962-10966. doi:10.1073/pnas.91.23.10962
 27. Küppers R, Kanzler H, Hansmann ML, Rajewsky K. Single cell analysis of

- Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1996;7 Suppl 4:27-30. doi:10.1093/annonc/7.suppl_4.s27
28. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-1692. doi:10.1038/bjc.2011.450
 29. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-3734. doi:10.1182/blood-2010-05-282632
 30. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387
 31. Laurent C, Do C, Gourraud PA, De Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of common non-hodgkin lymphomas and subtypes of hodgkin lymphoma by nodal site of involvement. *Med (United States)*. 2015;94(25):e987. doi:10.1097/MD.0000000000000987
 32. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol*. 2011;2011:725219. doi:10.1155/2011/725219
 33. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's Lymphoma after Infectious Mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1324-1332. doi:10.1056/NEJMoa023141
 34. Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948898/>. Accessed April 30, 2020.
 35. Lyon, France. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Report of the IARC Advisory Group To Recommend On Quantitative Risk Characterization IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/14-001.pdf>. Accessed February 29, 2020.
 36. Shiels MS, Koritzinsky EH, Clarke CA, Suneja G, Morton LM, Engels EA. Prevalence of HIV infection among U.S. hodgkin lymphoma cases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(2):274-281. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0865
 37. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, et al. Hodgkin's disease after transplantation. *Transplantation*. 1996;61(1):71-76. doi:10.1097/00007890-199601150-00015
 38. Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the greater San Francisco bay area, 1988-1998. *Cancer*. 2003;98(2):300-309. doi:10.1002/cncr.11459
 39. Tinguely M, Vonlanthen R, Müller E, et al. Hodgkin's disease-like lymphoproliferative disorders in patients with different underlying immunodeficiency states. *Mod Pathol*. 1998;11(4):307-312. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578079>. Accessed February 29, 2020.
 40. JANJETOVIC S, BERND H-W, BOKEMEYER C, FIEDLER W. Hodgkin's lymphoma as a rare variant of Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia: A case

- report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(3):390-392. doi:10.3892/mco.2016.727
41. (No Title). https://seer.cancer.gov/archive/csr/1973_1994/overview.pdf. Accessed February 29, 2020.
 42. Correa P, O'Connor GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's Disease. *Int J Cancer*. 1971;8(2):192-201. doi:10.1002/ijc.2910080203
 43. Ferreira JM de O, Klumb CE, Reis R de S, et al. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: First report from Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(4):e221-e226. doi:10.1016/j.canep.2012.03.006
 44. Barros MHM, Hassan R, Niedobitek G. Disease patterns in pediatric classical Hodgkin lymphoma: A report from a developing area in Brazil. *Hematol Oncol*. 2011;29(4):190-195. doi:10.1002/hon.984
 45. Benharroch D, Levy A, Gopas J, Sacks M. Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma - A neglected entity? *Virchows Arch*. 2008;453(6):611-616. doi:10.1007/s00428-008-0683-9
 46. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*. 2006;108(12):3786-3791. doi:10.1182/blood-2006-05-024109
 47. McNally RJQ, Alston RD, Cairns DP, Eden OB, Birch JM. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. *Br J Haematol*. 2003;123(1):60-65. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04558.x
 48. Cozen W, Katz J, Mack TM. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 261. Vol 1.
 49. Hu E, Hufford S, Lukes R, et al. Third-world Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol*. 1988;6(8):1285-1292. doi:10.1200/JCO.1988.6.8.1285
 50. Jarrett RF, MacKenzie J. Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Semin Hematol*. 1999;36(3):260-269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10462326>. Accessed February 29, 2020.
 51. Abramson JH, Pridan H, Sacks MI, Avitzour M, Peritz E. A Case-Control Study of Hodgkin's Disease in Israel. *J Natl Cancer Inst*. 1978;61(2):307-314. doi:10.1093/jnci/61.2.307
 52. Goldin LR, McMaster ML, Ter-Minassian M, et al. A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma: Evidence for a susceptibility gene on chromosome 4. *J Med Genet*. 2005;42(7):595-601. doi:10.1136/jmg.2004.027433
 53. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, et al. HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease. *Blood*. 2002;99(2):690-693. doi:10.1182/blood.v99.2.690
 54. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015;126(20):2265-2273. doi:10.1182/blood-2015-04-537498
 55. Sud A, Thomsen H, Law PJ, et al. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma identifies key regulators of disease susceptibility. *Nat Commun*.

