

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİ TANI VEYA RELAPS LENFOMALI
HASTALARDA OTOANTİKOR SIKLIĞI VE
SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK
BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Hematoloji Bilim Dalı

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zafer GÜLBAŞ

ESKİŞEHİR

2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE'ye ait "Yeni tanı veya relaps lenfomalı hastalarda otoantikör sıklığı ve serum sitokin düzeylerinin prognostik belirteçler ile ilişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:21.10.2009

Jüri Başkanı

Prof. Dr.Zafer GÜLBAŞ

İmza

Hematoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr.Belgin EFE

İmza

Endokrinoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Cengiz KORKMAZ

İmza

Romatoloji Bilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun

...../...../.....tarih ve/.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr.Zübeyir KILIÇ

Dekan

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ABD, Hematoloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tüm hocalarıma; tez çalışmalarımnda yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Zafer GÜLBAŞ'a ve Hematoloji Bilim Dalından Yrd.Doç.Dr. Meltem AKAY ve Yrd.Doç.Dr. Eren GÜNDÜZ'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Teke Üsküdar, H. Yeni tanı veya relaps lenfomalı hastalarda otoantikor sıklığı ve serum sitokin düzeylerinin prognostik belirteçler ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009. Çalışmamızda yeni tanı veya relaps olmuş, tedavi almamış lenfomalı hastaların serum sitokin düzeylerini ve otoantikorların pozitiflik sıklığı ile sitokin düzeylerinin otoantikorlar ve prognostik belirteçler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya, yeni tanı ve/veya relaps olmuş 38'i Non-Hodgkin (NHL) ve 16'sı Hodgkin lenfoma (HL) hastası olmak üzere toplam 54 hasta ve 26 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hem hasta hem de kontrol grubunda IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17, INF- γ , GM-CSF ve TNF- α sitokinleri ve ACA-IgG, IgM düzeyleri serumda çalışıldı. Hastaların ayrıca otoantikorları çalışıldı. Bakılan tüm sitokinlerin düzeyleri lenfomalı hasta grubunda kontrole göre daha yüksek saptandı. IL-6, INF- γ ve TNF- α düzeyleri lenfoma hastalarında kontrole göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,001, p=0,05). Hem NHL hem de HL hasta grubunda en az bir otoantikor pozitifliğinin sıklığı %50 iken, NHL grubunda en sık %27 oran ile direkt coombs pozitifliği, HL grubunda ise %36 ile lupus antikoagülan pozitifliği saptandı. B semptomu pozitif olan lenfomalı hastalarda IL-6, INF- γ ve TNF- α düzeyleri daha yüksek saptandı. Tiroglobulin antikor pozitifliği olan lenfomalı hastalarda serum INF- γ düzeyleri, direkt coombs pozitifliği olan hastalarda ise serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,0031, p=0,004). Yüksek uluslararası prognostik indeks (IPI) değeri olan NHL hastalarında IL-6 ve TNF- α düzeyleri anlamlı derecede yüksek (P=0,011, P=0,003) saptandı ve mortalite ve relaps oranı ile de yüksek bir ilişki saptandı. Bulgularımıza göre; 1) Lenfomalı hastalarda otoantikor pozitiflik sıklığı %50 civarındadır. 2) Hem NHL hem HL hastalarında tedavi öncesi IL-6, INF- γ ve TNF- α düzeyleri yüksektir. 3) IL-6; lenfopeni ve B semptomlarından sorumlu en önemli sitokindir. 4) NHL'li hastalarda IL-6, HL'li hastalarda IL-1 β , INF- γ , IL-2 ve IL-4 relaps izlemi açısından kötü prognozla ilişkili sitokinlerdir.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin, Hodgkin, otoantikor, sitokin, prognoz.

ABSTRACT

Teke Üsküdar, H. Frequency of autoantibodies in newly diagnosed or relapsed lymphoma patients and the association of serum cytokine levels with prognostic markers. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Medical Speciality Thesis in Department of Hematology, Eskişehir, 2009. In our study we aimed to investigate the serum cytokine levels and frequency of autoantibody positivity and the association of serum cytokine levels with autoantibodies and prognostic markers in newly diagnosed or relapsed untreated lymphoma patients. Newly diagnosed and/or relapsed 38 NHL and 16 HL totally 54 patients and 26 healthy controls were included in the study. IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17, INF- γ , GM-CSF ve TNF- α cytokines and ACA-IgG, IgM levels were studied in serum of both patient and control group. Autoantibodies were also studied. All cytokine levels were higher in lymphoma patient group compared with control. IL-6, INF- γ and TNF- α levels were significantly higher than control in lymphoma patients ($p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,05$). Frequency of least one autoantibody positivity was 50% in both NHL and HL group. Direct coombs positivity was the most frequent in NHL group with 27%. Lupus anticoagulant positivity was the most frequent in HL group with 36%. IL-6, INF- γ and TNF- α levels were higher in lymphoma patients with positive B symptoms. There was a significant relationship between serum INF- γ levels and thyroglobuline antibody positivity and direct coombs positivity and serum IL-6 levels in lymphoma patients ($p=0,0031$, $p=0,004$). IL-6 and TNF- α levels were significantly high in NHL patients with high IPI ($P=0,011$, $P=0,003$). There was also a high relationship between mortality and relaps rate. According to our findings; 1) Autoantibody positivity is about 50% in lymphoma patients. 2) Pretreatment IL-6, INF- γ and TNF- α levels are higer in both NHL and HL patients. 3) IL-6 is the most important cytokine responsible with lymhopenia and B symptoms. 4) IL-6 in NHL patients, IL-1 β , INF- γ , IL-2 and IL-4 in HL patients are the cytokines related with poor prognosis while following relaps.

Key words: Non-Hodgkin, Hodgkin, autoantibody, cytokine, prognosis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lenfoma	3
2.2. Lenfoma ve Sitokin İlişkisi	19
2.3. Lenfoma ve Otoantikor İlişkisi	31
2.4. Diğer Otoimmün Hastalıklar ve Sitokin İlişkisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu	36
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri	36
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	39

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar	
Verilerinin Değerlendirilmesi	39
5. TARTIşMA	55
6. SONUÇLAR	62
KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACA	Antikardiyolipin antikorlar
AİDS	Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
ALCL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma
ALK	Anaplastik büyük hücreli lenfoma tirozin kinaz
ALP	Alkalin fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
ANA	Antinükleer antikor
anti-β2-GPI	Anti-β2-glikoprotein-I
AST	Aspartat transaminaz
BNLI	British National Lymphoma Investigation
CRP	C-reaktif protein
CT	Bilgisayarlı tomografi
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBV	Epstein-Barr virüs
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ENA paneli	Ekstrektabl nükleer antijen
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FDG-PET	¹⁸ F-fluorodeoksiglukoz-PET
FISH	Floresan insitu hibridizasyon
GGT	Gamaglutamil transferaz
GHSG	German Hodgkin Lymphoma Study Group
GM-SCF	Granulosit makrofaj koloni-stimulan faktör
G-SCF	Granulosit koloni-stimulan faktör
HCV	Hepatit C virüs
HL	Hodgkin lenfoma
HLA	İnsan lökosit antijen
HTLV-I	T hücreli lösemi/lenfoma virüsü I
IgE	İmmunglobulin E
IgG1	İmmunglobulin G1

IL	İnterlökin
INF	İnterferon
IPI	Uluslararası Prognostik İndeks
IPS	Uluslararası Prognostik Skor
LDH	Laktat dehidrogenaz
MALT	Mukoza ilişkili lenfoid doku
MCL	Mantle hücreli lenfoma
MR	Magnetik rezonans
NHL	Hodgkin dışı lenfoma
NK	Doğal öldürücü hücre
NPM	Nükleoplazmin
OKT3	Murine monoklonal anti-CD3
PET	Pozitron emüsyon tomografisi
PCR	Polimerize zincir reaksiyonu
RA	Romatoid artrit
REAL	Revize edilen Avrupa-Amerikan Lenfoma
RNA	Ribonükleik asit
SLE	Sistemik lupus eritematozis
sIL-2R	Solubl IL-2 reseptörü
sTNF-R	Solubl serum TNF reseptör
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TNF	Tümör nekrozis faktör
VEGF	Vasküler endotel büyüme faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. TH1 ve TH2 hücrelerin görevleri ve salınan sitokinler	20
Şekil 2.2. Sitokin üreten hücreler ve sitokinlerin görevleri	21
Şekil 4.1. Non-Hodgkin lenfoma hastalarının başvuru semptomları	44
Şekil 4.2: Hodgkin lenfoma hastalarının başvuru semptomları	44
Şekil 4.3: International prognostik indekse göre NHL hastalarında high-risk ve low-risk gruplarında serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri	48

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. NHL'nin WHO sınıflaması	7
Tablo 2.2. Ann-Arbor evrelendirme sistemi	8
Tablo 2.3. ECOG performans skalası	9
Tablo 2.4. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)	10
Tablo 2.5. HL'nin WHO sınıflaması	14
Tablo 2.6. Modifiye edilmiş Ann-Arbor evreleme sınıflaması	15
Tablo 2.7. Erken ve ileri evre HL için iyi ve kötü prognostik kriterler	16
Tablo 2.8. Sitokinler, hematopoietik büyüme faktörleri ve özellikleri-1	22
Tablo 2.9. Sitokinler, hematopoietik büyüme faktörleri ve özellikleri-2	23
Tablo 2.10. Sitokinler, hematopoietik büyüme faktörleri ve özellikleri-3	24
Tablo 4.1. Lenfoma hasta grubu ile kontrol grubunun sitokin düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4.2. Non-Hodgkin lenfoma hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri	40
Tablo 4.3. Non Hodgkin lenfoma hastalarının klinik özellikleri	41
Tablo 4.4. Hodgkin lenfoma hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri	42
Tablo 4.5. Hodgkin lenfoma hastalarının klinik özellikleri	43
Tablo 4.6. Lenfoma hastaları ile kontrol grubu arasında antikardiyolipin IgG ve M düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.7. NHL hastalarında IL-6 ile sitokin düzeyleri, laboratuvar parametreleri ve klinik özelliklerin ilişkileri	45
Tablo 4.8. NHL hastalarında TNF- α ile sitokin düzeyleri, laboratuvar parametreleri ve klinik özelliklerin ilişkileri	46
Tablo 4.9. NHL hastalarında IPI (IPI-Low ve IPI-High) ile sitokin düzeyleri, laboratuvar parametreleri ve klinik özelliklerin ilişkileri	48
Tablo 4.10. HL ve NHL hastalarında lenfoma alt tipleri ve IL-6 ile ilişkisi	49
Tablo 4.11. Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma hastalarında serum	

INF- γ , TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve B semptomları ile ilişkisi	50
Tablo 4.12. Hodgkin Lenfoma ve Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında absolu lenfosit sayılarına göre dağılım	51
Tablo 4.13. Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarında bakılan otoantikolar, hepatit ve hipogamaglobulinemi sıklıkları	52
Tablo 4.14. Hodgkin Lenfoma ve Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında görülen otoimmün hastalıkların sıklıkları	53
Tablo 4.15. Antikardiyolipin antikor ve/veya lupus antikoagülanı pozitif olan hastaların özellikleri	54

1.GİRİŞ

Lenfomalar, lenfoid hücrelerin transformasyonu ile oluşan malignitelerdir. B ve T lenfositlerden orjin alırlar (1). Morfolojik olarak iki majör sınıfa ayrılırlar: Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin dışı lenfoma (NHL) (2). Tedavide kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanılır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ise bazı prognostik faktörler tanımlanmıştır. Özellikle NHL için olmak üzere; hastanın yaşı, performans durumu, serum albumin düzeyi, hemoglobin miktarı, beta2 mikroglobulin düzeyi, laktat dehidrogenaz düzeyi, Ann-Arbor evrelemesi, T veya B tipi, tümör kitlesi, ektranodal tutulum olup olmaması ve sitokin düzeyleri prognozu değerlendirmede kullanılan parametrelerdir (3).

Sitokinler, lenfoma patogeneğinde önemli dercede rol oynarlar. Hem tümör hücrelerinden hem de konak hücrelerinden salınırlar. Tümör-konakçı arasında, malignitenin progresyonunda mediatörler ve/veya regülatörler gibi rol oynarlar. İnterlökinler tümör büyümesinde potansiyel bir belirteç olarak görülmektedir (4).

İnterlökin (IL) 10; T helper 2 hücrelerden (Th2), monosit, makrofaj ve B hücreleri tarafından üretilen immunomodülatuar bir sitokindir. IL-6; fibroblast, endotel hücreleri, keratinositler, mezenkim hücrelerinden, monositlerden, B ve T hücre orjinli malign lenfositlerden salınan immunomoduluar bir sitokindir. IL-2; T-hücreler tarafından üretilir. T lenfositlerden ve bazı B hücrelerinin ve monositlerin membranı üzerinde eksprese edilen IL-2 reseptörüne bağlanır. IL-4 ise CD4 (+) T hücreleri, bazofil ve mast hücrelerince üretilir ve doku adezyonu ile B hücre büyümesinin stimülasyonunda önemli rol oynar (4). Serum IL -2, solubl IL-2 reseptörü (sIL-2R), IL-6 ve IL-10 düzeylerinin, sağlıklı donörlerle karşılaştırıldığında agresif NHL'lı hastaların serumunda önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (1). Yüksek IL-6 düzeyleri ile B semptomları, yüksek serum beta2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, kötü performans statüsü, ileri Ann-Arbor evresi, ileri yaş (60 yaş üzeri) ve kötü internasyonel prognostik indeks ile koreledir (5). IL-6 düzeyleri yüksek olan lenfoma hastalarında prognoz daha kötüdür (6). Yeni tanı HL ve NHL hastalarında IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ve B semptomu pozitif olan lenfoma hastalarında olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (7).

Lenfoproliferatif hastalıklar aynı zamanda otoimmünite ile de ilişkili hastalıklardır (8). Lenfoproliferatif hastalıklarda birçok organ immun bir duruma hedef olabilir (9). Lenfoma hastalarında direkt coombs, indirekt coombs, trombosit otoantikörleri, antinükleer antikör (ANA), antiDNA, ekstrektabl nükleer antijen (ENA paneli), antifosfolipid antikörler ve lupus antikoagülanı pozitif bulunabilir. Birden fazla otoantikör pozitifliği olan hastalarda ortalama sağkalım otoimmun belirteci negatif olanlara göre daha kısadır (8). Özellikle antifosfolipid antikörlerin tanı anında lenfoma hastalarında yüksek saptanması kötü prognozla ilişkilidir (10). Antifosfolipid antikör düzeyi ileri evrede (Evre III/IV) erken evreye (Evre I/II) göre daha yüksektir (11). Bu çalışmalarda antifosfolipid antikörlerinin lenfoma hastalarında bağımsız birer prognostik değişken olabileceği belirtilmiştir (8,10).

Lenfomalı hastalarda, sitokin düzeyleri ve otoantikör pozitifliğinin ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Yeni tanı veya relaps olmuş, tedavi almamış lenfoma hastalarının serumlarındaki otoantikör pozitiflik sıklığını ve sitokin düzeylerinin otoantikörler ve prognostik belirteçlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfoma

Lenfomalar, lenfoid hücrelerin transformasyonu ile oluşan malignitelerdir. Primitif stem hücrelerinin farklılaşması sonrası T ve B lenfositlerinin gelişmesinin başlangıç aşamasında veya stem hücrelerinin farklılaşması sonrasındaki matürasyon evresinden orjin alırlar (12). Malign lenfomaların sınıflaması 1930’larda başlamış olup 1956 yılında lenfoma sınıflaması; büyüme paterni, hücre tipi ve farklılaşma evresine göre sınıflama yapan Rappaport sınıflaması ile devam etmiştir (13,14). 1960 ve 1970 yılları arasında immun sistem üzerindeki çalışmalar ve lenfosit biyolojisinin anlaşılması ile Kiel ve Lukes-Collins sınıflaması ortaya çıkmıştır (15,16). 1990’lara kadar lenfoma ile ilgili birçok sınıflama yapılmasına rağmen en önemli sınıflama Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından yapılan ve 1994 yılında morfolojik, immünofenotipik ve genetik özelliklere dayanan ‘Revize edilen Avrupa-Amerikan Lenfoma’ (REAL) sınıflamasıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından REAL sınıflaması daha da geliştirilmiş ve 2001 yılında yayımlanarak lenfoid neoplazmlar 3 majör kategoride sınıflandırılmıştır; B hücreli, T ve doğal öldürücü (NK) hücreli ve Hodgkin lenfoma (17). Lenfomalar; heterojen, klonal neoplastik hastalıklardır. Lenf nodları, mide kaynaklı lenfoid doku, deri ve dalak gibi lenfatik sistemden kaynaklanabileceği gibi, tiroid, akciğer, kemik, beyin veya genital organ tutulumları şeklinde primer ektranodal tutulumla da karşımıza çıkabilir. Tanı amaçlı mutlaka biyopsi yapılmalı ve alınan materyalin histopatolojisi, immunohistokimyasal incelemesi, akım sitometrik değerlendirilmesi, T veya B hücre klonalitesi için polimerize zincir reaksiyon (PCR) analizi, sitogenetik ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) çalışmaları yapılması önerilmektedir (18-21).

Lenfomalar morfolojik olarak NHL ve HL olmak üzere 2 majör sınıfa ayrılırlar.

2.1.1. Non-Hodgkin Lenfoma

Lenfoid sistemi oluşturan hücrelerden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Hematolojik tümörler arasında klinik davranış, morfoloji, hücre kökeni, etyoloji ve patogenez yönünden çok heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. Agresif kemoterapi tedavileri ile kür sağlanabilir (3).

Epidemiyoloji

Son yıllarda NHL insidansı artmaktadır. Yılda 54.000 yeni olgunun görüldüğü Amerika Birleşik Devletlerinde tüm kanser olgularının %4'ünü ve kansere bağlı ölümlerin de %4'ünü NHL oluşturmaktadır (22,23). NHL'deki bu artışta kazanılmış immün yetmezlik sendromunun (AİDS) katkısı vardır fakat tek etken değildir (24). Meslek olarak çiftçilik de yüksek lenfoma olasılığı ile ilişkilidir (24,25).

NHL, tüm yaşlarda görülebilmekle beraber yaş arttıkça görülme insidansı da artmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (26).

Lenfomanın bazı tipleri bazı ülkelerde daha sık görülürken, bazıları ise daha az görülmektedir. Folliküler lenfoma Avrupa ve kuzey Amerika'da çok sıkken, Japonya ve Çin'de seyrek (27). Burkitt lenfoma ise tropikal Afrika'da sık görülmektedir (28).

Etyoloji ve Patogenez

Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa zemin hazırlayan bazı etkenler ve olası sebepler tanımlanmıştır.

Çevresel Faktörler: NHL insidansı, özellikle çiftçi ve bahçıvanlarda artmaktadır. Tarım çalışanlarında da organoklorin, organofosfat ve fenoksiasetik asit herbisitler ve pestisitlere maruziyet nedeniyle artmış insidans söz konusudur (24,25,29). Radyasyon etkisi birçok malignitede olduğu gibi NHL için de majör risk faktörüdür (30).

İnfeksiyöz Ajanlar: Bazı virüs tipleri ile NHL ilişkilendirilmiştir. Viral veya bakteriyel enfeksiyon ajanlarının kronik antijenik stimülasyonu sonrası NHL oluşumu kanıtlanmıştır. Viral etyolojisi en iyi şekilde kanıtlanan lenfoma tipi erişkin tip T hücreli lösemi/lenfomadır ve etken bir ribonükleik asit (RNA) virüsü olan insan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü I (HTLV-I)'dir (31). Diğer tanımlanan bir virüs de bazı B hücreli lenfomalara sebep olan herpes virüs ailesinden, bir deoksiribonükleik asit (DNA) virüsü olan Epstein-Barr virüs (EBV)'tür. İlk kez Afrika tipi Burkitt lenfomalı bir hastanın kültüre edilmiş lenfoblastlarında tanımlanmıştır (32). EBV, endemik Burkitt lenfomalı olguların %95'inde, non-endemik olguların ise %20'sinde gösterilmiştir (33,34). *Helicobacter pylori* ile midenin mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ve büyük olasılıkla bazı yüksek gradeli lenfomaların oluşumu

arasında da nedensel bir ilişki varken, *Chlamydia psitaci* ile orbital lenfoma ve *Borrelia burgdorferi* ile kutanöz lenfoma arasındada ilişki mevcuttur. (35-37). Hepatit C virüs (HCV) NHL etyopatogenezinde rol oynayan bir diğer viral etkendir ve B-hücreli NHL'lı hastaların yaklaşık %13'ü HCV ile infektidir (38, 39).

İmmunsupresyon: İmmun sistemi baskılanmış hastalarda, özellikle AIDS'li olgularda NHL gelişimi siktir (24). Organ transplantasyonu sonrası kullanılan immunsupresif ilaçlar EBV ile infekte, poliklonal B hücrelerinden kaynaklanan benign proliferasyondan agresif malign lenfomaya kadar ilerleyebilen bir seyir gösterebilen NHL'ye sebep olabilirler ve bu tip posttransplant lenfomalarda ektranodal tutulum oldukça sık izlenmektedir (40,41). Siklosporin ve murine monoklonal anti-CD3 (OKT3) gibi immunsupresif ajanların üretimi ile de lenfomanın insidansı ve hızında artış görülmüştür (41,42). Otoimmün hastalıklar da NHL gelişimi için birer risk faktörüdür ve Romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıkların varlığında NHL gelişme riski artmıştır (43).

Kromozomal anormallikler: Lenfomalarda kromozomal anormallikler siktir. Folliküler lenfomaların yaklaşık %85'inde kromozomal translokasyon t(14;18)(q32;q21) mevcuttur, immunglobulin ağır zincir geni olan ve 14q32 gen lokusunda yer alan bcl-2 onkogeninin ekspresyonu da artmıştır (44,45). Burkitt lenfomada en sık görülen genetik anormallik 8. ve 14. kromozomlar arasındaki translokasyondur t(8;14)(q24;q32). Bu değişim sırasında 8.kromozomdaki c-myc onkogeni 14.kromozomun q32 bandına taşınır, 14.kromozomdaki bu bölgede immunglobulin ağır zincir geni bulunur (46). Anaplastik büyük hücreli lenfomadaki (ALCL) translokasyon t(2;5)(p23;q35) 5p35'deki nükleoplazmin (NPM) genini ve 2p23'deki anaplastik büyük hücreli lenfoma tirozin kinaz (ALK) genini içerir ve füzyon protein p80'nin ekspresyonuna neden olur (47,48). Bu translokasyon sistemik ALCL'li hastaların yaklaşık %50'sinde saptanabilmektedir (49). Erişkin T hücreli lösemi/lenfomada ise en sık görülen anormallik 3q, 6q ve 14q'daki trizomi veya parsiyel trizomilerdir (50).

Klinik Özellikler

Anamnez ve fizik muayene: Lenfomalı hastalar sıklıkla periferik (servikal, supraklavikuler, aksiller, inguinal, epitrokleer, femoral) veya santral lokalizasyonlu

(mediastinal kitle, abdominal, pelvik) lenfadenopatilerle başvurmaktadır. Çoğu olguda lenf nodları ağrısızdır. Düşük gradeli veya indolent lenfomalarda lenf nodunun büyümesi yavaşken agresif olanlarda hızlıdır. Lenfoma bazen gastrointestinal sistem, solid organ tutulumu, nadiren santral sinir sistemi gibi ektranodal tutulum ile karşımıza çıkabilmektedir. Bazı olgularda tutulum yerine göre semptomlar da farklı olmaktadır; gastrik lenfomalı hasta karşımıza dispepsi, karın şişliği şikayetleri ile gelebilirken kemik iliği tutulumu olan hasta anemi, lökopeni veya trombositopeni ile karşımıza çıkabilir. Hastalar, B semptomu olarak adlandırılan ateş (>38 °C), gece terlemesi, kilo kaybı (son 6 ay içinde kilosunun %10'undan fazlasının kaybı) şikayetleri ile de başvurabilmektedir (51).

Laboratuvar özellikleri

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) özellikle agresif ve çok agresif NHL'larda yüksektir. Kemik iliği tutulumu olan veya splenomegalisi olan olgularda tam kan sayımında anemi, nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Lösemik formda seyreden lenfomalarda periferik kanda atipik hücreler görülebilir. NHL'li hastalarda tümör kitlesi ve proliferasyon hızına bağlı olarak LDH, beta 2 mikroglobulin düzeyleri yüksek saptanabilir. Otoimmün sebeplerden dolayı hemolitik anemiler siktir ve hemoliz açısından bakılan direkt coombs ve haptoglobin testleri pozitif saptanabilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gamaglutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), kreatinin, üre ve ürik asit testleri de yapılmalıdır. Risk kategorilerini belirlemek amacı ile HIV, HTLV-1, EBV, hepatit B ve C serolojileri gerekli durumlarda yapılmalıdır (52).

NHL Sınıflaması

Patolojik özellikleri klinik özelliklerle birleştiren, immunofenotipleme, sitogenetik, FISH, antijen reseptör yeniden düzenlenmesi çalışmalarını da içeren, klinik kullanım açısından en elverişli olan NHL sınıflaması WHO sınıflamasıdır (53). Bu sınıflama tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1.NHL'nin WHO sınıflaması

B-hücreli neoplazmlar
<p>Prekürsör B-hücreli neoplazmlar:</p> <p>Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma (Prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi(ALL))</p> <p>Olgun (periferik) B-hücreli neoplazmlar:</p> <p>B-hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma</p> <p>B-hücreli prolenfositik lösemi</p> <p>Lenfoplazmasitik lenfoma</p> <p>Splenik marjinal zon B-hücreli lenfoma (villöz lenfositli veya lenfositsiz)</p> <p>Saçaklı hücreli lösemi</p> <p>Plazma hücreli myelom/plazmasitom</p> <p>Ekstranodal marjinal zon B-hücreli lenfoma (MALT tipi)</p> <p>Nodal marjinal zon lenfoma (monositoid B hücreli veya monositoid B hücretsiz)</p> <p>Foliküler lenfoma</p> <p>Mantle hücreli lenfoma</p> <p>Diffüz büyük B-hücreli lenfoma -Mediastinal büyük B-hücreli lenfoma -Primer effüzyon lenfoması</p> <p>Burkitt lenfoma/Burkitt hücreli lösemi</p>
T-hücreli ve NK-hücreli neoplazmlar
<p>Prekürsör T-hücreli neoplazmlar:</p> <p>Prekürsör T-lenfoblastik lenfoma/lösemi (prekürsör T-hücreli ALL)</p> <p>Olgun (periferik) T-hücreli neoplazmlar:</p> <p>T-hücreli prolenfositik lösemi</p> <p>T-hücreli granüler lenfositik lösemi</p> <p>Agresif NK-hücreli lösemi</p> <p>Erişkin T-hücreli lenfoma/lösemi (HTLV-1 pozitif)</p> <p>Ekstranodal T/NK-hücreli lenfoma, nazal tip</p> <p>Enteropati-tipi T-hücreli lenfoma</p> <p>Hepatosplenik gamma delta T-hücreli lenfoma</p> <p>Subkutan pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma</p> <p>Mikozis fungoides/Sezary sendromu</p> <p>Anaplastik büyük hücreli lenfoma, T/null hücreli, primer kutanöz tip</p> <p>Periferik T-hücreli lenfoma (başka şekilde karakterize olmayan)</p> <p>Anjiyoimmunoblastik T-hücreli lenfoma</p> <p>Anaplastik büyük hücreli lenfoma, T/null hücreli, primer sistemik tip</p>

Evreleme

NHL'nin evrelemesinin yapılabilmesi için başlangıç çalışması olarak anamnez, fizik muayene, lenf nodu biyopsi örneği (patolojik tanı, akım sitometrik

inceleme, immünohistokimyasal değerlendirme, sitogenetik analiz), boyun, toraks ve abdominopelvik bölgeyi içeren bilgisayarlı tomografi (CT) veya pozitron emüsyon tomografisi (PET) yapılmalıdır. İlave olarak immunglobulin ve T hücre reseptör gen yeniden düzenlemesi, bcl-1 ve bcl-2 için PCR çalışması, nörolojik semptomları veya bulguları olan hastalarda beyin CT veya magnetik rezonans (MR), gerekirse serebrospinal sıvı incelemesi için lumbal ponksiyon, kemik iliği tutulumu açısından kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (52). NHL evrelemesi için anatomik evreleme sistemi olan Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır. Evreleme için optimal olmamasına rağmen hala NHL evrelemesinde gold standart olarak kabul edilmektedir (53). Ann-Arbor evrelemesi 1971 yılında yapılmış olup 1989 yılında Cotswold adı ile modifiye edilmiştir. Ann-Arbor evrelemesi tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. Ann-Arbor evrelendirme sistemi

Evre	Tanım
I	Bir lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı tutulumu (örneğin; dalak, timus, Waldeyer halkası)
II	Diyafragmanın bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu
III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapıların tutulumu
III₁	Dalak, splenik hilar nodlar, çölyak nodları veya portal nodların subdiyafragmatik tutulumu
III₂	Evre III ₁ ’deki yapılara ilave olarak paraaortik, iliak veya mezenterik nodların subdiyafragmatik tutulumu
IV	E olarak tanımlanan alanlar dışı ekstranodal alanların tutulumu Herhangi bir lokalizasyonda birden fazla Karaciğer veya kemik iliğinden birinin tutulumu
Tüm evreler için	
A	Semptom yok
B	Ateş (>38 °C), gece terlemeleri, kilo kaybı (son 6 ay içinde kilonun %10’undan fazlasının kaybı)
E	Karaciğer ve kemik iliği hariç ekstralatenfatik dokunun lokalize, tutulumu

Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Ann-Arbor evreleme sistemi bazı NHL subtipleri için yeterli prognostik bilgiyi sağlayamamaktadır. 1993 yılında antrasiklin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen 2000 agresif NHL hastayı içeren çalışma sonrası uluslararası NHL prognostik

indeksi yayımlandı (54). IPI çalışması sonrası patolojik ve klinik prognostik faktörler tanımlanmıştır (53):

- **Yaş:** Genellikle yaşlı (>60 yaş) hastalarda prognoz daha kötüdür.
- **Evre:** Lokalize hastalık (evre I ve evre II), ileri evre (evre III ve evre IV) hastalıktan daha iyi seyirlidir.
- **LDH:** Serum LDH düzeyi genellikle tümör kitlesini ve/veya agresif hastalığı yansıtır. LDH düzeyi yüksek olanlarda hastalık kötü seyreder.
- **Performans durumu:** Hastanın fiziksel kapasitesini yansıtan bir parametredir. Performans durumunu tespiti için ‘Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)’ skalası kullanılmaktadır (55). ECOG performans skalası tablo 2.3’de verilmiştir.
- **Ekstranodal hastalık:** Ekstranodal tutulum olmaması veya sadece bir ekstranodal tutulum alanı bulunması, 2 veya daha fazla ekstranodal tutulum alanı olmasından daha iyi prognoz işaretidir.

Tablo 2.3. ECOG performans skalası

Grade	Tanım
0	Tamamen aktif, hastalık öncesindeki bütün aktivitelerini kısıtlamasız yapabilir
1	Fiziksel çaba gerektiren aktivitelerde kısıtlı, ancak ayakta hafif ve sedanter işleri yapabilir
2	Ayakta ve kendine bakabiliyor ancak çalışmıyor, uyku saatleri dışında %50’den fazla ayakta
3	Ancak sınırlı olarak kendine bakabilir ve uyku saatleri dışında %50’den fazla yatağa veya sandalyeye bağımlıdır
4	Tamamen bağımlı, kendine bakamaz, yatağa ya da sandalyeye bağımlıdır
5	Ölüm

Yukarıdaki faktörler kullanılarak IPI skoru oluşturulmuştur. IPI skorlaması ile hastaların iyi ve kötü prognoz durumları ile relapsız sağkalım ve genel sağkalımları hakkında da bilgi edinmek mümkündür. IPI skoru yüksek intermediate veya yüksek olan hasta grubunda sağkalım daha kısadır (54, 56-58).

Tablo 2.4. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Tüm hastalar için risk faktörleri	Risk Kategorisi
• Yaş > 60	Düşük; 0 veya 1
• Serum LDH > 1xNormal	Düşük intermediate; 2
• Performans durumu: 2-4	Yüksek intermediate; 3
• Evre III veya IV	Yüksek; 4 veya 5
• Ekstranodal tutulum > 1	
Hasta ≤ 60 yaş	Risk Kategorisi
• Evre III veya IV	Düşük; 0
• Serum LDH > 1xNormal	Düşük intermediate; 1
• Performans durumu: 2-4	Yüksek intermediate; 2
	Yüksek; 3

Kötü risk faktörlerinin her birine birer puan verilerek elde edilen toplam skor hastanın risk kategorisini belirler.

NHL' nin sık rastlanılan tipleri

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma: En sık görülen NHL tipidir ve NHL'ların yaklaşık %30'unu oluşturur (1,59). Sıklıkla boyun veya abdominal bölge lenf nodları tutulur. Olgularda en sık gastrointestinal sistem olmak üzere %40 oranında ekstranodal tutulum görülebilir (60,61). 5 yıllık yaşam süresi %25-75'dir (62).

Foliküler lenfoma: Tüm NHL'ların %20'sini oluşturur (63). Erkek kadın oranı 1:1,7'dir, hastaların %85'inde t(14;18)(q32;q21) mevcuttur (45,64). Tanı sırasında olguların %40'ında kemik iliği tutulumu vardır. 5 yıllık yaşam süresi %70'dir (65).

Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması : En sık rastlanılan ekstranodal tutulumlu lenfomalardır. İnce bağırsak, akciğer, tükrük bezleri, tiroid, deri ve diğer yumuşak dokular primer tutulum alanları olmasına karşın en sık tutulum yeri midedir. Gastrik MALT lenfomalı olguların %85'inde midede *Helicobacter pylori* saptanabilmektedir (66,67). Uygun antibiyotik tedavisi ile H.pylori eradikasyonu %90 oranında sağlanabilir ve bu tedavi ile gastrik MALT lenfomalı olguların %75'inde regresyon, %50'sinde tam yanıt elde etmek mümkündür (67,68).

Mantle hücreli lenfoma (MCL): Düşük-intermediate NHL olgularının %10'unu oluşturur. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve çoğu hasta tanı anında ileri evrededir (69,70). Olguların %70'inde t(11;14)(q13;q32) mevcuttur. 14.

kromozom üzerindeki gen immunglobulin ağır zincirini kodlar ve 11.kromozom üzerindeki bcl-1 olarak adlandırılan lokustaki cyclin-D1 geninin ekspresyonu 11;14 translokasyonu tarafından sağlanır (71,72). Hastalık agresif seyirlidir. Ortalama yaşam süresi 3-5 yıldır (73).

Burkitt lenfoma: Yüksek dereceli agresif seyirli bir NHL tipidir. EBV ile kuvvetli bir ilişki vardır. Spesifik kromozomal anomali t(8;14) olguların %80'den fazlasında görülür (74). Multiajan kemoterapi protokolleri ile çocuklarda uzun dönem remisyon oranı mükemmeldir ve sağkalım %85 civarında iken erişkinlerde prognoz hala kötüdür (75).

Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma: Tüm lenfomaların yaklaşık %15'ini oluşturur. Uzakdoğuda daha sık görülmektedir. HTLV-1 infeksiyonu ile ilişkilidir (76). Kemoterapi tedavileri ile tam yanıt oranı ancak %30-40 civarındadır ve ortalama sağkalım 8 ay- 1 yıl arasındadır (77).

Anaplastik büyük hücreli lenfoma: Tüm lenfomaların %2-5'ini oluşturur. CD30 (Ki-1) eksprese ederler. Translokasyon t(2;5)(p23;q35) pozitif olup NPM ve ALK genlerinin füzyonuna neden olur. Agresif seyirlidir, sıklıkla ileri evrede ve ektranodal lokalizasyon ile prezente olurlar. Doksorubisin bazlı kemoterapi protokolleri ile komple remisyon oranı yaklaşık %70 civarındadır (78-80).

NHL'lerin tedavisi

Lenfomanın yavaş veya hızlı seyirli, sınırlı (evreI ve II) veya yaygın (evreII Ve IV) olmasına göre tedavi şekli de değişmektedir. Sistemik kemoterapi, radyasyon tedavisi, interferon, antibiyotik tedavisi (MALT lenfomada), monoklonal antikolar ve olog ve/veya allogeneik kök hücre nakli tedavi seçenekleri arasındadır (81).

2.1.2. Hodgkin Lenfoma (HL) (Hodgkin Hastalığı)

Lenfoid sistemin malign bir hastalığı olan HL, ilk defa 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından postmortem olarak lenf bezi ve dalağı incelenen 7 olguluk bir seri ile tanımlanmıştır (82). Hastalığı 1865 yılında asıl tanımlayan kişi Samuel Wilks'tir (83). Karakteristik ve tanı koydurucu özelliği Reed-Sternberg adı verilen baykuş gözüne benzetilen çift çekirdekli bir yapıya sahip dev hücrelerin varlığıdır (84). Tanı ve tedavi olanaklarının hızla gelişmesi sonucu tedavi edilebilir bir hastalıktır ve kür şansı %85'lere kadar çıkmıştır (85).

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 7500-8000 yeni hastaya HL tanısı konulmaktadır ve görülme sıklığı erkeklerde kadınlara nazaran daha fazladır (86). Her yaşta görülebilmekle birlikte 15-34 yaş ve 60 yaş üzerinde olmak üzere bimodal yaş dağılımı göstermektedir (87,88). Genç erişkin popülasyonda yüksek sosyoekonomik statü ile HL görülmesi arasında artmış bir risk vardır (87,89).

Etyoloji ve Patogenez

Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. İnfeksiyöz mononükleoz hikayesi olanlarda HL sıklığı normal popülasyona göre 3 kat daha fazladır (90,91). EBV ile HL gelişimi arasında bir ilişki olduğu eskiden beri bilinmektedir. EBV genomu, gelişmiş ülkelerdeki HL hastalarının 1/3'ünde saptanabilmektedir (92). Moleküler analizler klasik HL ve nodüler lenfositik zengin tip HL'lı olguların büyük bir kısmının germinal merkez B hücrelerinden kaynaklandığını ve klonal hastalıklar olduğunu göstermektedir (93).

Genetik: Genetik faktörlerin etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı ailelerde artmış HL sıklığı ve monozigot ikizlerde benzer oranlarda HL görülmesi buna kanıt oluşturmaktadır. Olguların yaklaşık %4,5'ini ailesel olguların oluşturduğu tahmin edilmektedir (94,95). HL ile bazı insan lökosit antijen (HLA) grupları arasında ilişki de saptanmıştır. Bazı çalışmalarda moleküler teknikler kullanılarak HLA-DP allelleri ile HL arasında epidemiyolojik ve prognostik ilişki olduğu gösterilmiştir (96,97). Nodüler sklerozan tip HL ile DRB1*1501, DQB1*0602 haplotipi arasında ilişki mevcuttur (98).

Klinik Özellikler

Anamnez ve fizik muayene: Hastalar B semptomu olarak adlandırılan ateş (>38 °C), gece terlemesi, kilo kaybı (son 6 ay içinde kilosunun %10'undan fazlasının kaybı) şikayetleri ile başvurabilmektedir (51). Ateş genellikle düşük dereceli ve düzensizdir. Nadiren 1-2 hafta süren yüksek ateşi takiben 1-2 hafta süren afebril periyodun izlendiği siklik patern şeklinde ondülan ateş görülebilir ve bu klasik Pel-Ebstein ateşi HL için tanısaldır fakat HL'ya özgü değildir (99,100). İntartorastik hastalığı olan hastalar öksürük, göğüs ağrısı, dispne ve nadiren hemoptizi şikayetleri ile başvurabilirler. Terleme ve yüzeysel lenf nodu ile başvuru HL'nın en sık

presentasyon şeklidir. Supraklavikuler, infraklavikuler veya göğüs ön yüzde kitle ile karşımıza çıkabileceği gibi vena kava superior sendromu veya plevral effüzyon ile de prezente olabilir. Beynin parankimal ya da meningeal tutulumu nadirdir (101).

Radyolojik özellikler: İntratorasik hastalık, tanı aşamasında hastaların 2/3'de mevcuttur. Mediastinal adenopati özellikle genç kadınlardaki nodüler sklerozan tipte siktir (102). Akciğer grafisi, boyun, toraks ve abdomeni içeren CT çekilmeli ve aktif hastalığı gösterebilen ¹⁸F-fluorodeoksiglukoz-PET (FDG-PET) tedavi öncesi evreleme ve tedavi sonrası takip için mutlaka yapılmalıdır (103,104).