- 2017;8(1):1892. doi:10.1038/s41467-017-00320-1
56. Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):963-970. doi:10.1002/art.10939
 57. Vineis P, Crosignani P, Vigano C, et al. Lymphomas and multiple sclerosis in a multicenter case-control study [1]. *Epidemiology.* 2001;12(1):134-135. doi:10.1097/00001648-200101000-00023
 58. Vineis P, Stagnaro E, Tumino R, et al. Haematopoietic cancer and medical history: A multicentre case control study. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54(6):431-436. doi:10.1136/jech.54.6.431
 59. Glaser SL, Keegan THM, Clarke CA, et al. Smoking and Hodgkin lymphoma risk in women United States. *Cancer Causes Control.* 2004;15(4):387-397. doi:10.1023/B:CACO.0000027497.00558.e2
 60. Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2001;12(1):13-21. doi:10.1023/A:1008995217664
 61. Wright DH. Tumors of the lymph nodes and spleen. Atlas of tumor pathology, third series. Fascicle 14. CD-ROM version. Roger A. Warnke, Lawrence M. Weiss, John K. C. Chan, Michael L. Cleary and Ronald F. Dorfman. *J Pathol.* 1999;188(3):338-338. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199907)188:3<338::AID-PATH369>3.0.CO;2-N
 62. Küppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 1999;341(20):1520-1529. doi:10.1056/NEJM199911113412007
 63. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med.* 1997;337(7):453-458. doi:10.1056/NEJM199708143370703
 64. Carbone A, Younes A. Lymphomas and microenvironment: Impact on lymphomagenesis. *Semin Cancer Biol.* 2015;34:1-2. doi:10.1016/j.semcancer.2015.05.001
 65. Tzankov A, Zimpfer A, Pehrs AC, et al. Expression of B-Cell Markers in Classical Hodgkin Lymphoma: A Tissue Microarray Analysis of 330 Cases. *Mod Pathol.* 2003;16(11):1141-1147. doi:10.1097/01.MP.0000093627.51090.3F
 66. Falini B, Bigerna B, Pasqualucci L, et al. Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Blood.* 1996;87(2):465-471. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555467>. Accessed March 13, 2020.
 67. Uherova P, Valdez R, Ross CW, Schnitzer B, Finn WG. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. An immunophenotypic reappraisal based on a single-institution experience. *Am J Clin Pathol.* 2003;119(2):192-198. doi:10.1309/38RK-238F-CDCH-5R22
 68. Fromm JR, Thomas A, Wood BL. Characterization and Purification of Neoplastic Cells of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma from Lymph Nodes by Flow Cytometry and Flow Cytometric Cell Sorting. *Am J Pathol.* 2017;187(2):304-317. doi:10.1016/j.ajpath.2016.10.007

69. Steidl C, Telenius A, Shah SP, et al. Genome-wide copy number analysis of Hodgkin Reed-Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlations to treatment outcome. *Blood*. 2010;116(3):418-427. doi:10.1182/blood-2009-12-257345
70. Carbone A, Gloghini A, Caruso A, De Paoli P, Dolcetti R. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis. *Int J cancer*. 2017;140(6):1233-1245. doi:10.1002/ijc.30473
71. Fiumara P, Snell V, Li Y, et al. Functional expression of receptor activator of nuclear factor kappaB in Hodgkin disease cell lines. *Blood*. 2001;98(9):2784-2790. doi:10.1182/blood.v98.9.2784
72. Kadin ME LD. Cytokine and cytokine receptors in Hodgkin's disease. In: Mauch PM AJ, ed. *Hodgkin's Disease*. Philadelphia; 1999:139-157.
73. Marshall NA, Christie LE, Munro LR, et al. Immunosuppressive regulatory T cells are abundant in the reactive lymphocytes of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2004;103(5):1755-1762. doi:10.1182/blood-2003-07-2594
74. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1767-1778. doi:10.1056/NEJMra1514296
75. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*. 2017;545(7655):495-499. doi:10.1038/nature22396
76. Carey CD, Gusenleitner D, Lipschitz M, et al. Topological analysis reveals a PD-L1-associated microenvironmental niche for Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(22):2420-2430. doi:10.1182/blood-2017-03-770719
77. Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2690-2697. doi:10.1200/JCO.2016.66.4482
78. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(17):3268-3277. doi:10.1182/blood-2010-05-282780
79. Diepstra A, Poppema S, Boot M, et al. HLA-G protein expression as a potential immune escape mechanism in classical Hodgkin's lymphoma. *Tissue Antigens*. 2008;71(3):219-226. doi:10.1111/j.1399-0039.2008.01005.x
80. Duffield AS, Ascierto ML, Anders RA, et al. Th17 immune microenvironment in Epstein-Barr virus-negative Hodgkin lymphoma: Implications for immunotherapy. *Blood Adv*. 2017;1(17):1324-1334. doi:10.1182/bloodadvances.2017007260
81. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1324-1332. doi:10.1056/NEJMoa023141
82. Mason DY, Banks PM, Chan J, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(5):526-530. doi:10.1097/00000478-199405000-00014

83. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*. 2000;96(5):1889-1899. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10961891>. Accessed March 13, 2020.
84. Results of first line treatment in Hodgkin's disease: Single center experience Hodgkin hastaliğında ilk basamak tedavi sonuçları: Tek merkez deneyimi | AVESİS. <https://avesis.erciyes.edu.tr/yayin/6515c19b-1201-4167-8c8c-31b58d2b0090/results-of-first-line-treatment-in-hodgkins-disease-single-center-experience-hodgkin-hastaliginda-ilk-basamak-tedavi-sonuclari-tek-merkez-deneyimi>. Accessed March 13, 2020.
85. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:225-247. doi:10.1182/asheducation-2003.1.225
86. DeVita VT Jr, Mauch PM HN. Hodgkin's disease. In: DeVita VT Jr H, S RS, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:2242-2283.
87. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F LJ, ed. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Egypt: Mass Pub; :2538-2571.
88. Rosen PJ, Lavey Rs HC. Hodgkin's Disease. In: CM H, ed. *Cancer Treatment*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunder Company; 1995:951-979.
89. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: Clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group Trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5739-5745. doi:10.1200/JCO.2005.17.970
90. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Vol 90. Elsevier Ltd; 2015:1574-1583. doi:10.1016/j.mayocp.2015.07.005
91. Martin D. Abeloff, James O. Armitage, Allen S. Lichter JEN. *Clinical Oncology*. 2nd ed.; 2000.
92. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993;71(6):2062-2071. doi:10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2062::AID-CNCR2820710622>3.0.CO;2-0
93. Gupta RK, Gospodarowicz MK LT. Clinical evaluation and staging of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO D V, ed. *Hodgkin's Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
94. AS LaCasce, Ng A AJ. Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults. Uptodate.
95. Peters MV, Alison RE BR. Natural history of Hodgkin's disease as related to staging. *Cancer*. 1966;19(3):308.
96. KAPLAN HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology*. 1962;78:553-561. doi:10.1148/78.4.553