Laboratuvar özellikleri

HL'nın tanısız bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tam kan sayımında granulositoz, eozinofili, lenfopeni, trombositoz veya anemi saptanabilir. Anemi sıklıkla kronik hastalık anemisi ile uyumlu olup nadiren yüksek ateşe bağlı hemoliz veya coombs pozitifliği ile ilişkili hemolize bağlı anemi şeklinde olabilmektedir (105,106). Aneminin diğer nedenleri ise uygulanan kemoterapi ve radyoterapiler, kemik iliği infiltrasyonu, hipersplenizm, beslenme bozukluğuna bağlı nutrisyonel sebeplerdir. ESH artışı olanlar sıklıkla B semptomu olan veya ileri evredeki hastalardır (107). Serum LDH düzeyi tanı anında olguların %30-40'ında yüksektir (108). ALP karaciğer, kemik ve kemik iliği tutulumu olan ileri evre olgularda yüksek saptanabilir (109). Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi tümör kitlesi ve prognozla koreledir (110). Serum soluble CD30, IL-6, IL-10 veya IL-2 reseptör düzeyleri semptomlar ve ileri evre ile ilişkilidir (111-114).

Hodgkin Lenfoma Sınıflaması

Hodgkin lenfomanın ilk kesin ve tanımlayıcı histopatolojik tanımını 1898 yılında Carl Sternberg ve 1902 yılında Dorothy Reed yapmıştır (115,116). 1966 yılına kadar tanımlamalar devam etmiş ve 1966'da Lukes tarafından klinik durumu çok iyi açıklayan sınıflama yapılmıştır (117), sonrasında ise Lukes'un önerileri doğrultusunda HL'yi dört histopatolojik grupta sınıflandıran Rye sınıflaması yapılmıştır. 2001 yılında ise WHO tarafından lenfoid neoplazmların günümüzde kullanılan sınıflaması yayımlanmıştır (118).

Tablo 2.5. HL'nın WHO sınıflaması

-Nodüler lenfositten zengin tip Hodgkin lenfoma
-Klasik Hodgkin lenfoma varyantları
Lenfositten zengin tip
Nodüler sklerozan tip
Mikst sellüler tip
Lenfositten fakir tip

Evreleme

HL evrelemesi Ann-Arbor evrelemesine göre yapılır. Klinik evreleme fizik muayene, radyolojik inceleme ve laboratuvar bulguları ile yapılırken patolojik evreleme ilave olarak biyopsi gerektirir (119). İlave prognostik bilgiler örneğin; mediastinal bulky hastalık, bulky nodal kitle ve subdiafragmatik nodal hastalığın dahil edildiği, Cotswald sınıflaması olarak adlandırılan Ann-Arbor sınıflamasının modifiye edilmiş şekli 1989 yılında yapılmıştır (120). Evreleme için anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, ESH, biyokimya tetkikleri, akciğer grafisi, CT, PET-CT, kemik grafileri, kemik iliği biyopsisi ve lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Modifiye edilmiş Ann-Arbor evreleme sınıflaması tablo 2.6'de verilmiştir.

Tablo 2.6. Modifiye edilmiş Ann-Arbor evreleme sınıflaması

Evre	
Evre I	Bir lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı tutulumu (örneğin; dalak, timus, Waldeyer halkası)
Evre II	Diyafragmanın bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapıların tutulumu
III₁	Dalak, splenik hilar nodlar, çölyak nodları veya portal nodların subdiyafragmatik tutulumu
III₂	Evre III ₁ 'deki yapılara ilave olarak paraaortik, iliak veya mezenterik nodların subdiyafragmatik tutulumu
Evre IV	E olarak tanımlanan alanlar dışı ektranodal alanların tutulumu Herhangi bir lokalizasyonda birden fazla Karaciğer veya kemik iliğinden birinin tutulumu
Modifiye edilmiş özellikler	
A	Semptom yok
B	Ateş (>38 °C), gece terlemeleri, kilo kaybı (son 6 ay içinde kilonun %10'undan fazlasının kaybı)
X	Bulky hastalık (10 cm'den büyük kitle ve/veya toraks çapının 1/3'ünden büyük mediastinal genişleme)
E	Karaciğer ve kemik iliği hariç ekstralenfatik dokunun lokalize, tek başına tutulumu
CS	Klinik evreleme
PS	Patolojik evreleme

Uluslararası Prognostik Skor (IPS)

HL tedavi ile %80 kür sağlanabilen bir hastalık olmasına rağmen asıl sorun aşırı ve agresif tedavi yaklaşımlarına bağlı ortaya çıkan toksisitedir. Tedaviye bağlı artmış morbidite ve mortalite nedeniyle hangi hastaların tedavi edilmesi gerektiğini ortaya koymak için prognostik faktörler önem kazanmıştır. HL'da prognostik faktörlerin belirlenmesine yönelik ilk çalışma 1985 yılında British National Lymphoma Investigation (BNLI) tarafından 2000 HL hastasının verileri değerlendirilerek gerçekleştirilmiştir. Bu indekste hastanın yaşı, histolojik alt tipi, tutulan lenf bezi bölgesinin sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, B semptomlarının varlığı ve tümör yükünün prognostik önemi olduğu ortaya konulmuştur (107,121,122). BNLI'nın oluşturduğu indeks lokalize HL için geçerli bir indekstir. Günümüzde erken evre HL (evre I ve evre II) için EORTC ve German Hodgkin

Lymphoma Study Group (GHSB)'un, ileri evre HL (evre III ve evre IV) için ise 'International Prognostic Score' veya 'Hasenclever skorlama sistemi' kullanılmaktadır (123-125). Erken ve ileri evre HL için iyi ve kötü prognostik kriterler tablo 2.7'de verilmiştir.

Tablo 2.7. Erken ve ileri evre HL için iyi ve kötü prognostik kriterler

Evre	EORTC	IPS (Hasenclever indeksi)
Erken evre (iyi prognostik kriterler)	Yaş<50 MTO<0.35 Nodal tutulum alanı≤3 B semptomu olmadan ESH<50 B semptomu varken ESH<30	
Erken evre (kötü prognostik kriterler)	Yaş>50 MTO>0.35 Nodal tutulum alanı≥4 B semptomu olmadan ESH>50 B semptomu varken ESH>30	
İleri evre (kötü prognostik kriterler)		Evre IV Erkek cinsiyet Yaş≥45 Hb<10,5 gr/dl BK≥15.000/μl ALS<600/μl Albumin <4gr/dl

MTO: Mediastinal-torasik oran, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Hb: Hemogloblin, BK: Beyazküre sayısı, ALS: Absolü lenfosit sayısı

Hasenclever tarafından 5141 HL hastasında yapılan çalışmada elde edilen IPS kriterleri sonucu bu risklerden 5 veya daha fazlasının varlığı durumunda 5 yıllık hastaliksız yaşam süresi %42, hiçbir risk faktörü taşımayanlarda ise bu oran %84'e yükselmektedir (124). B semptomları yanında inatçı kaşıntının varlığının da kötü prognostik bir kriter olduğunu ileri süren yayınlar mevcuttur (126). Bu kötü prognostik kriterler yanında LDH düzeyi, kemik iliği tutulumunun olmasının da kötü prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (127,128)

Hodgkin lenfoma tipleri

Nodüler lenfositten zengin tip HL: Nispeten nadir görülen bir tiptir. HL'nın sadece %2-10'unu oluşturur. Olguların %75'i evre IA'dır ve organ tutulumu nadirdir. Karakteristik olarak Reed-Sternberg hücreleri sayıca azdır, benign olarak

kabul edilen lenfosit ve/veya histiyositler baskındır. ‘Patlamış mısır (popcorn)’ hücreleri adı verilen ve nodüler lenfositten zengin tip HL için özgün olduğu düşünülen Reed-Sternberg varyantları mevcuttur. Hastalık genellikle yavaş seyirlidir ve ortanca yaşam süresi uzundur (51,129).

Klasik lenfositten zengin tip HL: HL’ların %5-8’ini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Histolojisinde Reed-Sternberg hücreleri azdır, küçük lenfositler sık görülür, eozinofil ve nötrofiller nadiren izlenir. Klinik yavaş seyirlidir ve uzun dönem prognoz iyidir (130,131).

Klasik nodüler sklerozan tip HL: En sık görülen tiptir. Tüm HL’ların %40-60’ını oluşturur. En sık gençlerde ve kadınlarda görülür. Mediasten tutulumu karakteristiktir. Histolojik olarak lenf bezini büyük nodüllere bölen kalın kollajen bantların ve ‘laküner’ hücreler adı verilen bir Reed-Sternberg varyantının varlığı ile karakterizedir. Hastalık yavaş seyirlidir (132,133).

Klasik mikst sellüler tip HL: İkinci en sık görülen HL tipidir. Tüm HL’ların %20-30’unu oluşturur. Histolojik olarak sayıca daha fazla olan Reed-Sternberg hücreleri ve plazma hücreleri, eozinofiller izlenebilir. Daha çok orta yaşta ve erkeklerde daha sıktır. Klinik seyir nodüler lenfositten zengin tip ve nodüler sklerozan tip HL’ye göre daha agresif seyirlidir ve tedavi edilmezlerse yaşam süresi kısadır (134).

Klasik lenfositten fakir tip HL: Son derece nadir görülür. Tüm HL olgularının %5’ini oluşturur. Diffüz fibrozisin ve retiküler yapıların izlenebildiği iki histolojik varyantı mevcuttur. Hastalığın gidişi hızlıdır ve tedavisiz prognoz kötüdür (135).

Hodgkin Lenfomaların Tedavisi

HL’da kullanılan iki primer tedavi yöntemi radyoterapi ve kemoterapidir. Tedavi şeklinin belirlenmesinde hastalığın evresi en önemli faktördür. Evre I-II hastalığı olanlarda seçkin tedavi radyoterapi iken, evre III-IV hastalık durumunda kombinasyon kemoterapisi seçilmelidir. İleri evre bulky hastalığı olanlarda radyoterapi kemoterapi ile birlikte kullanılır. Başarılı bulunan ilk kemoterapi rejimi MOPP (mekloretamin, vinkristin, prednizon, prokarbazin)’dir. Başarısına karşın geç dönemde lösemiye yol açam ihtimali nedeniyle tercih edilmemektedir. Günümüzde en sık kullanılan rejim ise ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin)’dir.

ABVD tek başına veya MOPP ve radyoterapi ile kombine kullanılabilir. ABVD ve MOPP kemoterapilerinden sonra birçok alternatif kemoterapi protokolü geliştirilmiştir (136,137). GHSG tarafından BEACOPP (bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon, prokarbazin), Stanford grubu tarafından Stanford V (doksorubisin, vinblastin, vinkristin, bleomisin, nitrojen mustard, etoposid, prednizon) geliştirilmiştir (138,139).

Yüksek doz kemoterapi ve otolog periferik kök hücre nakli ilk relapslarındaki nüks HL hastalarında rutin olarak kullanılmaktadır ve 5 yıllık hastalıksız yaşam %50-60 civarındadır (140). Allogeneik kök hücre nakli ise tedavi ile ilişkili yüksek mortalite oranı nedeniyle sınırlı olarak yapılmaktadır. Bu nedenle azaltılmış doz yoğunluklu (non-myeloablative) yaklaşımın seçimi daha başarılı sonuçların elde edilmesini sağlamıştır (141).

HL'larda hala etkin sonuçlara sahip immunoterapi tedavisi yoktur. CD30'a karşı monoklonal antikolar ve radyoimmunoterapi çalışmaları devam etmektedir (142). Nodüler lenfositik zengin tip HL'larda antiCD20 monoklonal antikolarla başarılı sonuçlar elde etmek mümkündür (143).

2.2. Lenfoma ve Sitokin İlişkisi

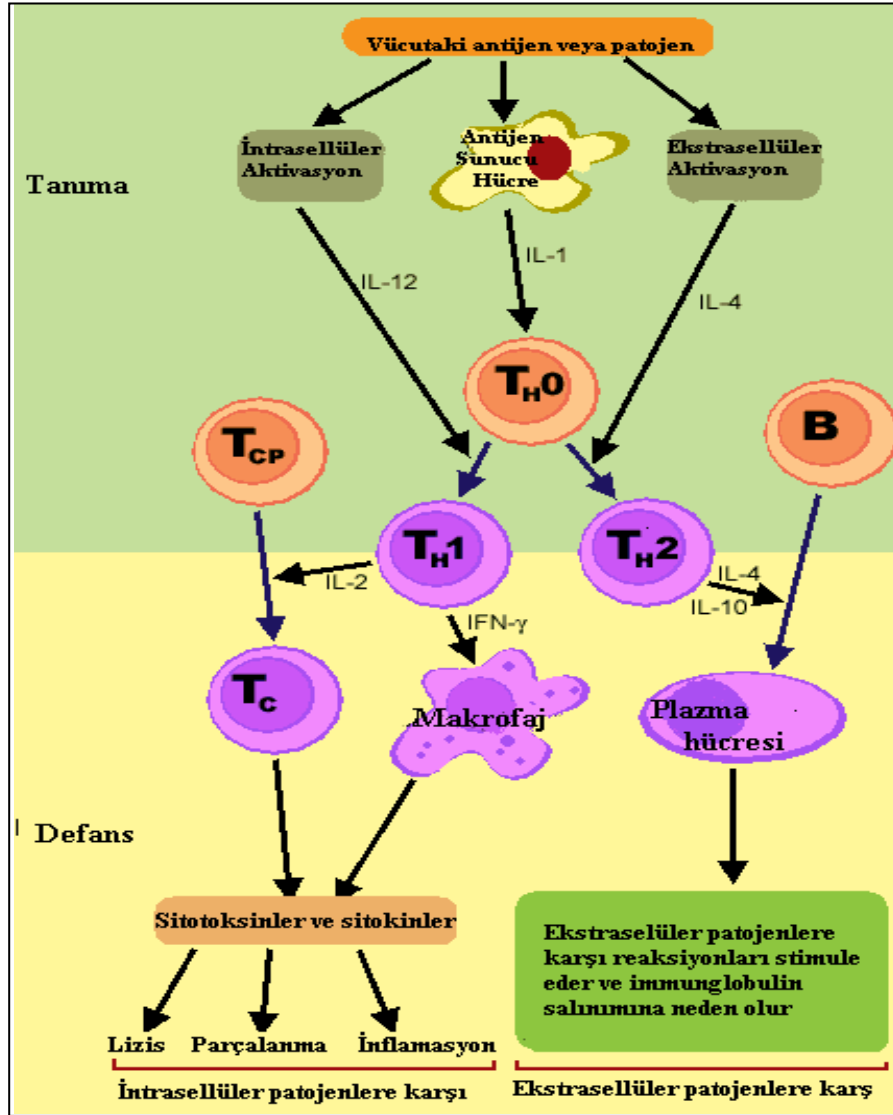
Proinflamatuvar ve proanjiogenik özellikleri olan sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Çok sayıda fonksiyona sahip olan sitokinler, lenfoma patogeneğinde önemli rol oynamaktadır ve tümör-konakçı ilişkisinin altındaki biyolojik durumdan sorumludur (144,145). Lenfoma hastalarının B semptomları olarak tanımlanan ateş, kilo kaybı ve gece terlemesinin sebebi endojen olarak üretilen sitokinlerdir ve bunlardan sorumlu olan sitokinler olarak interferon (INF), interleukin (IL)-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α tanımlanmıştır (7). Birçok çalışma serum sitokin düzeylerinin agresif lenfomalarda önemli prognostik faktörler olduğunu göstermektedir (146).

2.2.1 Sitokinler

Hematopoietik hücrelerin kemik iliğinde büyümesi ve farklılaşması ekstrasellüler matris ve mikroçevre tarafından düzenlenir ve stromal hücrelerce sağlanır. Bu hücreleri; makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri, yağ hücreleri ve retikulum hücreleri, hematopoietik stem hücreleri ve progenitör hücreler oluşturur ve bu hücrelerden granulosit makrofaj koloni-stimulan faktör (GM-SCF), granulosit koloni-stimulan faktör (G-SCF), IL-6 ve stem cell faktör gibi sitokinler ve büyüme faktörleri üretilir. Diğer sitokinler stromal hücreler tarafından sekrete edilir.

Sitokinler, immun sistemin düzenleyicileridir. Çok çeşitli hematopoietik ve hematopoietik olmayan hücre tipleri tarafından üretilen çözünebilir, solubl protein veya glikoprotein yapısında proteinlerdir. Hem normal hem de malign hücrelerden üretilir ve sekrete edilirler. Hem doğal hem de kazanılmış immun yanıt için kritik önem taşırlar ve birçok immun, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalık durumunda ekspresyonları bozulabilir (şekil 2.1).

Birçok sitokin pleiotropiktir ve birçok farklı hücre üzerinde etki gösterme yeteneğine sahiptir. Sitokinlerin etkileri şunlardır; 1) hedef hücre sitokini salgılayanla aynı hücre olduğunda otokrin, 2) hedef hücre yakınında olduğunda parakrin, 3) sitokin dolaşıma salındığında ve kaynağının uzağında etki ettiğinde endokrin etki gösterirler. Bazı sitokinler büyümeyi stimüle ederken bazıları da hücrelerin büyümesini inhibe eder veya hücre ölümüne sebep olurlar (147).



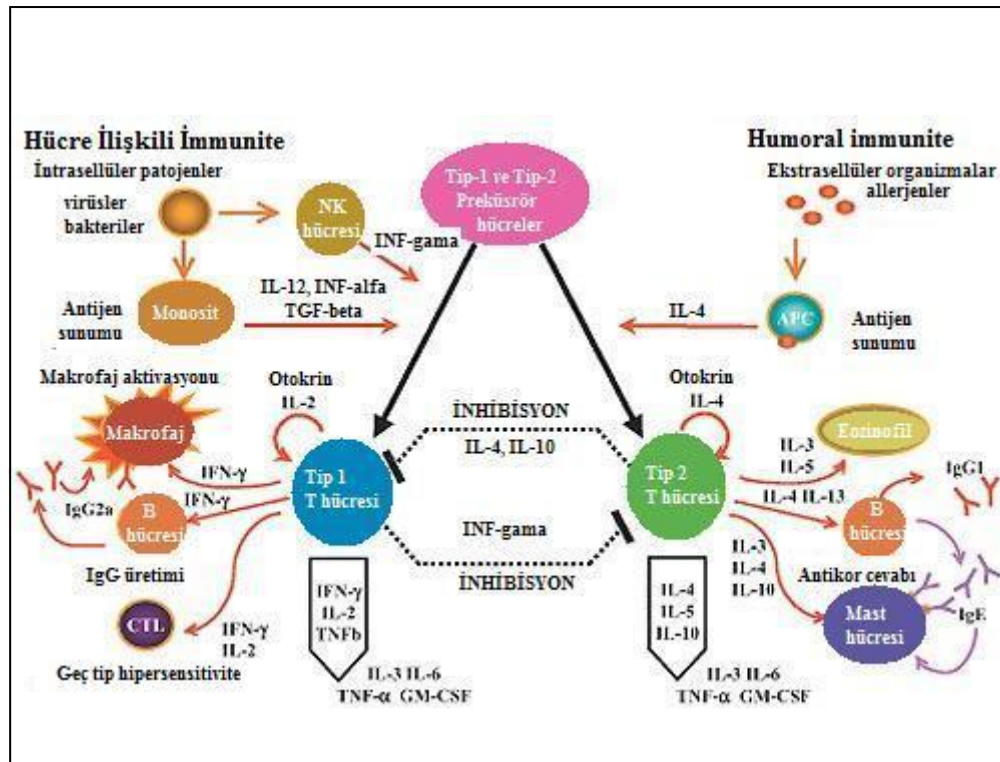
Şekil 2.1. TH1 ve TH2 hücrelerin görevleri ve salınan sitokinler

Yabancı antijenler, dendritik hücreler tarafından işlenir. CD4+ yardımcı (TH1) hücreleri ve TH2 hücreleri ayrı fakat birbiri içine girmiş sitokin dizileri salgırlar. TH1 hücreleri sıklıkla intrasellüler bakteri veya virüslere karşı immun ve inflamatuvar reaksiyonlarda aktive olurlar, buna karşılık TH2 hücreleri sıklıkla parazitlere ve ekstrasellüler, kapsülle çevrilmiş bakterilere karşı bazı antikor tiplerinin oluşumu için aktive edilirler.

Sitokinleri fonksiyonlarına göre gruplandırmak için birçok sınıflandırma önerilmiştir. Fakat birçok sitokinin birçok fonksiyonu olduğu için böyle bir sınıflandırma yapmak zordur. Sitokinleri 3 gruba ayırmak mümkündür; 1) Lenfosit ve monositlerin aktivasyonu, büyümesi ve farklılaşmasında rol oynayan immunoreglatuvar sitokinler, örneğin; IL-2, IL-4, IL-10, INF- γ , transforme edici büyüme faktörü (TGF) β . 2) Enfeksiyöz ajanlara yanıt olarak başlıca mononükleer

fagositler tarafından yapılan proinflamatuvar sitokinler, örneğin; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8. 3) Olgunlaşmamış lökositlerin büyüme ve farklılaşmalarını düzenleyen sitokinler, örneğin; IL-3, IL-7, GM-CSF.

Sitokinler, genel olarak hücrel aktivasyon, büyüme, farklılaşma, fonksiyonel hücre yüzeyi molekül ekspresyonu ve hücrel efektör fonksiyona yol açan gen aktivasyonu üzerinden etkilerini gösterirler ve sonuçta immün yanıtın düzenlenmesinde birçok hastalığın patogenezinde rol oynarlar (şekil 2.2).



Şekil 2.2. Sitokin üreten hücreler ve sitokinlerin görevleri

CD4 yardımcı T hücreleri üretilen sitokinlere göre alt gruplara bölünebilirler. Aktive TH1-tipi yardımcı T hücreleri IL-2, INF- γ , IL-3, TNF- α , GM-CSF ve TNF- β ; aktive TH2-tipi yardımcı T hücreleri ise IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salgılar. TH1 hücreleri sitotoksik T lenfositlerin (CTL) ve bazı opsonize edici antikor tiplerinin meydana getirilmesinde T hücrelerine yardım ederler ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık şeklinde immün yanıtlara yol açan antijenlere yanıt verirler. IL-12 CD4+ T hücre farklılaşmasını bir TH1 tipi hücreye yönlendirirken, IL-4 farklılaşmayı bir TH2 tipi hücreye yönlendirir.

Tablo 2.8.Sitokinler, hematopoiyetik büyüme faktörleri ve özellikleri-1

Sitokinler	Özellikleri
IL-1	Endojen pirojen veya lenfosit aktive edici faktör olarak bilinir. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere 2 formu vardır. IL-1 aktive monosit, makrofaj, B hücreleri, fibroblastlar, timik epitelyum hücreleri ve endotel hücrelerinden salgınır.
IL-2	T-hücre büyüme faktörüdür. NK hücrelerini aktive eder.
IL-3	T hücreleri, mast hücreleri ve NK hücrelerinden salgınır. Multiple myeloid hücrelerin büyümesini stimule eder. Geç tip hipersensitiviteden sorumludur.
IL-4	Özellikle TH2 olmak üzere aktive T hücreleri, mast hücreleri ve bazofillerden salgınır. B ve T lenfositleri aktive eder.
IL-5	Aktive T-hücreleri, eozinofiller ve mast hücrelerinden sekrete edilir. Eozinofillerin büyüme ve farklılaşmasını sağlar.
IL-6	Aktive monosit, makrofaj, endotel hücreleri, fibroblastlar ve bazı tümör hücrelerinden salgınır. TNF- α , IL-1, akut faz ve inflamatuvar reaksiyonların mediatörleri, farklılaşan B-hücreleri ve sitotoksik T-hücreleri IL-6 üretimine neden olan majör stimulatörlerdir. IL-6 megakaryopoiyetik ve myeloid kolonilerin büyümesine öncülük eder. Multiple myeloma ve bazı maligniteler için otokrin büyüme faktörüdür.
IL-7	Erken B- ve T-hücrelerini stimule eder. Timus, dalak, kemik iliği ve diğer dokulardaki stromal hücrelerden salgınır. Matür T-hücreli lenfoma için büyüme faktörüdür.
IL-8	Monositler, stromal hücrelerden ve granulositlerden salgınır. Pirojenik aktiviteye sahiptir.
IL-9	Aktive CD4 (TH2) hücrelerden sekrete edilir. T-hücrelerini ve mast hücrelerini etkiler.
IL-10	Aktive T, B-hücreleri, monosit, keratinositler ve makrofajlar tarafından üretilir. IL-10 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11 ve INF- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu inhibe eder.
IL-11	Kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir. Megakaryositlerin gelişimini stimule eder. İmmunomodulatuvar etkiye sahiptir. Antikor yanıtını artırır. Akut faz protein yapımını uyarır.
IL-12	Endotoksin veya aktive B lenfositlerin stimülasyonu sonrası monosit ve makrofajlardan sekrete edilir. TH1 yardımcı T hücre oluşumunu ve lenfokinle NK hücre oluşumunu uyarır. T- ve NK hücrelerinden INF- γ sekresyonunununa neden olur.
IL-13	Aktive T-lenfositler (TH2) tarafından üretilir. B-lenfositleri aktive eder.

TH2:T helper 2, NK: Doğal ödürücü hücre

Tablo 2.9.Sitokinler, hematopoiyetik büyüme faktörleri ve özellikleri-2

Sitokinler	Özellikleri
IL-15	Epitel hücreleri, fibroblastlar ve monositler tarafından üretilir. Aktive T-lenfositlerin proliferasyonunu stimüle eder.
IL-16	CD8-pozitif T-hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri ve solunum epiteli tarafından üretilir. CD4-pozitif T-hücreleri, eozinofiller ve monositler için kemoatraktandır. İmmunomodulatuvar ve proinflamatuvardır. HIV replikasyonunu inhibe eder.
IL-17	Aktive T-hücrelerince üretilir. Stromal hücrelerden diğer sitokinlerin (IL-6, IL-8 gibi) üretimine neden olur.
IL-18	IL-1 ailesindedir. Keratinosit ve makrofajlar tarafından üretilir. Proinflamatuvar aktiviteye sahiptir. INF- γ 'nın yapımını ve NK hücrelerinin sitotoksitesini artırır.
IL-19	IL-10 ile homologtur, aktivitesi henüz net olarak tanımlanamamıştır.
IL-20	IL-10 ile homologtur, keratinositleri aktive eder.
IL-21	B-, T-, NK- ve dendritik hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmasına neden olur. JAK(Janus kinaz)/sinyal yolunu aktive eden özel bir reseptöre (IL-21 reseptörü) sahiptir.
IL-22	İnflamatuvar yanıtı neden olur.
IL-23	T-hücrelerinden INF- γ üretimi ve proliferasyonuna neden olur.
IL-24	IL-10 ailesinin üyesidir. Aktive monositler ve T-helper hücreleri tarafından üretilir.
IL-25	IL-17 ailesinin üyesidir. IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimine neden olur.
TNF-α	Başlıca aktive monositlerden olmak üzere; mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, NK hücreleri, B hücreleri, T hücreleri, keratinositler, fibroblastlar ve timus epitelyal hücrelerden salgılır. Akut faz cevabının mediatörüdür. Kilo kaybına yol açar
INF-γ	T-lenfositlerden ve NK hücrelerinden salgılır. Monosit ve makrofajları aktive eder. B hücreleri tarafından immunglobulin sekresyonunu uyarır. TH1 T hücre farklılaşmasına neden olur.
G-CSF	Monosit, fibroblast, endotel, epitelyal hücreler ve T-lenfositlerden sentez edilir. Nötrofilik progenitörlerin büyümesini, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını uyarır. Primitif myeloid hücrelerde IL-3 ile sinerjik etki gösterir.

Tablo 2.10.Sitokinler, hematopoietik büyüme faktörleri ve özellikleri-3

Sitokinler	Özellikleri
M-CSF	Monosit, makrofaj, fibroblast, epitelyal, endotel hücreler ve osteoblastlar tarafından sentez edilir. Monositik progenitörlerin proliferasyonunu artırır.
GM-CSF	Mast hücreleri, T-lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve timik epitelyal hücreler tarafından sentez edilir. Granulosit ve makrofaj progenitörlerinin farklılaşması ve olgunlaşmasını sağlar ve makrofajları aktive eder.
TPO	Hematopoietik stem hücrelerinin ve mekakyositik progenitörlerin büyüme ve farklılaşmasında etkilidir.
EPO	Eritroid progenitörlerin proliferasyonunu stimule eder.

IL-1: Makrofaj ve monositler tarafından üretilen IL-1'in çeşitli immunolojik, fizyolojik ve hematopoietik etkileri vardır. IL-1 α ve β olmak üzere iki formu vardır. 2 formu da aynı reseptör üzerinden etki gösterir ve benzer biyolojik aktiviteye sahiptirler (148,149.150). İnflamasyon durumunda ortaya çıkmaktadır. Direkt antitümör etkiye sahiptir (151). IL-1, kemik iliğindeki stromal hücrelerden IL-6 üretimini de stimule eder. Viral, bakteriyel, fungal veya parazitik infeksiyonlar, intravasküler koagülasyon, solid tümör veya hematolojik maligniteler, Alzheimer hastalığı, otoimmün hastalıklar, travma, iskemik hastalıklar (myokard infarktüsü), pankreatit, graft-versus host hastalığı, transplant rejeksiyonu durumlarında artmış IL-1 üretimi rapor edilmiştir. Adezyon molekülü ekspresyonunun, nötrofil ve makrofaj göçünün upregülasyonunu sağlar. Hepatik akut faz protein yapımını artırır, hematopoezi kolaylaştırır (152).

IL-2: İlk kez 1976 yılında T-hücre büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır (153). T-hücreler tarafından üretilir. T-, B- ve NK hücrelerin proliferasyon ve aktivasyonuna neden olur. Hücre yüzey reseptörü olan IL-2 reseptörü (IL-2R); α , β , ve γ olmak üzere 3 polipeptid zinciri içerir ve IL-2'ye yüksek affinite ile bağlanır. Spesifik reseptörleri T-, B-, NK ve makrofajlarda bulunur. IL-2, antijenik uyarı sonrası INF- γ ile birlikte T helper 1 (TH1) hücrelerden majör sitokinlerin üretimine neden olur (154). Tüm malign hücreler IL-2 ile stimule edilmiş lenfositler tarafından lizise uğratılabilir. IL-2'nin esas rolü; diğer sitokinler tarafından kompanse

edilemeyen self-tolerans ve aktivasyon bağımlı hücre ölümünün sürdürülmesidir (147).

IL-4: İlk kez 1982 yılında tanımlanmıştır. Aktive T helper hücreleri, bazofil, mast hücreleri ve eozinofiller tarafından üretilir. TH2 yardımcı T hücresi farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyarır. Aktive B hücrelerinin proliferasyonu, B hücrelerinden MHC klas II indüksiyonu, immunglobulin E (IgE)'nin regülasyonu, immunglobulin G1 (IgG1) sekresyonu ve spesifik reseptör IgE'nin ekspresyonuna neden olur (155). IL-4 IL-13 ile birlikte allerjik reaksiyonlarda anahtar rol oynar. IL-6 ve lösemi inhibitör faktörün üretimini inhibe eder (156).

IL-6: Hematopoiezis, inflamasyon ve immun cevap için önemli düzenleyici bir proteindir. Aktive B- ve T-hücreleri, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, synoviyal hücreler ve stromal hücrelerden salınır. B-hücre büyüme faktörü, T- hücre farklılaştırıcı faktörü, plazmasitoma büyüme faktörü ve hepatosit stimule edici faktör olarak da bilinir. Trombopoezis, hepatik albumin ekskresyonunun inhibisyonu, karaciğer ve hipotalamo-pituiter akstan akut faz protein sentezi, osteoklastik kemik rezorpsiyonu ve nöral diferansiyasyonu sağlar. Sepsisteki akut faz yanıtından sorumlu olan en önemli sitokindir (157-159). Lenfomadaki B semptomlarından sorumludur (113). Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarında, yüksek serum IL-6 düzeyleri kötü prognozla ilişkilidir (160,161). Diffüz büyük B-hücreli lenfomada komple remisyon oranı ve relapsız sağkalımla ilgili olarak en önemli bağımsız prognostik faktördür (160). Ayrıca renal hücreli karsinom ve multiple myelom için prognostik bir faktördür. Prostat ve over kanserinde de yüksek düzeyleri saptanmıştır. IL-6'nın, aynı zamanda lenfoproliferatif hastalıkların sistemik semptomlarının etyolojisinde de rol oynadığı düşünülmektedir (162).

IL-10: 1989 yılında keşfedilen, önemli immunoregülatuar bir sitokindir. Başlıca biyolojik fonksiyonu sitokin sentezinin inhibisyonudur ve 'sitokin sentez inhibitör faktörü' olarak tanımlanır. CD4+ TH1 ve TH2 hücreler, CD8+ hücreler, monositler, keratinositler, makrofajlar, normal ve patolojik B-hücreleri tarafından üretilirler (155,163). IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , GM-CSF, G-CSF, INF- γ ve lenfotoksinleri inhibe eder. İnhibitör etkisinin tersine B-hücreleri ve mast hücreleri için stimulatuar bir etkiye sahiptir. IL-10, EBV-genomu ile güçlü, homolog bir DNA ve amino asit sekansına sahiptir (164). B-hücreleri üzerine olan

proliferasyon ve stimulasyon etkileri ve viral kontrol tamiri üzerindeki immunsupresif etkileri ile lenfoma gelişiminde rol alırlar. Yapılan çalışmalar, IL-10 düzeylerinin lenfoma hastalarında yüksek olduğunu ve yüksek IL-10 düzeylerinin de prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (165).

IL-13: IL-4 ve IL-10'a benzer şekilde aktive T-hücreleri, bazofil ve mast hücreleri tarafından üretilir. IL-4'ün tersine nötrofil ve eozinofiller tarafından üretilemez. Allerjik reaksiyonlarda rol oynar. B hücre aktivasyonu ve farklılaşması, makrofaj proinflatuvar stokin yapımını inhibe eder (166).

IL-17: CD4+ aktive T-hücreleri tarafından üretilir. Epitel, endotel, fibroblast ve makrofaj hücrelerini stimule ederek inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (167). Dendritik hücre progenitörlerinin farklılaşmasına neden olur ve ayrıca romatoid artrit ve graft rejeksiyonunda etkilidir (168).

TNF- α : TNF aktive monositlerden salınır. TNF- α ve β olmak üzere 2'ye ayrılır. TNF- α antiviral aktivite ve sitolitik aktiviteye sahiptir. IL-6'yı indükler. Tümör hücrelerine direkt sitotoksiktir, immun sistem hücrelerinin büyüme ve proliferasyonuna yardımcı olur, kaşekside etkilidir. TNF- α endotel hücrelerini direkt etkiler ve hemorajik nekroza neden olur. Ateş, anoreksi, şok, kapiller sızma sendromu, lökosit sitotoksitesini artırır. NK hücre fonksiyonunu, akut faz protein sentezini ve proinflatuvar sitokin yapımını artırır (148,169).

INF- γ : INF, biyolojik, kimyasal ve antijenik etkileri farklı 3 majör sınıfa ayrılır (α , β , γ). IL-2, TNF- α , IL-12, IL-15'in etkileri ile aktive T-lenfositlerden salınır. INF- γ monosit ve makrofajları aktive eder. Fc reseptörlerin ekspresyon artışına, superoksit üretiminin artmasına, fagositoz ve bakterisidal kapasitenin artışına neden olur. Virus inhibisyonu, immunomodulasyon, hücre proliferasyonunun yavaşlatılması, apoptozis ve anjiogenezis inhibisyonununa neden olur. NK hücrelerin sitotoksitesinin artışına ve B-lenfositlerden immunglobulin sentezinde artışa neden olur (170,171).

GM-CSF: T-hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri, timik epitelyal hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, mezotelyal hücreler ve osteoblastlar tarafından üretilir. Bazofil, granulosit, makrofaj ve eozinofil kolonilerinin büyüme faktörüdür. Vasküler endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonuna neden olur. Nötrofil, makrofaj ve eozinofillerin fagositozunu aktive eder. Myeloid lösemi hücrelerinden

otokrin olarak ekprese olup neoplaziye sebep olabilmektedir (147).

2.2.2 NHL ve Sitokin İlişkisi

Agresif NHL çeşitli biyolojik özelliklere ve sonuçlara sahip heterojen bir hastalık grubudur Standart tedavi ile hastaların yaklaşık yarısında kür elde edilemeyebilir. IPI, üzerinde durulan en önemli prognostik faktörlerden olup biyolojik prognostik faktörler için araştırmalar devam etmektedir. İnterlökinler lenfoma patogenezinde önemli rol oynarlar ve tümör hücre büyümesinde potansiyel markırlardır (4). Çeşitli interlökinler NHL hastalarının serumunda tedavi öncesi çalışılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. 1996 yılında invivo olarak NHL tümör hücre örnekleri alınıp invitro ortamda kültüre edilip sitokin etkileri değerlendirilmiştir. PCR kullanılarak IL-10, IL-6, TNF- α ve IL-2'nin NHL tümör hücreleri tarafından üretildiği saptanmıştır (172).

T-, B- ve NK hücrelerin proliferasyon ve aktivasyonuna neden olan IL-2, etkisini IL-2R aracılığı ile gösterir. Solubl IL-2R'ü T-lenfosit, bazı B-lenfositler ve monosit üzerindeki membrandan sekrete edilir (173). Serum IL-2 düzeyi yeni tanı NHL hastaların serumunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek saptanmaktadır (174). B semptomu pozitif olan NHL hastaların serumunda IL-2 ve solubl IL-2R'ü düzeyleri B semptomu olmayan NHL hastaları ile karşılaştırıldığında yüksektir (4). IPI değeri yüksek riskli grupta, düşük riskli gruba göre serum IL-2 düzeyleri yüksek olup bu sonuç IL-2'nin kötü prognostik bir kriter olduğunu göstermiştir ve prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini desteklemiştir (146). Malign lenfoma ve erişkin T-hücreli lösemi/lenfomada sIL-2R düzeyi yüksektir (175). Agresif NHL, indolent NHL ve erişkin T-hücreli lösemi/lenfomalı hastaların serumunda bakılan sIL-2R düzeyleri 3 grupta da yüksektir fakat erişkin T-hücreli lösemi/lenfomalı hastalarda belirgin düzeyde saptanmıştır. sIL-2R düzeyi yüksek olan NHL hastalarında serum LDH, C-reaktif protein (CRP), beta 2 mikroglobulin düzeyleri de yüksek olup yine NHL için kötü prognostik faktörler olan ileri yaş, kötü performans statüsü, evre III-IV hastalık ve yüksek IPI değeri ile de sIL-2R düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur (176). sIL-2R düzeyi yüksek olan NHL hastalarında komple remisyon oranları da düşük olup, sIL-2R'nin NHL'de ilave bağımsız bir prognostik faktör olduğu gözlenmiştir (177).

İmmunomodulatuvar bir sitokin ve aktive B-hücrelerinin proliferasyonu ve

farklılaşması için potent bir stimulatuar olan IL-10'nun kronik lenfositik lösemi, akut lenfositik lösemi, Burkitt lenfoma gibi çeşitli lenfoproliferatif hastalıklarda üretildiği gösterilmiştir (178). Yeni tanı diffüz büyük hücreli NHL hastalarının serumunda çalışılan IL-10 düzeyleri de yüksek saptanmıştır ve kötü prognostik faktörler arasında kabul edilen B semptomu ile korelasyon göstermektedir (179). IL-10 düzeyi yüksek olan NHL hastaları genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım süreleri açısından değerlendirildiğinde serum IL-10 düzeyi yüksek olan grupta sağkalımın daha kısa olduğu da gösterilmiş ve IL-10 NHL'da bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (165). NHL için kötü prognostik faktörler olan; yaş >60, ECOG performansı statüsü ≥ 2 , Ann-Arbor evrelemesine göre ileri evre, bulky tümör kitlesi, yüksek serum LDH ve beta 2 mikroglobulin seviyesi, B semptom varlığı, anemi ve düşük serum albumin düzeyleri ile (DLBCL için) de IL-10 arasında anlamlı bir ilişki olup bu sonuçlar IL-10'un plazma-serum konsantrasyonunun hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanışlı bir markır olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (180).

IL-6, potent lenfoid büyüme ve farklılaştırıcı bir sitokin olup benign ve malign B- ve T- lenfositler tarafından üretilmektedir (181). Yüksek serum IL-6 düzeyleri ile B semptomlu relaps lenfoma hastaları, kötü prognozu olan NHL ve yeni tanı diffüz büyük hücreli lenfoma hastaları arasındaki ilişki bilinmektedir (5,160). Serum IL-6 düzeyi indolent ve diffüz büyük hücreli lenfomada yüksektir. Kötü IPI skoru, B semptomu, kemik iliği tutulumu ve serum beta 2 mikroglobulin düzeyi yüksek olan NHL hastalarında IL-6 düzeyleri yüksek olup; ileri Ann-Arbor evresi (evre III-IV), kötü performans statüsü, B-semptomu varlığı, bulky tümör kitlesi, yüksek serum beta 2 mikroglobulin ve LDH düzeyleri ve yüksek IPI skoru olan lenfoma hastalarında komple remisyon oranı düşük ve hastaliksız yaşam süresi kısadır (4,6,146,182). IL-6 ile birlikte vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) de NHL hastalarında tedavi öncesi yüksek olup kemoterapi sonrası serum düzeyleri azalmaktadır. Serum IL-6 ve VEGF düzeyleri yüksek olan agresif NHL hastalarında kemoterapiye yanıt kötü olup yaşam süresi de kısadır. IL-6 NHL hastalarında bağımsız prognostik bir diğer faktördür (144).