97. Rosenberg SA, Kaplan HS. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1966;26(6):1225-1231. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5947346>. Accessed March 13, 2020.
98. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
99. Isasi CR, Lu P, Blaufox 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;104(5):1066-1074. doi:10.1002/cncr.21253
100. Eagle K, Good GR, Dinubile MJ. Cyclic Fever in Hodgkin's Disease (Pel-Ebstein Fever). *N Engl J Med.* 1995;332(7):436. doi:10.1056/NEJM199502163320705
101. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1985;56(12):2874-2880. doi:10.1002/1097-0142(19851215)56:12<2874::aid-cncr2820561227>3.0.co;2-2
102. Bobrove AM. Alcohol-related pain and Hodgkin's disease. *West J Med.* 1983;138(6):874-875.
103. Dourakis SP, Tzemanakis E, Deutsch M, Kafiri G, Hadziyannis SJ. Fulminant hepatic failure as a presenting paraneoplastic manifestation of Hodgkin's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(9):1055-1058. doi:10.1097/00042737-199909000-00019
104. Cervantes F, Briones J, Bruguera M, et al. Hodgkin's disease presenting as a cholestatic febrile illness: Incidence and main characteristics in a series of 421 patients. *Ann Hematol.* 1996;72(6):357-360. doi:10.1007/s002770050186
105. Kaplan HS, Dorfman RF, Nelsen TS, Rosenberg SA. Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease: analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive, unselected patients. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1973;36:291-301. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4744588>. Accessed March 26, 2020.
106. El-Galaly TC, D'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4508-4514. doi:10.1200/JCO.2012.42.4036
107. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Constantinou N, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2005;105(5):1875-1880. doi:10.1182/blood-2004-01-0379
108. Dabbs DJ, Striker LM, Mignon F, Striker G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med.* 1986;80(1):63-70. doi:10.1016/0002-9343(86)90049-5
109. Kern WH, Crepeau AG, Jones JC. Primary Hodgkin's disease of the lung. Report of 4 cases and review of the literature. *Cancer.* 1961;14(6):1151-1165. doi:10.1002/1097-0142(196111/12)14:6<1151::AID-CNCR2820140604>3.0.CO;2-1
110. Devaney K, Jaffe ES. The surgical pathology of gastrointestinal Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol.* 1991;95(6):794-801. doi:10.1093/ajcp/95.6.794

111. Quiñones-Avila M del P, Gonzalez-Longoria AA, Admirand JH, Medeiros LJ. Hodgkin lymphoma involving Waldeyer ring: a clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(5):651-656. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15981804>. Accessed March 26, 2020.
112. Re D, Fuchs M, Schober T, Engert A, Diehl V. CNS involvement in Hodgkin's lymphoma [5]. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3182. doi:10.1200/JCO.2007.12.5088
113. Sierra RD. Coombs-positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease: case presentation and review of the literature. *Mil Med.* 1991;156(12):691-692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1780074>. Accessed March 26, 2020.
114. Shah SJ, Warriar RP, Ode DL, Lele HE, Yu LC. Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia associated with Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18(2):227-229. doi:10.1097/00043426-199605000-00029
115. Teruya-Feldstein J, Jaffe ES, Burd PR, Kingma DW, Setsuda JE, Tosato G. Differential chemokine expression in tissues involved by Hodgkin's disease: direct correlation of eotaxin expression and tissue eosinophilia. *Blood.* 1999;93(8):2463-2470. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194423>. Accessed March 26, 2020.
116. Di Biagio E, Sánchez-Borges M, Desenne JJ, Suárez-Chacón R, Somoza R, Acquatella G. Eosinophilia in Hodgkin's Disease: A Role for Interleukin 5. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996;110(3):244-251. doi:10.1159/000237294
117. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. *Ann Intern Med.* 1991;114(5):361-365. doi:10.7326/0003-4819-114-5-361
118. Marri PR, Hodge LS, Maurer MJ, et al. Prognostic significance of pretreatment serum cytokines in classical hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(24):6812-6819. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1879
119. Gobbi PG, Cavalli C GA. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1985;56(12):2874-2880.
120. Greer J.P., Foerster J., Lukens J.N, Rodgers G.M., Paraskevas F. GB. Hodgkin Disease,. In: *Wintrobe's Clinical Hematology.* 2nd ed. ; 2004.
121. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
122. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2001;86(3):266-273.
123. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet.* 2012;380(9844):836-847. doi:10.1016/S0140-6736(12)60035-X
124. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2012 Featured Updates to the NCCN Guidelines in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 10 Issue 5 (2012).* <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/10/5/article-p589.xml>. Accessed March 28, 2020.