İnflamatuvar süreçte en erken üretilen sitokinlerden olan TNF, sitokin kaskadında anahtar rol oynar (183). TNF ve reseptörünün malign hücrelerin büyüme,

farklılaşma ve apoptozisinde etkili olduğu bilinmektedir. Solubl serum TNF reseptör (sTNF-R) düzeyleri yüksek olan agresif NHL hastalarında prognoz kötüdür ve komple remisyon oranı düşüktür. Genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından bakıldığında sTNF-R2 ile kötü performans statüsü, sIL-2R ve LDH'nin önemli prognostik faktörler olduğu görülmektedir. Agresif NHL'de uygun tedavi planı için IPI ile yüksek serum sTNF-R2 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesinin kullanışlı bir biyomarkır olabileceği düşünülmektedir (184).

2.2.3 HL ve Sitokin İlişkisi

HL Reed-Sternberg adı verilen klasik neoplastik hücreler ile eozinofil, lenfosit, plazma hücreleri, fibroblast, makrofaj ve histiyositlerden oluşabilen lenfoid bir malignitedir. HL hastaları hücre ilişkili immun cevap nedenli ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi semptomlar ile başvurabilir. HL'daki bu klinik ve histopatolojik özelliklerin sebebi Reed-Sternberg ve diğer reaktif hücrelerden salınan sitokin ve kemokinlerdir. IL-13 Reed-Sternberg hücreleri için otokrin bir büyüme faktörüdür (145).

HL ve Reed-Sternberg hücrelerinden salınan ve etkileri tedavi edilememiş HL hastalarında hem invivo hem de invitro olarak gösterilen bazı sitokinler; IL-1 β , IL-3, IL-6, GM-CSF, G-CSF ve TNF- α 'dır ve bu sitokinler B semptomları ve evre açısından bağımsız faktörlerdir (185). IL-2 ve IL-4 de HL hastalarında yüksek saptanabilmektedir (186,187). Yeni tanı ve/veya relaps olmuş klasik HL hastalarında bakılan TNF-R1, TNF-R2, IL-10, IL1-RA, IL-6 ve soluble CD30'un plazma düzeyleri yüksektir ve bu sitokinlerin varlığı kötü hastaliksız ve genel sağkalım ile ilişkilidir. IL1-RA, IL-6 ve sCD30 aynı zamanda bağımsız kötü prognostik faktörlerdir (188).

Bazı sitokinler ve kliniko-hematolojik özellikler birlikte değerlendirilip, HL için yeni ve iyi birer prognostik faktör elde edilmeye çalışılmıştır. TNF- α , TNF-R1, TNF-R2, IL-6, IL-6 reseptör, IL-10 ve sCD30 düzeyi çalışılan HL hastalarında; evre III-IV ile TNF-R1 ve sCD30, sistemik semptomlar ile sCD30, IL-6, TNF-R1 ve TNF- α , bulky hastalık ile TNF-R1, yüksek ESH ile IL-6 ve TNF-R1, yüksek beyazküre sayısı ve kötü performans statüsü ile sCD30, IL-6 ve TNF-R1, ektranodal hastalık ile TNF- α ve IL-6 arasında önemli derecede pozitif korelasyon saptanmıştır.

Yüksek sCD30, IL-6, TNF-R1 ve TNF- α düzeyleri HL hastalarında ileri evre ve kötü prognostik skor ile ilişkilidir (189).

HL'de B semptom varlığı kötü prognozla ilişkilidir. INF- γ , TNF- α , IL-1 β ve IL-6 pirojeniktir ve lipojenik enzimleri inhibe ederek anoreksi gelişimine sebep olabilen sitokinlerdir. Özellikle IL-6, B lenfositler ve hepatositler üzerindeki stimülasyon etkisi ile ateş, kilo kaybı ve gece terlemesine neden olur. B semptomu pozitif olan HL hastaları ile B semptomları negatif olanlar karşılaştırıldığında serum IL-6 düzeylerinin B semptomu olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. IL-6 düzeyi yüksek olan relaps veya ileri evre HL hastalarında sağkalım kısadır (7,190).

2.3. Lenfoma ve Otoantikör İlişkisi

Lenfomanın patogeneğinde genetik, çevresel ve infeksiyöz faktörler gibi multifaktöriyel nedenler vardır (191). Lenfoproliferatif hastalıklar aynı zamanda otoimmünite ile de ilişkili hastalıklardır (8). Tüm lenfoma hastaları malign klon taşımaz. Zeminde otoantijen veya yabancı antijenlere bağı gelişen otoimmün hastalık da vardır. İmmün sistem kendi yapısındaki antijenlere hücum eder ve sonrasında sistemik veya organ spesifik otoimmün hastalık ortaya çıkar. Malignite ve otoimmün hastalık gelişiminde en önemli nokta apoptozisdeki bozukluklardır (192).

2.3.1 Non-Hodgkin Lenfoma ve Otoantikör İlişkisi

Son yıllardaki yoğun araştırmalara rağmen, NHL'nin sebepleri hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir (193). Bilinen birkaç risk faktörü; otoimmün hastalıklar ve kronik inflamatuvar durumlardır. NHL, otoimmün hastalık ile ilişkili en yaygın malignitedir (194). Malign lenfoma ve otoimmün hastalıkların sebebi ile ilgili bildirilen görüşler; apoptozis düzensizliği (CD95 (Fas ligand) ve p53'de mutasyonlar), sitokin regülasyonu (IL-3, IL-4, INF- γ ve sIL-2R), poliklonal veya monoklonal şekilde CD5+ hücre ekspresyonu, viral veya bakteriyel infeksiyonlar (EBV, HCV, HTLV ve *H.pylori* gibi) ve sitotoksik veya immunsupresif ilaç tedavileridir. Romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozis (SLE), çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis ve kronik tirodit ile NHL gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki varken; diabetes mellitus, psöriazis, sarkoidozis, inflamatuvar barsak hastalığı, sistemik sklerozis ve Wegener granulomatosisi arasında daha az ilişki söz konusudur (195). Romatoid artrit hastalarında diffüz büyük B-hücreli lenfoma, Sjögren sendromlu hastalarda paratiroid bez MALT lenfoması, çölyak hastalarında intestinal T-hücreli lenfoma gelişimi gösterilmiştir (196-198). Otoimmünitenin kendisi NHL ile ilişkili olduğu gibi, tedavilerinde kullanılan immunsupresifler de NHL gelişimine sebep olabilir (199). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sistemik kortikosteroidler ve immunsupresif ajanlar Romatoid artrit hastalarında kullanıldığında NHL için artmış risk oluştururlar (200). NHL'de geniş spektrumlu otoimmün hastalıklar sık rapor edilmektedir. Birçok organ immün duruma hedef olur; deri hastalıkları (paraneoplastik pemfigus, vaskülit, ürtiker), periferal ve santral sinir sistemi tutulumları (polinöropati, multifokal nöropati), hematolojik belirtiler (immün sitopeni, kazanılmış kanama bozuklukları),

romatolojik hastalıklar (artrit, sistemik vaskülit, myozit) ve renal lezyonlar (cryoglobulinemi, glomerulopati) (201).

Antinükleer antikor, antifosfolipid antikor veya endomisyum antikor gibi otoantikorlar sıklıkla klinik olmadan NHL'de yüksek prevalansta görülebilmektedir (201). NHL hastalarının serumunda direkt coombs, indirekt coombs, trombosit otoantikorları ve lupus antikoagülanı otoimmün markırlar olarak %39 oranında saptanabilmektedir ve otoantikor pozitifliği olan grupta ortalama sağkalım otoantikoru olmayan gruptan daha kısa olabilmektedir (202, 203). Hastaların bir kısmında (%8) klinik otoimmün fenomen görülürken bazılarında (%6) immunoematolojik fenomen görülebilmektedir (204).

ENA paneli; Sjögren sendromu, mikst konnektif bağ dokusu, skleroderma ve SLE'ye neden olan iyi tanımlanmış otoantijenler grubudur. NHL hastalarında anti-ENA antikorlarını tanı anında yüksek saptamak mümkündür ve yüksek saptanan hastalarda kemoterapi yanıtı daha iyi olabilmektedir (205).

Negatif yüklü antifosfolipid antikorlar, plazma proteinlerine karşı oluşan antikor ailesini kapsamaktadır (206). Bu antikorlar; lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorlar (ACA) ve antifosfolipid sendrom ve SLE 'de tromboembolik komplikasyonlar ile iyi korelasyon gösteren anti- β 2-glikoprotein-I (anti- β 2-GPI) antikorudur (207). Tromboembolik olay olsun veya olmasın birçok NHL hastasında ACA veya lupus antikoagülan varlığı rapor edilmiştir (208). NHL hastalarının serumunda antifosfolipid antikorlardan bir tanesinin görülme oranı yaklaşık %27-%40 civarındadır (10,11,209,210). Antifosfolipid antikoru tanı anında pozitif olan NHL hastalarında sağkalım antifosfolipid antikoru negatif olan hastalara göre daha kısadır. Aynı zamanda NHL'de sIL-2R düzeyi ile antifosfolipid antikorlardan ACA-IgG'nin düzeyi korelasyon gösterebilmektedir. Agresif NHL hastalarında antifosfolipid antikorların varlığı bağımsız prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir (10, 211).

HCV, hematolojik hastalıkları da içeren çeşitli immün aracılıklı durumlarla ilişkilidir. HCV lenfotropizm özelliği göstermektedir ve lenfoproliferatif hastalıkların nedensel faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (212,213). Sitokinlerden IL -1, IL-2, IL-6 IL-8, IL-10, IL-12, TNF-alfa'nın hem sağlıklı hem de hasta bireylerde karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi vardır. IL-1 akut HCV'lilerde, IL-2R ve IL-8

tedavi görmemiş kronik HCV'lilerde, IL-6 interferon tedavisi almış kronik HCV'lilerde artabilir. HCV'ye bağlı kronik infeksiyonu olan kişilerde artmış B-hücreli NHL riski mevcuttur (214). NHL hastalarında HCV prevelansı ise yaklaşık %7 ile 20 arasında değişmektedir (191,215).

2.3.2 Hodgkin Lenfoma ve Otoantikör İlişkisi

HL B-hücre orjinli, potansiyel fatal lenfoproliferatif bir malignitedir (216). EBV'ye bağlı primer infeksiyon ve aile hikayesi birer risk faktörüdür (217). Yapılan son çalışmalar otoimmün hastalıklar ile HL arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (218). Romatoid artrit, SLE, sarkoidozis ve immün trombositopenik purpura gibi otoimmün hastalığı olan kişilerde artmış HL gelişim riski vardır ve sarkoidozis ile ülseratif kolit açısından aile hikayesi olan kişilerde de HL gelişim riski artmıştır (219). Otoantikörlerden anti-DNA, antikardiyolipin, SS-A, SS-B, anti-RNP, anti-Sm, antihiston antikörlerinden anti-DNA, anti-Sm ve anti-RNP antikörleri HL'de pozitif olarak gösterilmiştir (220).

Antifosfolipid antikörleri pozitif hastalarda neoplastik hastalıkların sık görüldüğü bilinmektedir (221). HL hastalarında da NHL prevelansı kadar olmamakla birlikte yaklaşık %30 oranında antifosfolipid antikoru saptanabilir ve bu pozitiflik trombotik olay gelişimi nedeni ile oluşabilecek morbidite ve mortalite açısından önem taşımaktadır (222).

HCV'nin B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar ile ilişkisi bilinmektedir. NHL hastalarında HCV prevelansı %7 civarında iken HL hastalarında yaklaşık %2'dir. Hepatit B ise HL hastalarında yaklaşık %2 civarındadır (223, 224).

HL'de aneminin sebepleri arasında kronik hastalığa sekonder kırmızı küre yapımında azalma, eritrosit ömründe kısalma, kemik iliği tutulumu, kemoterapi veya radyoterapinin kemik iliğini suprese etmesi vardır. HL'de immün hemolitik anemi insidansı %2,7-10 arasında değişebilmekle birlikte, immün hemolitik anemi varlığının aktif ve ileri evre HL hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (225).

2.4. Diğer Otoimmün Hastalıklar ve Sitokin İlişkisi

Romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklar, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar immun mekanizmalar arasındaki dengesizlik nedenli kronik inflamasyon sonucu ortaya çıkarlar. Bu mekanizmada çeşitli sitokinler etkilidir. Son yıllarda bazı hastalıkların patogenezinde baskın olan en önemli 2 sitokin ailesi IL-12 ve IL-17 ve interlökinlerden IL-23 ve IL-27'dir (226). İnflamatuvar sitokin kaskadı RA patogenezinde önemli rol oynar. Lenfoid dokular, lökositler, uyarılmış epitel hücreleri ve synoviyal fibroblastlardan sentez edilen IL-32 ve eklem hasarından sorumlu, inflamasyon ve synoviyal hücre proliferasyonuna neden olan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 RA patogenezinde sorumlu sitokinlerdendir (227, 228).

Erişkin Still hastalığı, etyolojisi tam olarak bilinmeyen sistemik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. IL-1, IL-6, M-CSF, INF- γ ve TNF- α erişkin Still hastalarında yüksektir. Tedavisi kortikosteroidler, immunsupresan ajanlar ve intravenöz immunglobulinleri içerir. Refrakter hastalarda ise TNF- α , anti-IL-1 and anti-IL-6 gibi biyolojik ajanlar başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (229). Aktif, tedavisiz erişkin Still hastalarında IL-18 apoptotik lenfositleri uyarır. Klinik remisyon ve etkili tedavi sonrası da IL-18'in serum düzeyleri düşmektedir (230).

Makrofaj ve dendritik hücreler ile infiltre minör tükrük bezi lezyonlu Sjögren sendromlu hastalarda IL-18 ve IL-12 sentez edilmekte ve bu sitokinler tükrük bezi hasarından ve lenfoma gelişiminden sorumlu prediktörler olarak kabul edilmektedir (231).

Glisemisi regüle olan ve kontrolsüz olan tip 1 DM'li hastalar karşılaştırıldığında IL-1, IL-4 ve IL-6'nın glisemisi kontrolsüz hastalarda yüksek olduğu ve proinflamatuvar durumun hiperglisemi ve vasküler komplikasyonlardan sorumlu olduğu gösterilmiştir (232). Tip 1 DM'deki neoangiogenesis VEGF, TNF- α ve IL-12'nin etkili olduğu kompleks bir durumdur. Retinopatisi olan tip 1 DM'li çocuklarda retinopatisi olmayanlara göre VEGF, TNF- α ve IL-12 daha yüksek saptanmaktadır ve neoangienezisten sorumlu olan sitokinler olarak kabul edilmektedir (233).

Plazma IL-10, juvenil myastenia gravisli hastaların patogenezinde kritik bir role sahiptir. Düzeyleri anti-asetilkolin antikor ve tedavi yanıtı ile ilişki gösterir (234).

INF- γ , inflamasyon ve otoimmun hastalıklarda üretilen prototipik proinflamatuvar bir sitokindir. Otoimmun tiroiditlerde INF- γ etkilidir (235).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Bu çalışma Nisan 2006-Ekim 2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Hematoloji Bilim Dalında yapılmıştır. Çalışma için ESOGÜTF etik kurulundan izin alınmış (2007/236-382) ve çalışmaya katılan hastalara gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onay alınmıştır.

Çalışmaya, yeni tanı ve/veya relaps olmuş 38'i non-Hodgkin lenfoma ve 16'sı Hodgkin lenfoma hastası olmak üzere, tedavi almamış ve son 1 ay içerisinde steroid kullanmamış olan toplam 54 lenfoma hastası alınmıştır. Kontrol grubunu ise herhangi bir ilaç almayan, herhangi bir akut veya kronik hastalığı olmayan ve son 1 hafta içerisinde ateşi olmayan 26 sağlıklı kişi oluşturmuştur.

Hasta grubunda kemoterapi alan, son 1 ay içerisinde steroid kullanan ve çalışmayı kabul etmeyenler, kontrol grubunda ise ilaç kullanan, herhangi bir akut veya kronik hastalığı olanlar ile son 1 hafta içerisinde ateş terifleyenler çalışma dışı bırakıldı.

Hasta grubundan başvuru anında ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, göz kuruluğu, Raynaud fenomeni, artralji, artrit, fotosensitivite, alopesi ve ishali içeren sistem sorgulaması yapıldı.

Kontrol grubunu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları ve/veya Hematoloji polikliniğine başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığa yönelik olarak ilaç tedavisi almayan ve sorgulamalarında ateşi olmayan grup oluşturdu.

3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hastaların anamnezleri, fizik muayeneleri, yaşları, cinsiyetleri, B semptomlarını da içeren sistem sorgulamaları kaydedildi.

Lenf nodu biyopsi değerlendirmeleri histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak yapıldı ve WHO sınıflamasına göre klasifikasyon yapıldı.

Fizik muayene yanı sıra gerektiğinde boyun olmak üzere, abdomen, pelvik ve toraks CT ve/veya PET-CT çekilerek Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılarak evrelemeler yapıldı.

Performans durumu hem ECOG hem de Karnofsky skalaları kullanılarak

yapıldı.

IPI (Uluslar arası prognostik indeks) için hastaların yaş, LDH düzeyleri, performans durumları, evre ve ektranodal tutulum alanları değerlendirildi.

Laboratuvar parametresi olarak; tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon, beta 2 mikroglobulin, immunglobulin G, A, M, direkt coombs, vitamin B12, ANA, anti DNA, ENA paneli, lupus antikoagülanı, ACA-IgG ve IgM, tiroid fonksiyon testleri, antitiroglobulin antikor, antimikrozomal antikor, antiparyetal antikor, p-ve c-(antinükleer sitoplazmik antikor) ANCA, hepatit B ve C, biyokimyasal parametrelerden LDH, albumin, ALP, GGT, AST, ALT, kalsiyum, ürik asit ve üre kreatinin düzeylerinin tayini yapıldı. Çalışma kanları tüm olgulardan en az 8-12 saatlik açlık sonrası sabah alındı. Rutin testler hemen çalışıldı.

Sitokin çalışması için ise olgulardan yine en az 8-12 saatlik açlık sonrası, sabah kan alındı. Hastalardan serum için boş tüpe ve plazma için ise EDTA'lı tüpe kan alındı. Tüplere kan alınır alınmaz buzlu ortama aktarıldı ve 5-10 dakika içerisinde laboratuvara iletilip, rpm'da 3000 devirde, +4 °C'de, 10 dakika santrifüj edilip plazmaları ve serumları ayrıldı ve -75 °C'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü tüm serumlar oda sıcaklığına getirilerek Panomics firması Procarta™ Human Cytokine multiplex kitleri ile IL-1 β , IL-2, IL-4, IL6, IL-10, IL-13, IL-17, INF- γ , GM-CSF ve TNF- α sitokinleri çalışıldı.

Tam kan sayımı için kan örnekleri Becton Dickinson antikoagülan tüplere alındı ve Beckman Coulter Gen-S SM, USA otomatik kan sayım cihazlarında çalışıldı.

CRP ve immunglobulin G, A, M serum örneği ayrıldıktan sonra Beckmann Coulter Immage (USA) Nefolometresinde, aynı firmanın hazır kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

Sedimentasyon, Grainer Sed-Rate cihazı ile aynı firmanın kiti kullanılarak otomatik olarak çalışılmıştır.

ANA slayt yönetmi ile, immunfloresan mikroskopta değerlendirildi.

Anti DNA, ACA-IgG, IgM ve hepatit markırları Grifols Triturus cihazı ile, ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Lupus antikoagülanı, ACL Top cihazı ile, IL kitleri kullanılarak koagülometrik yöntemle çalışıldı.