125. Kristina Gregory N, Hema Sundar O, Hoppe RT, et al. *Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2013 Panel Members Hodgkin Lymphoma.*
126. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506-1514. doi:10.1056/NEJM199811193392104
127. Gallamini A, Patti C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol.* 2011;152(5):551-560. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08485.x
128. Sauer M, Plütschow A, Jachimowicz RD, et al. Baseline serum TARC levels predict therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2013;88(2):113-115. doi:10.1002/ajh.23361
129. Plattel WJ, Alsada ZND, van Imhoff GW, Diepstra A, van den Berg A, Visser L. Biomarkers for evaluation of treatment response in classical Hodgkin lymphoma: comparison of sGalectin-1, sCD163 and sCD30 with TARC. *Br J Haematol.* 2016;175(5):868-875. doi:10.1111/bjh.14317
130. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: Long-term results of the European organisation for research and treatment of cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3128-3135. doi:10.1200/JCO.2005.05.2746
131. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363(7):640-652. doi:10.1056/NEJMoa1000067
132. Hodgkin Lymphoma. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/hodgkin-patient.pdf>. Accessed March 29, 2020.
133. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366(5):399-408. doi:10.1056/NEJMoa1111961
134. Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Blood.* 2014;124(23):3356-3364. doi:10.1182/blood-2014-05-577627
135. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1916-1927. doi:10.1056/NEJMoa064601
136. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):907-913. doi:10.1200/JCO.2011.38.5807
137. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419-2429. doi:10.1056/NEJMoa1510093
138. Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015;125(11):1717-1723. doi:10.1182/blood-2014-09-551556

139. Johnson, P; Federico, M; Fossa, A; O'Doherty, M; Roberts, T; Stevens, L; Smith, P; Kirkwood, A; Anghe, G; Trotman, J; Berkahn, L; D'Amore, Francesco Annibale; Enblad, G; Luminari, S; Viney, Z; Radford, J; Barrington S. Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: First results from the international response adapted therapy in advanced hodgkin lymphoma (RATHL) study. *Hematol Oncol.* 2013;31:138.
140. Press OW, Leblanc M, Rimsza LM et al. A Phase II Trial of Response-Adapted Therapy of Stages III-IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim FDG-PET Imaging: US Intergroup S0816. *Hematol Oncol.* 2013;31:137.
141. Armitage JO. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;89(11):3909-3918.
142. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 gruppo italiano Per lo studio dei linfomi trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):805-811. doi:10.1200/JCO.2008.17.0910
143. Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. Early Treatment Intensification in Advanced-Stage High-Risk Hodgkin Lymphoma (HL) Patients, with a Positive FDG-PET Scan After Two ABVD Courses – First Interim Analysis of the GITIL/FIL HD0607 Clinical Trial. *Blood.* 2012;120(21):550-550. doi:10.1182/blood.v120.21.550.550
144. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;85(2):216-237. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.07.002
145. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. In: *Leukemia and Lymphoma.* Vol 50. ; 2009:1257-1260. doi:10.1080/10428190903040048
146. André M, Vander Borgh T, Bosly A. Interim FDG-PET Scan in Hodgkin's Lymphoma: Hopes and Caveats. *Adv Hematol.* 2011;2011:430679. doi:10.1155/2011/430679
147. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: An effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1628-1635. doi:10.1093/annonc/mdf221
148. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):571-578. doi:10.1200/JCO.2006.08.2305
149. Schäfer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci.* 1996;21(4):134-140. doi:10.1016/s0968-0004(96)80167-8
150. Ravasi T, Hsu K, Goyette J, et al. Probing the S100 protein family through genomic and functional analysis. *Genomics.* 2004;84(1):10-22. doi:10.1016/j.ygeno.2004.02.002
151. Wei XY, Armishaw C, Goyette J, et al. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and Its Hinge Domain. *J Biol Chem.* 2008;283(19):13035-13043.

doi:10.1074/jbc.M710388200

152. Donato R. S100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33(7):637-668. doi:10.1016/S1357-2725(01)00046-2
153. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J.* 2006;396(2):201-214. doi:10.1042/BJ20060195
154. Pruenster M, Vogl T, Roth J, Sperandio M. S100A8/A9: From basic science to clinical application. *Pharmacol Ther.* 2016;167:120-131. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.07.015
155. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in inflammation. *Front Immunol.* 2018;9(JUN):1298. doi:10.3389/fimmu.2018.01298
156. Swathi Raju M, Jahnavi V, Kamaraju RS, et al. Continuous evaluation of changes in the serum proteome from early to late stages of sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Mol Med Rep.* 2016;13(6):4835-4844. doi:10.3892/mmr.2016.5112
157. Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med.* 2017;242(8):859-873. doi:10.1177/1535370216681551
158. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med.* 2007;13(9):1042-1049. doi:10.1038/nm1638
159. Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood.* 2004;104(13):4260-4268. doi:10.1182/blood-2004-02-0446
160. Ryckman C, Vandal K, Rouleau P, Talbot M, Tessier PA. Proinflammatory Activities of S100: Proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 Induce Neutrophil Chemotaxis and Adhesion. *J Immunol.* 2003;170(6):3233-3242. doi:10.4049/jimmunol.170.6.3233
161. Coveney AP, Wang W, Kelly J, et al. Myeloid-related protein 8 induces self-tolerance and cross-tolerance to bacterial infection via TLR4- and TLR2-mediated signal pathways. *Sci Rep.* 2015;5. doi:10.1038/srep13694
162. Holzinger D, Nippe N, Vogl T, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 contribute to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in gout. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(5):1327-1339. doi:10.1002/art.38369
163. Goldberg EL, Asher JL, Molony RD, et al. β -Hydroxybutyrate Deactivates Neutrophil NLRP3 Inflammasome to Relieve Gout Flares. *Cell Rep.* 2017;18(9):2077-2087. doi:10.1016/j.celrep.2017.02.004
164. Chimenti MS, Triggianese P, Botti E, et al. S100A8/A9 in psoriatic plaques from patients with psoriatic arthritis. *J Int Med Res.* 2016;44(1_suppl):33-37. doi:10.1177/0300060515598900
165. Kang KY, Woo JW, Park SH. S100A8/A9 as a biomarker for synovial inflammation and joint damage in patients with rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2014;29(1):12-19. doi:10.3904/kjim.2014.29.1.12

166. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, et al. Pro-inflammatory S100 proteins are associated with glomerulonephritis and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(2):139-149. doi:10.1177/0961203316655208
167. Frosch M, Strey A, Vogl T, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):628-637. doi:10.1002/1529-0131(200003)43:3<628::AID-ANR20>3.0.CO;2-X
168. Ikemoto M, Tanaka T, Takai Y, Murayama H, Tanaka K, Fujita M. New ELISA system for myeloid-related protein complex (MRP8/14) and its clinical significance as a sensitive marker for inflammatory responses associated with transplant rejection. *Clin Chem*. 2003;49(4):594-600. doi:10.1373/49.4.594
169. Burkhardt K, Schwarz S, Pan C, et al. Myeloid-related protein 8/14 complex describes microcirculatory alterations in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8. doi:10.1186/1475-2840-8-10
170. Nistala K, Varsani H, Wittkowski H, et al. Myeloid related protein induces muscle derived inflammatory mediators in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5). doi:10.1186/ar4311
171. Kopeć-Mędrék M, Widuchowska M, Kucharz EJ. Calprotectin in rheumatic diseases: A review. *Reumatologia*. 2016;54(6):306-309. doi:10.5114/reum.2016.64907
172. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2190-2194. doi:10.3899/jrheum.081302
173. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387
174. Carbone A, Gloghini A, Castagna L, Santoro A, Carlo-Stella C. Primary refractory and early-relapsed Hodgkin's lymphoma: Strategies for therapeutic targeting based on the tumour microenvironment. *J Pathol*. 2015;237(1):4-13. doi:10.1002/path.4558
175. Aldinucci D, Celegato M, Casagrande N. Microenvironmental interactions in classical Hodgkin lymphoma and their role in promoting tumor growth, immune escape and drug resistance. *Cancer Lett*. 2016;380(1):243-252. doi:10.1016/j.canlet.2015.10.007
176. Calabretta E, D'amore F, Carlo-Stella C. Immune and inflammatory cells of the tumor microenvironment represent novel therapeutic targets in classical hodgkin lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21). doi:10.3390/ijms20215503
177. Gebhardt C, Németh J, Angel P, Hess J. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(11):1622-1631. doi:10.1016/j.bcp.2006.05.017
178. Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat Cell Biol*. 2006;8(12):1369-1375. doi:10.1038/ncb1507
179. Acharyya S, Oskarsson T, Vanharanta S, et al. A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell*. 2012;150(1):165-178.

doi:10.1016/j.cell.2012.04.042

180. Weniger MA, Küppers R. NF- κ B deregulation in Hodgkin lymphoma. *Semin Cancer Biol.* 2016;39:32-39. doi:10.1016/j.semcancer.2016.05.001
181. [Value of S100A8 in evaluating the prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia]. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31014429>. Accessed May 1, 2020.