Biyokimyasal parametreler için kanlar pıhtılaşma aktivatörlü serum separatör içeren steril tüplere alındı. Spektrofotometrik yöntemle Roche Hitachi 911 Chemistry Analyzer, USA cihazında çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 15,0 kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verildi. Normallik varsayımları Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılan verilere parametrik, normal dağılım göstermeyen verilere non-parametrik testler uygulandı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında independent samples t test ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Çapraz tabloların analizlerinde kıkare testlerinden yararlanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayıları kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 54 olgunun 38'i NHL, 16'sı HL hastası olup NHL olgularının 19'u kadın, 19'u erkek; HL olgularının 10'u erkek, 6'sı kadındı. Hastaların yaş ortalaması $53,7 \pm 17,1$ (18-90) olup; NHL hasta grubunda yaş ortalaması $60,6 \pm 13,9$ (25-90) iken HL hasta grubunda yaş ortalaması $37,5 \pm 12,4$ (18-65) idi. 26 kişiden oluşan kontrol grubunda 10 kadın, 16 erkek olup yaş ortalaması $48,6 \pm 5,3$ (40-63) idi. Kontrol grubu ile lenfoma hastalarının serum sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında değerlendirilen tüm sitokin düzeylerinin (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-1 β , INF- γ , IL-4, IL-10, IL-13, IL-17 ve GM-CSF) kontrole göre hasta grubunda daha yüksek olduğu fakat sadece serum IL-6, TNF- α ve INF- γ 'nın hasta ile kontrol arasında istatistiksel fark gösterdiği saptandı (sırası ile $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,05$). Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Lenfoma hasta grubu ile kontrol grubunun sitokin düzeylerinin karşılaştırılması.

	Lenfoma hastaları (n=54) (ortalama \pm SD)	Kontrol grubu (n=26)	χ^2 testi p değeri
TNF- α	2,35 \pm 3,86	<1,28	0,001
IL-2	3,82 \pm 16,39	<1,28	0,323
IL-6	2,86 \pm 3,47	<1,28	0,000
IL-1 β	1,45 \pm 0,79	<1,28	0,223
INF- γ	12,95 \pm 55,71	<1,28	0,05
IL-4	1,80 \pm 2,89	<1,28	0,223
IL-10	3,80 \pm 10,93	<1,28	0,157
IL-13	4,26 \pm 19,47	<1,28	0,323
IL-17	2,12 \pm 6,23	<1,28	0,488
GM-CSF	2,83 \pm 8,98	<1,28	0,157

NHL ve HL hastalarının demografik özellikleri tablo4.2 ve tablo4.4 'de gösterilmiştir
Tablo 4.2. Non-Hodgkin lenfoma hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri.

	N	Mean±SD
Yaş	38	60,6±13,9
Hemoglobin (g/dl)	38	11,4±1,86
Hematokrit (%)	38	33,9±5,35
Trombosit (/uL)	38	298894±140374
Sedimentasyon (mm/h)	38	40,6±25,5
C reaktif protein (mg/dl)	38	4,2±5,1
Beta 2 mikroglobulin (mg/dl)	38	4,0±1,87
Absolü lenfosit sayısı (/uL)	38	4002±11475
Laktat dehidrogenaz (U/L)	38	675±372
Albumin (g/dl)	38	3,6±0,5
Immunglobulin G (mg/dl)	37	1232±578
Immunglobulin A (mg/dl)	37	277±168
Immunglobulin M (mg/dl)	37	120±121
AntikardiyolipinIgG	37	9,3±8,9
AntikardiyolipinIgM	37	6,4±11,5
Karnofsky (%)	37	78±21
TSH (IU/ml)	37	2,6±4,51
ft4 (ng/dl)	37	1,4±0,26

38 NHL hastasının 19'u erkek, 19'u kadın idi. Hastaların %53'ü 60 yaşın üzerinde olup, %71'de LDH yüksekti. %76'sında B semptomu mevcuttu. Hastaların %63'ü Ann-Arbor evrelemesine göre ileri evrede olup, %34'ünde yüksek IPI skoru saptandı (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Non Hodgkin lenfoma hastalarının klinik özellikleri.

		n (%)
Cinsiyet		
	Kadın	19 (%50)
	Erkek	19 (%50)
Yaş		
	≥60	20 (%53)
	< 60	18 (%47)
LDH		
	Yüksek	27 (%71)
	Normal	11 (%29)
ECOG performansı		
	4	0
	3	6 (%16)
	2	7 (%18)
	1	8 (%21)
	0	17 (%45)
B semptom		
	Evet	29 (%76)
	Hayır	9 (%24)
Ann-Arbor evrelemesi		
	I,II	14 (%37)
	III,IV	24 (%63)
IPI		
	0 veya 1	7 (%19)
	2	10 (%26)
	3	8 (%21)
	4 veya 5	13 (%34)
Ekstranodal tutulum		
	≥2	3 (%8)
	<2	35 (%92)

Tablo 4.4. Hodgkin lenfoma hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri.

	N	Mean± SD
Yaş	16	37,5±12,42
Hemoglobin (g/dl)	16	12,0±2,4
Hematokrit (%)	16	35,8±7,1
Trombosit (/uL)	16	337812±126739
Sedimentasyon (mm/h)	14	57,2±46,2
C reaktif protein (mg/dl)	16	9,1±8,8
Beta 2 mikroglobulin (mg/dl)	15	2,7±1,19
Absolü lenfosit sayısı (/uL)	16	1781±1056
Laktat dehidrogenaz (U/L)	16	524±236
Albumin (g/dl)	16	3,8±0,94
Immunglobulin G (mg/dl)	15	1393±773
Immunglobulin A (mg/dl)	15	314±209
Immunglobulin M (mg/dl)	15	131±60
AntikardiyolipinIgG	15	12,0±5,7
AntikardiyolipinIgM	15	5,6±5,8
Karnofsky (%)	16	94±7
TSH (IU/ml)	15	1,9±1,46
ft4 (ng/dl)	15	1,3±0.20

16 HL hastasının 10'su erkek, 6'sı kadın idi. Hastaların %94'ü 60 yaşın altında olup, %37'sinde LDH yüksekti. %75'inde B semptomu mevcuttu. Hastaların %56'sı Ann-Arbor evrelemesine göre erken evrede olup, %88'inde ECOG performansı 0 saptandı. En sık saptanan histopatolojik tip %44 oranları ile nodüler sklerozan ve mikst sellüler tip oldu. HL hastalarının klinik özellikleri tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hodgkin lenfoma hastalarının klinik özellikleri.

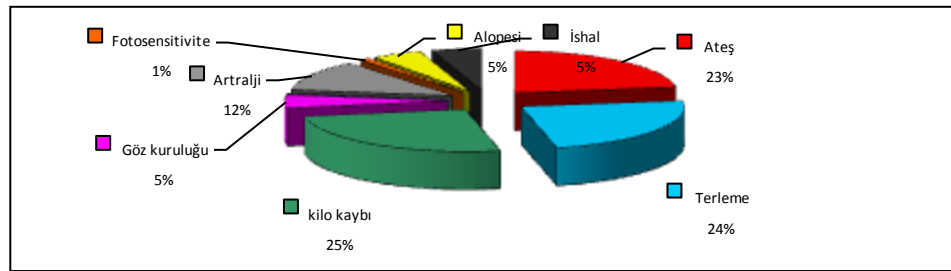
		n (%)
Cinsiyet	Kadın	6 (%37)
	Erkek	10 (%63)
Yaş	≥60	1 (%6)
	< 60	15 (%94)
LDH	Yüksek	6 (%37)
	Normal	10 (%63)
Tümör Histolojisi	Nodüler sklerozan	7 (%44)
	Mikst sellüler	7 (%44)
	Lenfositten zengin	2 (%12)
ECOG performansı	4	0
	3	0
	2	0
	1	2 (%12)
	0	14 (%88)
B semptom	Evet	12 (%75)
	Hayır	4 (%25)
Ann Arbor evreleme	I,II	9 (%56)
	III,IV	7 (%44)
IPI	0 veya 1	6 (%38)
	2	5 (%31)
	3	4 (%25)
	4 veya 5	1 (%6)
Ekstranodal tutulum	≥2	1 (%6)
	<2	15 (%94)

Antikardiyolipin antikor IgG ve IgM düzeyleri lenfoma hasta grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında hastalarda ACAIgG'nin serum düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,000).

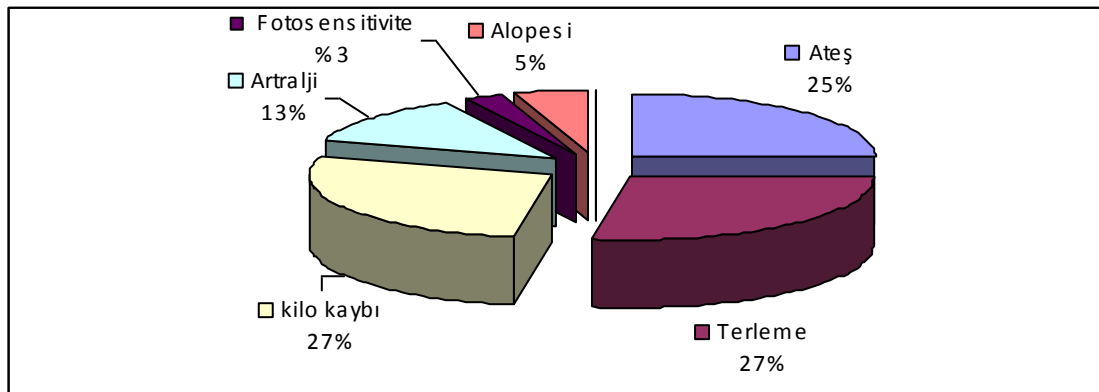
Tablo 4.6. Lenfoma hastaları ile kontrol grubu arasında antikardiyolipin IgG ve M düzeylerinin karşılaştırılması.

	Lenfoma hastaları (n=52) (ortalama±SD)	Kontrol grubu (n=26) (ortalama±SD)	p değeri
Antikardiyolipin Ig G	10,09±8,16	3,29±2,31	0,000
Antikardiyolipin Ig M	6,19±10,21	6,16±4,59	0,084

Sistem sorgulamasında NHL hastalarının en sık kilo kaybı (%25), HL hastalarının ise terleme (%27) ve kilo kaybı (%27) ile başvurduğu saptandı. Diğer sistem sorgulamalarının sıklıkları şekil 4.1 ve 4.2’de verilmiştir. Artraljileri olan lenfoma hastalarında IL-2 anlamlı derecede yüksek saptandı (Fischer exact test ile, p=0,035).



Şekil 4.1. Non-Hodgkin lenfoma hastalarının başvuru semptomları.



Şekil 4.2. Hodgkin lenfoma hastalarının başvuru semptomları.

NHL hastalarında IL-6 düzeyi ile sitokinlerden INF- γ ve IL-10 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. IL-6 düzeyi yüksek olan NHL hastalarında hemoglobin, albumin düzeyi, Karnofsky performans yüzdesi düşük olup istatistiksel açıdan anlamlı idi. IL-6 düzeyi yüksek olan NHL hastalarında beta 2 mikroglobulin, ESH, CRP, lenfopeni, hipogamaglobulinemi, ileri evre, yüksek IPI skoru ve kötü ECOG performans statüsü arasında ise pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. NHL hastalarında IL-6 ile sitokin düzeyleri, laboratuvar parametreleri ve klinik özelliklerin ilişkileri.

	NHL hastalarında yüksek IL-6	P
INF- γ yüksekliği	P=0,010	**
IL-10 yüksekliği	P=0,011	**
Anemi	P=0,002	**
Htc düşüklüğü	P=0,001	***
Sedimentasyon yüksekliği	P=0,010	**
Hipogamaglobulinemi	P=0,037	*
C-reaktif protein yüksekliği	P=0,000	***
Hipoalbuminemi	P=0,000	***
β 2 mikroglobulin yüksekliği	P=0,015	*
İleri Evre	P=0,001	***
Kötü ECOG performansı	P=0,000	***
High IPI	P=0,003	**
Kötü Karnofsky	P=0,000	***
Lenfopeni	P=0,005	**

* p \leq 0,05, ** p \leq 0,01, *** p \leq 0,001

NHL hastalarında TNF- α ile sitokinlerden IL-1 β , INF- γ , IL-4, IL-10 ve IL-13 arasında pozitif korelasyon saptanırken, TNF- α düzeyi yüksek olan hastalarda, istatistiksel açıdan anlamlı derecede anemi ve yüksek IPI değeri saptandı (tablo 4.8).

Tablo 4.8. NHL hastalarında TNF- α ile sitokin düzeyleri, laboratuvar parametreleri ve klinik özelliklerin ilişkileri.

	NHL hastalarında yüksek TNF- α	P
IL-1β yüksekliği	P=0,020	*
INF-γ yüksekliği	P=0,031	*
IL-4 yüksekliği	P=0,020	*
IL-10 yüksekliği	P=0,008	**
IL-13 yüksekliği	P=0,020	*
Anemi	P=0,023	*
High IPI	P=0,011	*

* p \leq 0,05, ** p \leq 0,01, *** p \leq 0,001

INF- γ düzeyi yüksek olan NHL hastalarında sitokinlerden TNF- α , IL-2, IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-10 ve IL-13 arasında pozitif korelasyon saptandı (sırası ile p=0,031, p=0,006, p=0,010, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000). INF- γ düzeyi yüksek olanlarda HCV pozitifliği daha sık saptandı (p=0,035).

B semptomu pozitif saptanan NHL hastalarında CRP, ESH anlamlı derecede yüksek, ektranodal tutulum sayısı fazla, evreleri daha ileri evrede (sırası ile p=0,030, p=0,043, p=0,048, p=0,035) saptanırken, Karnofsky performans yüzdeleri, hemoglobin ve albumin değerleri önemli derecede düşük saptandı (p=0,020, p=0,006, p=0,005).

Anemisi olan NHL hastalarında TNF- α ve IL-6 düzeyleri yüksek (p=0,023, p=0,002), B semptomları pozitif (p=0,006), ESH, CRP, beta 2 mikroglobulin değerleri yüksek (p=0,001, p=0,004, p=0,001), albumin değerleri düşük (p=0,000), ektranodal tutulum sayıları fazla, ECOG performans statüleri kötü, Karnofsky performans yüzdeleri düşük, daha ileri evrede ve IPI skorları yüksek saptandı (p=0,043, p=0,000, p=0,000, p=0,000 ve p=0,001).

Yüksek ESH'sı olan NHL hastalarında IL-6 düzeyleri yüksek, B semptomları pozitif, hastalar ileri yaşta, tam kan sayımında anemi, trombositoz mevcutken (p=0,010, p=0,043, p=0,002, p=0,003), CRP ve beta 2 mikroglobulin yüksek, albumin düşük, evreleri ileri evre, ECOG performans statüleri kötü, Karnofsky

performans yüzdeleri düşük, IPI skorları yüksek ve hepatit B pozitifliği fazla olarak saptandı (p=0,006, p=0,021, p=0,018, p=0,003, p=0,001, p=0,004, p=0,004, p=0,009).

Hipogamaglobulinemisi olan NHL hastalarında sitokinlerden IL-6 ve IL-17 yüksek, CRP yüksek ve otoantikordlardan lupus antikoagülan pozitifliği fazla saptandı (p=0,037, p=0,009, p=0,039, p=0,025).

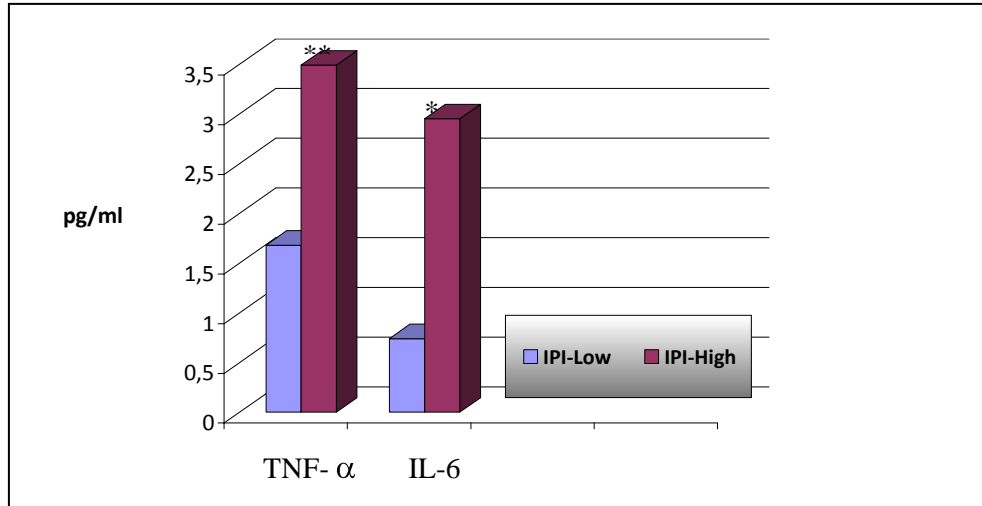
LDH düzeyleri yüksek saptanan NHL hastalarının daha ileri evrede olduğu, ECOG performans statülerinin kötü, Karnofsky performans yüzdelerinin düşük, IPI skorlarının yüksek ve relaps oranlarının daha fazla olduğu bulundu (p=0,028, p=0,035, p=0,000, p=0,040, p=0,019).

Beta-2 mikroglobulin düzeyleri yüksek saptanan NHL hastalarında sitokinlerden IL-6 yüksek, ESH ve CRP yüksek saptanırken (p=0,015, p=0,009, 0,020), hastaların ileri yaşta, anemik, ECOG performans statüleri kötü, Karnofsky performans yüzdeleri düşük, IPI skorları yüksek, evreleri ileri evre, albumin değerleri düşük ve ex oranlarının daha fazla olduğu saptandı (p=0,000, p=0,001, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,013, p=0,001).

İleri yaşta olan, beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksek, lenfopenisi, IPI skoru yüksek, ECOG performans statüsü kötü, Karnofsky performans yüzdesi düşük olan NHL hastalarında ex oranı istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,007, p=0,001, p=0,019, p=0,040, p=0,003, p=0,006).

CRP'si, LDH'sı, IPI skoru yüksek ve hepatit B pozitifliği olan NHL hasta grubunda relaps anlamlı derecede daha sık saptandı (p=0,043, p=0,019, p=0,027, p=0,002).

Hastalar IPI skoru açısından değerlendirildiğinde sitokinlerden TNF- α ve IL-6 yüksek (şekil 4.3); ESH, CRP, LDH, beta-2 mikroglobulin düzeyleri yüksek, ileri evre, ECOG performans statüleri kötü, ileri yaşta, ektranodal tutulum sayısı fazla, albumin, hemoglobin değerleri ve Karnofsky performans yüzdeleri düşük olan NHL hastalarında IPI skoru anlamlı derecede yüksek saptanırken bu hastalarda relaps yüzdesi ve ex oranı istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu (tablo 4.9).



Şekil 4.3. International prognostik indekse göre NHL hastalarında high-risk ve low-risk gruplarında serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

Tablo 4.9. NHL hastalarında IPI (IPI-Low ve IPI-High) ile sitokin düzeyleri, laboratuvar parametreleri ve klinik özelliklerin ilişkileri.

	IPI-Low	IPI-High	p
TNF- α yüksekliği		P=0,011	*
IL-6 yüksekliği		P=0,003	**
Anemi		P=0,000	***
Htc düşüklüğü		P=0,000	***
Sedimentasyon yüksekliği		P=0,001	***
C-reaktif protein yüksekliği		P=0,011	*
$\beta 2$ mikroglobulin yüksekliği		P=0,000	***
LDH yüksekliği		P=0,000	***
Hipoalbuminemi		P=0,011	*
İleri yaş		P=0,020	*
İleri Evre		P=0,000	***
Kötü ECOG performansı		P=0,000	***
Kötü Karnofsky		P=0,000	***
Ekstranodal tutulum sayısı		P=0,014	*
Relaps oranı		P=0,027	*
Mortalite		P=0,040	*

NHL hastalarının %63 (24 hasta)'ünde en sık görülen histopatolojik tip diffüz büyük B hücreli NHL olup, HL hastalarında %44 (7 hasta) eşit oranıyla nodüler sklerozan ve mikst sellüler tip olarak saptandı. Hastaların lenfoma tipleri ve IL-6 ile ilişkileri tablo 4.10'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10. HL ve NHL hastalarında lenfoma alt tipleri ve IL-6 ile ilişkisi.

	Değerlendirilen hasta sayısı, n	IL-6 düzeyi yüksek hasta sayısı n, %	X ² test
Hodgkin lenfoma	16	6	P<0,001
<i>Nodüler sklerozan</i>	7	1(%14)	
<i>Mikst sellüler</i>	7	3(%43)	
<i>Lenfosit zengin</i>	2	2(%100)	
Non-Hodgkin lenfoma	38	23	
<i>Diffüz small low grade B cell NHL</i>	1	1(%100)	
<i>Diffüz large B cell NHL</i>	24	15(%63)	
<i>MALT lenfoma</i>	1	0(0)	
<i>Tanımlanamamış Bcell NHL</i>	4	2(%50)	
<i>Mantle cell NHL</i>	3	2(%67)	
<i>Marginal zone B cell NHL</i>	1	0(0)	
<i>Küçük hücreli B cell NHL</i>	1	0(0)	
<i>Villöz lenfositik lenfoma</i>	1	1(%100)	
<i>T cell NHL</i>	2	2(%100)	
Kontrol	26	0(0)	

(IL-6 düzeyi 1,28 pg/ml üzerindeki değerler yüksek IL-6 olarak kabul edildi).

NHL ve HL hastalarında B semptom görülme yüzdesi her iki grupta da yüksek olup (sırası ile %76-%75), INF- γ , TNF- α , IL-1 β ve IL-6'sı yüksek saptanan hasta gruplarındaki sıklığı tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. NonHodgkin ve Hodgkin lenfoma hastalarında serum INF- γ , TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve B semptomları ile ilişkisi .

	INF- γ	TNF- α	IL-1 β	IL-6
Lenfoma				
Non-Hodgkin lenfoma	6/38 (%16)	15/38 (%40)	2/38 (%5)	23/38(%61)
<i>B semptom (+)</i> (29/38)	3/6	13/15	1/2	20/23
<i>B semptom (-)</i> (9/38)	3/6	2/15	1/2	3/23
Hodgkin lenfoma	1/16(%6)	2/16 (%13)	1/16 (%6)	6/16(%38)
<i>B semptom (+)</i> (12/16)	0/1	1/2	0/1	5/16
<i>B semptom (-)</i> (4/16)	1/1	1/2	1/1	1/16
Kontrol	0/26	0/26	0/26	0/26
X² test p	p=0,05	p=0,000	p>0,05	p=0,001

TNF- α düzeyi yüksek HL hastalarında hipgamaglobulinemi daha sık saptandı (p=0,036).

HL hastalarında IL-2 serum düzeyi ile IL-1 β , INF- γ , IL-4 ve IL-10 arasında pozitif korelasyon saptanırken (p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,001) hepatit B pozitifliği ve relaps sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,001, p=0,004).

Anemi, yüksek ESH, yüksek CRP, hipoalbuminemi, direkt coombs pozitifliği olan HL hastalarında IL-6 anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,05, p=0,038, p=0,008, p=0,017, p=0,004).

ESH değeri yüksek olan HL hastalarında IL-6 ve CRP değerleri yüksek (p=0,038, p=0,001), direkt coombs pozitifliği sık (p=0,012), hemoglobin, absolü lenfosit sayısı, Karnofsky performans yüzdesi ve albumin düşük saptandı (p=0,001, p=0,042, p=0,041, p=0,001).

Yüksek serum CRP düzeyi olan HL hastalarında IL-6 ve ESH düzeyleri de yüksek saptanıp (p=0,008, p=0,001), anemi, B semptom sıklığı, hipoalbuminemi,

direkt coombs pozitifliği de istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek ($p=0,001$, $p=0,048$, $p=0,001$, $p=0,001$) ve Karnofsky performans yüzdesi düşük saptandı ($p=0,039$).

IL-2, IL-1 β , INF- γ , IL-4, IL-10 düzeyleri yüksek, hepatit B'si pozitif, ileri evrede ve ektranodal tulum sayısı fazla olan HL hastalarında relaps oranı anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,004$, $p=0,004$, $p=0,004$, $p=0,004$, $p=0,004$, $p=0,004$, $p=0,039$, $p=0,047$).

Albumini düşük olan HL hastalarının IL-6 düzeyi yüksek, B semptomları mevcut, anemik, ESH ve CRP düzeyleri yüksek, direkt coombs pozitif, Karnofsky performans yüzdesi düşük saptandı ($p=0,017$, $p=0,040$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,016$, $p=0,016$).

Lenfoma hastalarının absolü lenfosit sayıları 0-1000 ve 1000 (μ L) üzeri olarak 2'ye ayrıldığında absolü lenfosit sayısı <1000 olan hastalarda IL-6 anlamlı derecede yüksek olup, bu grupta LDH da anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,005$, $p=0,019$). NHL ve HL hastalarının absolü lenfosit sayılarına göre dağılımı tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Hodgkin Lenfoma ve Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında absolü lenfosit sayılarına göre dağılım.

	Hodgkin lenfoma hastaları		Non-Hodgkin lenfoma hastaları	
	n	%	n	%
Absolu lenfosit <1000	4	%25	13	%35
Absolu lenfosit \geq1000	12	%75	25	%65

Lenfoma hastalarının hiçbirisinde ANA, antiDNA ve ENA paneli pozitif saptanamadı. NHL hastalarının %50'sinde otoantikordlardan en az bir tanesi pozitif saptanırken, HL hastalarında da hastaların %50'sinde en az bir olmak üzere otoantikor sıklığı saptandı.

NHL hastalarında hepatit B sıklığı %7,9, HCV %2,6 iken HL hastalarında

hepatit B sıklığı %6,3 olarak saptandı.

NHL hastalarında en sık saptanan otoantikor %27 oranında direkt coombs iken, bunu %21 ile lupus antikoagülanı izledi. HL hastalarında ise en sık saptanan otoantikor %36 ile lupus antikoagülanı iken ikinci sıklıkta %33 ile direkt coombs saptandı. HL ve NHL hastalarında bakılan otoantikorlar ve sıklıkları tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarında bakılan otoantikorlar, hepatit ve hipogamaglobulinemi sıklıkları.

	Hodgkin Lenfoma Pozitif hasta sayısı,(%)		Non-Hodgkin Lenfoma Pozitif hasta sayısı,(%)
ANA (n=15)	0 (0)	ANA (n=38)	0 (0)
Anti DNA (n=15)	0 (0)	Anti DNA (n=38)	0 (0)
ENA paneli (n=15)	0 (0)	ENA paneli (n=38)	0 (0)
Lupus antikoagülanı (n=14)	5 (%36)	Lupus antikoagülanı (n=38)	8 (%21)
Antikardiyolipin IgG (n=15)	1(%6,6)	Antikardiyolipin IgG (n=37)	4 (%10,8)
Antikardiyolipin IgM (n=15)	1(%6,6)	Antikardiyolipin IgM (n=37)	2 (%5,4)
Direkt coombs (n=15)	5 (%33)	Direkt coombs (n=37)	10 (%27)
Antiparyetal antikor (n=15)	1(%6,6)	Antiparyetal antikor (n=35)	3(%8,6)
Hepatit B Ag (n=16)	1(%6,3)	Hepatit B Ag (n=38)	3(%7,9)
Hepatit C (n=16)	0 (0)	Hepatit C (n=38)	1 (%2,6)
Antitiroglobulin (n=13)	0 (0)	Antitiroglobulin (n=33)	5 (%15,2)
Antimikrozomal antikor (n=13)	2(%15,4)	Antimikrozomal antikor (n=33)	3(%9,1)
Hipogamaglobulinemi (n=15)	2(%13)	Hipogamaglobulinemi (n=37)	5(%14)

Sitokin düzeyleri ve otoantikorlar arasında ilişki varlığı açısından bakıldığında tiroglobulin antikor pozitif olan hastalarda INF- γ yüksek ve direkt

coombs pozitif olan hastalarda da IL-6 anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,031, p=0,004).

Otoimmün hastalıkların sıklığı; NHL hastalarında otoimmün tiroidit %13 (n=5), immün trombositopeni %2,6 (n=1) ve kronik hepatit %11 (n=4) oranında saptandı. HL hastalarında ise otoimmün tiroidit %12 (n=2) ve kronik hepatit %6,3 (n=1) oranında saptandı. Hastalarda görülen otoimmün hastalıklar ve sıklıkları tablo 4.14'de verilmiştir.

Tablo 4.14. Hodgkin Lenfoma ve Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında görülen otoimmün hastalıkların sıklıkları.

	NHL Hasta sayısı (%)	K/E	HL Hasta sayısı(%)	K/E
Otoimmün tiroidit (hipotiroidi, hipertiroidi)	5(%13)	3/2	2(%12)	0/2
Immün trombositopeni	1(%2,6)	1/0	0	
Direkt Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi	7(%18)	5/2	5(%33)	2/3
Kronik Hepatit	4(%11)	1/3	1(%6,6)	1/0
Pernisiyöz anemi	3(%8,6)	1/2	1(%6,6)	0/1
ANCA pozitif (Vaskülit)	2(%5,3)	2/0	0	
Sistemik lupus eritematozis	0		0	
Romatooid artrit	0		0	
Ülseratif kolit	0		0	
Sjögren	0		0	
Polimyalgia romatika	0		0	
Kronik ürtiker	0		0	
Psöriazis	0		0	

Lupus antikoagülanı, ACAIgG ve IgM antikorlarını içeren antifosfolipid antikorlardan en az birinin pozitifliği NHL hastalarında %26 iken, HL hastalarında %38 olarak saptandı ve pozitif olan hastaların hiçbirinde tromboembolik olay saptanmadı (tablo 4.15).

Tablo 4.15. Antikardiyolipin antikor ve/veya lupus antikoagülanı pozitif olan hastaların özellikleri.

	Antifosfolipid antikorlar	
	Pozitif hastalar (n=16)	Negatif hastalar (n=38)
Yaş ort.(range)	63(28-70)	53,4(18-90)
K/E	9/7	16/22
Lenfoma tipi		
Hodgkin lenfoma, n (%)	6(%38)	10(%26)
Non-Hodgkin lenfoma, n(%)	10(%62)	28(%74)
Klinik evre, n(%)		
I/II	6(%38)	17(%45)
III/IV	10(%62)	21(%55)
Tromboz, n	0	1

5. TARTIŞMA

İnterlökinlerin lenfoma patogeneğinde önemli rolleri olduğu ve tümör hücrelerinin büyümesi için potansiyel birer belirteç oldukları, aynı zamanda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, HL ve NHL hastalarının serum sitokin düzeylerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (4,6,7,146). Biz de çalışmamızda kontrol grubu ile lenfoma hastalarının serum sitokin düzeylerini karşılaştırdığımızda değerlendirilen tüm sitokin düzeylerinin kontrole göre hasta grubunda daha yüksek olduğunu, sadece serum IL-6, TNF- α ve INF- γ 'nın serum düzeylerinin hasta ile kontrol arasında istatistiksel fark gösterdiğini saptadık.

Çalışmamızda B semptomları pozitif olan lenfoma hastalarında IL-6 düzeylerini yüksek saptadık. Diğer çalışmalarda daha önceden araştırılmamış olan IL-6 düzeyi ile lenfopeni arasında ilişki bulduk ve hipalbuminemi ve hipogammaglobulinemi sıklığını IL-6 düzeyi yüksek olan grupta daha yüksek saptadık. Kurzrock ve arkadaşlarının NHL hastalarını içeren çalışmalarında IL-6 düzeyleri B semptomları pozitif olan lenfoma hastalarında B semptomları negatif olan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır(7). Bu bulgu; IL-6'nın lenfopeni ve B semptomlarından sorumlu en önemli sitokinlerden biri olduğunu ve göstermektedir.

Hastaların tedavileri öncesindeki serum IL-6 düzeyleri hastalığın seyri açısından da önemli bir prognostik faktör olarak gözükmektedir. Çalışmamızda IL-6 düzeyi yüksek olan NHL hastalarında hemoglobin, albumin düzeyi ve Karnofsky performans yüzdelerini düşük, beta 2 mikroglobulin, ESH, CRP, IPI skorunu yüksek, lenfopeni, hipogamaglobulinemiyi sık, hastaları daha ileri evrede ve ECOG performanslarını düşük saptadık. Preti HA ve ark.'nın 118 yeni tanı diffüz büyük B hücreli NHL hastasında yaptıkları çalışmada serum IL-6 düzeyleri hasta grubunda kontrole göre yüksek bulunmuşken, IL-6 düzeyi normal olan hastaların komple remisyon oranları %95, IL-6 düzeyleri yüksek olan hastalarda ise komple remisyon oranı %66 olarak saptanmıştır. Agressif NHL hastalarında yüksek serum IL-6 düzeylerinin; B semptomları, yüksek serum beta 2 mikroglobulin ve LDH düzeyleri, bulky hastalık, ileri Ann Arbor evresi, kötü performans statüsü parametrelerinin 60 yaştan büyük ileri yaş ve kötü IPI skoru ile korele olduğu gösterilmiştir (6,182). Serum IL-6 düzeyi yüksek olan NHL hasta grubunda hastaliksız sağkalım ve genel

sağkalımın daha kısa olduğu da gösterilmiştir (4,6). Sonuç olarak bulgularımız; NHL li hastalarda yüksek serum IL-6 düzeyinin, serum beta 2 mikroglobulin düzeyleri, ileri Ann Arbor evresi, kötü performans statüsü, ileri yaş ve kötü IPI skoru ile korele olduğunu göstermiştir.

IL-6 düzeyi yüksek olan HL hastalarımızda anemi, yüksek ESH, yüksek CRP, hipoalbuminemi ve direkt coombsu pozitifliği saptadık, fakat ileri evre HD ile IL-6 arasında korelasyon saptayamadık. Literatürdeki çalışmalarda da ileri evre ve B semptomu olan HL hastalarında, IL-6'nın serum düzeyleri yüksek saptanmaktadır ve bu hastalarda sağkalım daha kısadır (7). Çalışmamızda ayrıca literatürden farklı olarak HL hastalarında direkt coombs pozitifliğinin IL-6 ile ilişkisi gösterilmiştir.

Yukarda belirttiğimiz bulgular; HL ve NHL hasta grubunda tedavi öncesi dönemde IL-6'nın serum düzeylerine bakarak hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olabileceğimiz gibi, düzeylerini yüksek saptadığımız hasta grubunda hastaların kliniği daha da kötüleşmeden bazı önlemler alabileceğimizi ve serum IL-6 düzeyini prognostik bir belirteç olarak kullanabileceğimizi göstermiştir. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım değerlendirmeleri açısından hastaların izlemi devam etmektedir.

TNF- α düzeyi yüksek olan NHL'li hastalarımız daha anemik ve IPI değerleri anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca B semptomları olan grupta da TNF- α yüksekti. TNF- α tümör hücrelerine direkt sitotoksiktir, immun sistem hücrelerinin büyüme ve proliferasyonuna yardımcı olur. IL-6'yı indükler. (148,169). Bu bulgu; TNF- α 'nın B semptomlarından sorumlu farklı bir sitokin olduğunu desteklemekte ve NHL hastalarında prognoz ve morbiditenin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabilmesini göstermektedir.

TNF- α düzeyleri yüksek olan HL hastalarımızda hipogamaglobulinemiyi anlamlı derecede yüksek saptadık. HL'li hastalarda yüksek serum TNF- α düzeyi kötü bir prognostik faktör olup ileri yaş, ileri evre, sistemik semptomlar, bulky hastalık, yüksek ESR ve ektranodal hastalık ile koreledir (189). Çalışmamızda TNF- α düzeyi ile bilinen HL prognostik faktörleri arasında ilişki saptayamadık. TNF- α serum düzeyi yüksek olan HL'li hastaların da hipogamaglobulineminin enfeksiyona zemin hazırlayabileceği sonucuna varılmıştır.

NHL'li hastalarımızda serum IL-2 düzeylerini kontrole göre yüksek saptadık.

Fakat IPI değeri, B semptomları ve ileri evre hastalık arasında korelasyon saptayamadık. IL-2, tedavi almamış NHL hastalarının serumunda sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanabilmektedir (146,186). Yüksek IPI değeri olan NHL hastalarında serum IL-2 düzeyleri IPI değeri düşük olan gruptan daha yüksektir ve bu korelasyon IL-2'nin kötü prognostik kriter olarak kullanılabilir prognostik bir faktör olabileceğini göstermektedir (146). Çalışmamıza göre; IL-2 düzeyi NHL hastalarında kontrolden yüksektir fakat prognoz üzerine etkisi olacak düzeyde değildir.

HL hastalarımızda kontrolden daha yüksek serum IL-2 düzeyleri saptadık ve IL-2 düzeyi yüksek olan hastalarımızda relaps oranı anlamlı derecede yüksekti. Bu sonuçlar IL-2'nin HL hastalarında relapsı izlemek açısından iyi bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür.

NHL hastalarımızda serum IL-10 düzeylerini kontrolden yüksek saptamamıza rağmen sadece IL-6 düzeyi ile pozitif korelasyon saptadık. Prognostik belirteçler ile ilişki saptamadık. Yüksek IL-10 düzeyi DLBCL hastalarında kötü prognozla ilişkilidir ve güçlü bir negatif prognostik parametredir (180). Serum IL-10 düzeyi yüksek olan NHL hastalarında LDH yüksek, ECOG performansları düşük, B semptomları fazla ve progresyonsuz sağkalım süreleri kısadır (146,165). Serum IL-10 düzeyi ile IPI, B semptomları ve ileri evre hastalık arasında ilişki saptamamız bazı çalışmalarla benzerlik gösterdi. NHL hastalarındaki sağkalım üzerine olan etkisinin belirlenmesi için ise hastaların izlemi devam etmektedir

HL hasta grubunda IL-10 ile prognostik parametreler arasında bir ilişki saptamadık. HL'li hastalarda yüksek serum IL-10 düzeyi kötü bir prognostik faktör olup ileri yaş, ileri evre, sistemik semptomlar, bulky hastalık, yüksek ESR ve ektranodal hastalık ile koreledir (189). HL hastalarında serum IL-10 düzeyinin kötü hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi de gösterilmiştir (188). HL hasta sayısının arttırılacağı yeni çalışmalar ile bulguların tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

HL'li hastalarımızdan IL-1 β , INF- γ ve IL-4'ün serum düzeyleri yüksek olanlarda ve ileri evre, ektranodal tutulum sayısı 2'den fazla olanlarda relaps oranını daha sık saptadık. 28 HL ve 32 NHL hastasını içeren bir çalışmada sadece 3 hastada (%8) IL-1 β yüksek, 15 hastada (%37) TNF- α , 20 hastada (%35) IL-6 yüksek

saptanmışken yine aynı çalışmada hiçbir hastada INF- γ yüksek saptanmamıştır (7). Çalışmamızda ise 16 HL hastasının 1'inde INF- γ , 2'sinde TNF- α , 1'inde IL-1 β ve 6'sında IL-6 düzeylerini yüksek saptadık. 38 NHL hastamızın 6'sında ise INF- γ , 15'inde TNF- α , 2'sinde IL-1 β ve 23'ünde IL-6'yı yüksek saptadık. Bu oranlar aynı sitokinlerle yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında tüm hastalarımızı ele aldığımızda INF- γ yüksekliğini %11, TNF- α %32, IL-1 β %6 ve IL-6 yüksekliğini %48 oranında saptadık. IL-10 yüksekliği HL hastalarında kötü bir prognostik faktör olup diğer çalışmalardan farklı olarak IL-1 β , INF- γ , IL-2 ve IL-4 de HL'de relaps izlemi açısından kötü prognozla ilişkili belirteçler olarak kabul edilebilir.

IL-17'si yüksek olan NHL hasta grubunda hipogamaglobulinemi daha sıkı ve bu hasta grubunda CRP'yi de daha yüksek saptadık. Hipogamaglobulinemi varlığı enfeksiyona eğilim yaratan bir durumdur ve morbidite üzerine etkili bir faktördür. IL-17'nin makrofaj hücrelerini stimule ederek inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu bilinmektedir (167). IL-17 serum düzeyleri yüksek olan NHL hastaları enfeksiyon açısından daha yakından izlenmelidir.

Otoantikolar ile lenfoma ilişkisine baktığımızda ise; çalışmamızda baktığımız ANA, antiDNA, ENA panelini hiçbir hastada pozitif saptayamazken NHL hasta grubunda otoantikor sıklığını %50, HL hasta grubunda da bu oranı %50 olarak saptadık.

NHL hasta grubunda en sık %27 oranı ile DC pozitifliğini saptarken, HL hastalarımızda ise %36 oranı ile en sık lupus antikoagülan pozitifliğini, ikinci sıklıkta ise %33 ile DC pozitifliğini saptadık.

ANA, antifosfolipid antikor veya endomisyum antikor gibi otoantikolar sıklıkla klinik olmadan NHL'de yüksek sıklıkta görülebilmektedir (201). 64 NHL hastasını içeren bir çalışmada 25 hastanın (%39) serumunda direkt coombs, indirekt coombs, trombosit otoantikoları ve lupus antikoagülanından bir veya birden fazlası pozitif saptanmışken otoantikor pozitifliği olan grupta ortalama sağkalım, otoantikoru olmayan gruptan daha kısa olmuştur. Literatürde NHL hastalarındaki DC pozitiflik oranı %14-28'lik bir aralığı göstermektedir (202,203).

NHL hastalarımızdaki DC pozitifliği literatürdeki değerlerde iken HL hastalarındaki DC pozitifliği oldukça yüksek saptanmıştır. Hastaların otoantikor pozitifliğine göre sağkalımları açısından yorum yapabilmek için hastaların daha uzun

sürelî izlemi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Otoimmün hastalıkların seyri sırasında özellikle NHL olmak üzere malign lenfomaların gelişme riski birçok çalışmada tanımlanmıştır. Hashimoto tiroiditinde tiroid ve gluten sensitif enteropatide barsakta gelişen MALT lenfoma gibi organ spesifik lenfomalar olabileceği gibi sistemik lenfomalar da görülebilir (237). Otoantikörleri pozitif saptanan hastaların bir kısmında klinik otoimmün fenomen görülürken bazılarında immünohematolojik fenomen görülebilmektedir. 626 NHL hastasını içeren bir çalışmada hastaların %14'ünde otoantikör gösterilebilmişken bu hastaların %8'inde klinik otoimmün fenomen, %6'sında ise immünohematolojik fenomen gösterilmiştir (204). 421 NHL ve 519 HL hastası ile yapılan bir diğer çalışmada NHL hastalarının %7,6'sında en sık Sjögren sendromu olmak üzere otoimmün bir hastalık saptanmışken, HL hastalarının ise %8,6'sında en sık tiroidit olmak üzere sistemik veya organ spesifik otoimmün bir hastalık saptanmıştır (237).

Çalışmamızda NHL hastalarında otoimmün tiroiditi %13, immün trombositopeniyi %2,6, kronik hepatiti %11 ve DC pozitif OİHA'yı %18 oranında saptadık. HL hastalarında ise otoimmün tiroiditi %12, kronik hepatiti %6,3 ve DC pozitif otoimmün hemolitik anemiyi %33 oranında saptadık. Hastalarımızın hiçbirinde Sjögren sendromu, SLE, RA, ülseratif kolit, polimyaljia romatikaya ait klinik bulgular saptayamadık. NHL hastalarımızda DC pozitifliği %27 iken klinik olarak OİHA'si olan hastalar %18, tiroid otoantikör sıklığı %24,3 iken tiroiditli NHL hasta oranı %13 idi. HL hastalarımızda ise DC pozitifliği %33 iken klinik olarak OİHA'si olan hastaların da oranı %33 , tiroid otoantikör sıklığı %15,4 iken tiroiditli HL hasta oranı %12 idi.

Otoantikörler herhangi bir otoimmün hastalığa neden olmaksızın var olabilirler. Hastalarda otoantikör pozitifliğinden sonra mı lenfoma gelişti yoksa lenfoma geliştikten sonra mı otoantikör oluştu bunu bilemiyoruz. O nedenle bir yorum yapamıyoruz. Otoantikörü pozitif ve otoantikörü negatif olan hastalarda ileride lenfoma gelişip gelişmeyeceği yapılacak prospektif izlem ile açığa kavuşturulabilir.

Negatif yüklü antifosfolipid antikörler, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikörler ve antifosfolipid sendrom ve SLE 'de tromboembolik komplikasyonlar ile iyi korelasyon gösteren anti-β2-GPI antikörünü içerir (207). Tromboembolik olay

olsun veya olmasın birçok NHL hastasında ACA veya lupus antikoagülan varlığı rapor edilmiştir (208). NHL hastalarının serumunda antifosfolipid antikorlardan bir tanesinin görülme oranı yaklaşık %27-%40 civarındadır (10,11,209,210). Antifosfolipid antikorunu tanı anında pozitif olan NHL hastalarında sağkalım antifosfolipid antikorunu negatif olan hastalara göre daha kısadır. Aynı zamanda NHL'de sIL-2R düzeyi ile antifosfolipid antikorlardan ACA-IgG'nin düzeyi korelasyon gösterebilmektedir. Agresif NHL hastalarında antifosfolipid antikorlarının varlığı bağımsız prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir (10,211). Antikardiyolipin antikor IgG ve IgM düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ACAIgG'nin serum düzeylerini hastalarımızda anlamlı derecede yüksek tespit ettik. Lupus antikoagülanı, ACAIgG ve IgM antikorlarını içeren antifosfolipid antikorlardan en az birinin pozitifliğini ise NHL hastalarında %26, HL hastalarında ise %38 oranında saptadık. Elde ettiğimiz bu oran literatürdeki çalışmaların hepsi birlikte değerlendirildiğinde benzer oranda yüksekti, ve ilginç olarak HL hastalarında NHL hastalarımıza göre oran oldukça yüksekti. Antikardiyolipin antikorunu pozitif olan hastalarımız negatif olanlara göre daha ileri evrede idi. Antikardiyolipin antikorunun ileri evrede yüksek saptanması kötü prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini destekleyebilir. Hastaların antifosfolipid antikorunu pozitifliğinin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilebilmesi için çalışmamız devam etmektedir. Ayrıca antifosfolipid antikorunu pozitif olan hastalarımızın hiçbirinde tromboembolik olay saptanmadı. Bu sonuç ise antifosfolipid antikorunu pozitif ve tromboembolisi olan hasta grubunda farklı mekanizmaların rol oynadığını ve lenfomalı hastalarımızda profilaksi amacı ile kullandığımız düşük molekül ağırlıklı heparinin trombozun önlenmesinde etkili bir faktör olabileceğini düşündürmüştür.

Sitokinlerin otoimmün hastalıklarla ilişkisi konusunda yapılmış birçok çalışma vardır. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 RA patogenezinin sorumlu sitokinlerdendir (227, 228). IL-1, IL-6, M-CSF, INF- γ ve TNF- α erişkin Still hastalarında yüksektir. Sjögren sendromlu hastalarda IL-18 ve IL-12 sentez edilmekte ve bu sitokinler tükrük bezi hasarından ve lenfoma gelişiminden sorumlu prediktörler olarak kabul edilmektedir (231). INF- γ , inflamasyon ve otoimmün hastalıklarda üretilen prototipik proinflamatuvar bir sitokindir. Otoimmün tiroititlerde INF- γ etkilidir (235).

Lenfomada hem otoantikor hem de sitokinlerin birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı yok denecek kadar azdır ve birkaç olgu sunumu mevcuttur. Sciarra A ve ark.'nın 45 akut myeloid lösemi (AML) ve 22 yeni tanılı NHL hastasında antifosfolipid antikor sıklığı ve bunların klinikle ve sitokinlerle ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında AML hastalarında IL-6 ve TNF- α , NHL hastalarında ise sIL-2R düzeyleri yüksek saptanmış ve bu sitokinlerin düzeyi ile antikardiyolipin antikor varlığı arasında korelasyon saptanmıştır (238). Çalışmamızda artraljileri olan hastalarımızın IL-2 düzeylerini yüksek saptadık. Tiroglobulin antikor pozitif olan lenfoma hastalarımızda INF- γ anlamlı derecede yüksekti ve bu sonuç INF- γ 'nın tiroidit gelişmesinde etkili bir sitokin olduğunu düşündürmüştür. Direkt coombsu pozitif olan lenfoma hastalarımızda ise IL-6'yı anlamlı derecede yüksek saptadık. Bu bulgu ise tümör hücrelerinden IL-6 üretildiğini ve B hücrelerini etkileyerek plazma hücresine dönüştürdüğünü ve humoral hastalıkları ortaya çıkardığı düşüncesini desteklemiştir.

6. SONUÇLAR

Lenfomalı hastalarda, sitokin düzeyleri ve otoantikör pozitifliğinin ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Yeni tanı veya relaps olmuş, tedavi almamış lenfoma hastalarının serumlarındaki otoantikör pozitiflik sıklığını ve sitokin düzeylerinin otoantikörler ve prognostik belirteçlerle ilişkisini araştırmayı amaçladığımız ve 38'i NHL, 16'sı HL hastası toplam 54 yeni tanı ve/veya relaps hastayı içeren çalışmamızda şu sonuçları elde ettik;

1. Hastaların yaş ortalaması $53,7 \pm 17,1$ (18-90) olup; NHL hasta grubunda yaş ortalaması $60,6 \pm 13,9$ (25-90) iken HL hasta grubunda yaş ortalaması $37,5 \pm 12,4$ (18-65) idi. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması $48,6 \pm 5,3$ (40-63) idi. Yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2. NHL hastalarının %53'ü 60 yaşın üzerinde olup, %71'de LDH yüksekliği, %76'sında B semptomu, %63'ü Ann-Arbor evrelemesine göre ileri evrede ve %34'ünde yüksek IPI skoru saptanmışken, HL hastalarının %94'ünü 60 yaşın altında, %37'sinde LDH yüksekliği, %75'inde B semptomu, %56'sını erken evrede ve %88'inde ECOG performansını 0 saptanmıştır.

3. ACAIgG'nin serum düzeyleri NHL ve HL hastalarında kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,000$).

4. Değerlendirilen tüm sitokin düzeyleri (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-1 β , INF- γ , IL-4, IL-10, IL-13, IL-17 ve GM-CSF) kontrole göre hasta grubunda daha yüksek ancak sadece serum IL-6, TNF- α ve INF- γ 'nin hasta ile kontrol arasında istatistiksel fark gösterecek düzeyde saptanmıştır (sırası ile $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,05$).

5. Sitokin düzeyleri ve otoantikörler arasında ilişki varlığı açısından bakıldığında tiroglobulin antikoru pozitif olan hastalarda INF- γ yüksek ve direkt coombs pozitif olan hastalarda da IL-6 anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,031$, $p=0,004$). Diğer sitokin ve otoantikörler arasında ise bir ilişki saptanmıştır.

6. Sistem sorgulamasında artraljileri olan lenfoma hastaları ile IL-2 arasında ilişki saptanmıştır. Diğer semptomlar ile sitokinler arasında ise ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

7. Absolü lenfosit sayısı <1000 olan lenfoma hastaları ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanırken diğer sitokinlerle ilişki saptanmadı. Lenfopenisi

<1000 olan grupta IL-6 düzeyleri anlamlı derecede yüksekti (p=0,005).

8. IL-6 düzeyi yüksek olan NHL hastalarında hemoglobin, albumin düzeyi, Karnofsky performans yüzdesi düşük olup istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır. Beta 2 mikroglobulin, ESH, CRP, lenfopeni, hipogamaglobulinemi, ileri evre, yüksek IPI skoru ve kötü ECOG performans statüsü olan NHL hastalarında da IL-6 yüksekti (p<0.05).

9. TNF- α düzeyi yüksek olan NHL hastalarında, istatistiksel açıdan anlamlı derecede anemi ve yüksek IPI değeri saptanmıştır.

10. INF- γ düzeyi yüksek olan NHL hastalarında HCV pozitifliği daha sık saptanmıştır (p=0,035).

11. NHL hastalarında sitokinlerden IL-6 ve IL-17 yüksek, CRP yüksek ve otoantikorlardan lupus antikoagülan pozitifliği fazla olanlarda hipogamaglobulinemi görülmektedir (p=0,037, p=0,009, p=0,039, p=0,025).

12. TNF- α ve IL-6 düzeyleri yüksek NHL hastalarında IPI skoru anlamlı derecede yüksek saptanırken bu hastalarda relaps yüzdesi ve ex oranı istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P=0,040).

13. NHL hastalarının %50'sinde otoantikorlardan en az bir tanesi pozitif iken en sık saptanan otoantikor %27 oranı ile direkt coombs, 2. sıklıkta ise %21 ile lupus antikoagülanı idi.

14. NHL hastalarında otoimmün tiroidit %13, immün trombositopeni %2,6 ve kronik hepatit %11 oranında saptandı..

15. Lupus antikoagülanı, ACAIgG ve IgM antikorlarını içeren antifosfolipid antikorlardan en az birinin pozitifliği NHL hastalarında %26 iken pozitiflik saptanan hasta grubunda klinik olarak tromboembolik olaya yol açmamıştır.

16. TNF- α düzeyi yüksek HL hastalarında hipgamaglobulinemi daha sık görülmektedir.

17. IL-2 serum düzeyi yüksek HL hastalarında hepatit B pozitifliği ve relaps sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı dercede yüksek saptanmıştır (p=0,001, p=0,004).

18. Anemi, yüksek ESH, yüksek CRP, hipoalbuminemi, direkt coombs pozitifliği olan HL hastalarında IL-6 anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,05, p=0,038, p=0,008, p=0,017, p=0,004).

19. HL hastalarında hastaların %50'sinde otoantikordardan en az bir tanesi pozitif saptanmıştır. En sık saptanan otoantikor %36 ile lupus antikoagülanı iken ikinci sıklıkta %33 ile direkt coombs bulunmuştur.

20. HL hastalarında otoimmün tiroidit %12 ve kronik hepatit %6,3 oranında saptanmıştır.

21. HL hastalarında lupus antikoagülanı, ACAIgG ve IgM antikorlarını içeren antifosfolipid antikorlardan en az birinin pozitifliği %38 olarak saptanmış ve pozitiflik saptanan hasta grubunda hiçbir tromboembolik olay saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Harris NL, Jaffe E, Stein H. A Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*.1994;84:1361.
2. Aisenberg AC. Historical review of lymphomas. *Br J Haematol*. 2000;109:466.
3. Nicoladies C, Dimou S, Pavlidis N. Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. *The Oncologist*. 1998;3:189-197.
4. Fabre-Guillevin E, Tabrizi R, Coulon V, Monnereau A, Eghbali H, Soubeyran I, Soubeyran P. Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Concomitant evaluation of interleukin-2, soluble interleukin-2 receptor, interleukin-4, interleukin-6, interleukin-10 and correlation with outcome. *Leukemia-Lymphoma*. 2006;47(04):603-611.
5. Preti HA, Cabanillas F, Talpaz M, Tucker SL, Seymour JF, Kurzrock R. Prognostic value of serum interleukin-6 in Diffuse Large-cell Lymphoma. *Annals of Internal Medicine*. 1 August 1997, Volume 127,3:186-194.
6. Fayad L, Cabanillas F, Talpaz M, McLaughlin P, Kurzrock R. High serum interleukin-6 levels correlate with a shorter failure-free survival in indolent lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1998 Aug;30(5-6):563-71.
7. Kurzrock R, Redman J, Cabanillas F, Jones D, Rothberg J, Talpaz M. Serum Interleukin 6 Levels Are Elevated in Lymphoma Patients and Correlate with Survival in Advanced Hodgkin's Disease and with B symptoms. *Cancer Research* May 1,1993;53,2118-2122.
8. Timurağaoğlu A, Duman A, Ongüt G, Saka O, Karadoğan I. The significance of autoantibodies in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000 Dec;40(1-2):119-22.
9. Jardin F, Levesque H, Tilly H. Auto-immune manifestations in Non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Med Interne*. 2005 Jul;26(7):557-71.

10. Bairey O, Blickstein D, Monselise Y, Lahav J, Stark P. Antiphospholipid antibodies may be a new prognostic parameter in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2006;76:384-391.
11. Genvresse I, Lüftner D, Spath-Schwalbe E, Buttgereit F. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin and anti-Beta2-glycoprotein-I antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2002;68:84-90.
12. Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. Classification of Malignant Lymphoid Disorder. *Williams Hematology* seventh edition. 2006; 1315-1319.
13. Rappaport H, Winter W, Hicks E. Follicular lymphoma: A revolution of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*. 1956;9:792.
14. Rappaport H. Tumors of the Hematopoietic System, Fasc 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1966.
15. Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K. Classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet*. 1974;406.
16. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974;34:1488.
17. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vradiman JW. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2001.
18. Jennings CD, Foon KA. Recent advances in flowcytometry: Application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood*. 1997;90:2863.
19. Frizzera G, Wu CD, Inghirami G. The usefulness of immunophenotypic and genotypic studies in the diagnosis and classification of hematopoietic and lymphoid neoplasms. An update. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(suppl 1):s13.
20. Mauviex L, Macintyre EA. Practical role of molecular diagnostics in non-Hodgkin's lymphomas. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9:653.

21. Collins RD. Is clonality equivalent to malignancy: Specifically, is immunoglobulin gene rearrangement diagnostic of malignant lymphoma? *Hum Pathol.* 1997;28:757.
22. Cartwright R, Brincker H, Carli PM. The rise in incidence of lymphoma in Europe 1985- 1992. *Eur J Cancer.* 1999;35:627.
23. Devesa SS, Fears T. Non-hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res.* 1992;52 (suppl):s5432.
24. Osburn S. Do Pesticides Cause Lymphoma? Research Report. Lymphoma Foundation of America, Chevy Chase, MD, 2001.
25. Hooper WC, Holman RC, Clarke MJ, Chorba TL. Trends in non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and HIV-associated NHL deaths in the United States. *AM J Hematol.* 2001; 66:159.
26. Cutler SJ, Young JL. Third national cancer survey: Incidence data. *Natl Cancer INST Monogr.* 1975;40:1.
27. Ng CS, Chan JKC, Lo STH. Immunophenotypic analysis of Hodgkin's lymphoma in Chinese. A study of 75 cases in Hong Kong. *Pathology.* 1986;18:419.
28. Shih L-Y, Liang D-C. Non-Hodgkin's lymphoma in Asia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991;5:983.
29. Hardell L, Eriksson M. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer.* 1999;85:1353.
30. Beebe GW, Kato H, Land C. Studies of the mortality of A-bomb survivors. Mortality and radiation dose 1950-1974. *Radiat Res.* 1978;75:138.
31. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:7415.
32. Epstein MA, Achang BG, Barr YH. Virus particle sin cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;1:702.

33. Anderson M, Klein G, Ziegler J, Henle W. Association of Epstein-Barr viral genomes with American Burkitt lymphoma. *Nature*. 1976;260:357.
34. Potter M, Mushinski JF. Oncogenes in B neoplasia. *Cancer Invest*. 1984;2:285.
35. Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. Important Adv Oncol. 1996.s111.
36. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma: A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer*. 1997;79:3.
37. Stolte M, Bayerdorffer E, Moorgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2002;50(suppl 3):III 19-24.
38. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Arranz R, Blas C, Pinilla I, Khorrami S. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J of Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:135-138.
39. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;125:1723-1732.
40. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive therapy. *Am J Med*. 1985;78(suppl 1A):44.
41. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med*. 1990;23:1767.
42. Swinen IJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1990;323:1723.
43. Cuttner J, Spiera H, Troy K, Wallenstein S. Autoimmune Disease Is a Risk Factor for the Development of Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Rheumatol*. 2005;32:1884-7.
44. Ong ST, Le Beau MM. Chromosomal abnormalities and molecular genetics of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 1998;25:447.

45. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: Regulators of cell death. *Blood*. 1992;80:879.
46. Neri A, Barriga F, Knowles DM, Magrath IT, Dalla-Favera R. Different regions of the immunoglobulin heavy-chain locus are involved in chromosomal translocations in distinct pathogenetic forms of Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:2748.
47. Filippa DA, Ladanyi M, Wollner N, Starus DJ, O'Brien JP, Portlock C, Gangi M, Sun M. CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: Clinical, immunophenotypic, histologic and genetic characteristics and differences with Hodgkin's disease. *Blood*. 1996;87:2905.
48. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL. Fusion of kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263:1281.
49. Lopategui JR, Sun L-H, Chan JKC, Gaffey MJ, Frierson HF Jr, Glackin C, Weiss LM. Low frequency association of the t(2;5)(p23;q35) chromosomal translocation with CD30+ lymphomas from American and Asian patients. *Am J Pathol*. 1995;146:323.
50. Sanada I, Tanaka R, Kumagai E, Tsuda H, Nishimura H, Yamaguchi K, Kawano F, Fujiwara H, Takatsuki K. Chromosomal aberrations in adult T-cell leukemia: Relationship to the clinical severity. *Blood*. 1985;65:649.
51. Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R. *Modern Hematology, Biology and Clinical Management*. Second Edition. 2007:s241.
52. Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R. *Modern Hematology, Biology and Clinical Management*. Second Edition. 2007:s242.
53. Armitage J. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer J Clin*. 2005;55:368-376.
54. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med*. 1993;329:987-994.

55. Oken M.M, Creech R.H, Tormey D.C, Horton J, Davis T.E, McFadden E.T, Carbone P.P. Toxicity and Response Criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.
56. Ansell SM, Habermann TM, Kurtin PJ, Witzig TE, Chen MG, Li CY, Inwards DJ, Cogan JP. Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.*1997;15:2296-2301.
57. Hermans J, Krol ADG, Van Groningen K, Kluin MP, Krmaer MH. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood.* 1995;86:1460-146.
58. Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, Terol MJ, Campo E, Rozman C. Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low grade lymphoma. *J Clin Oncol.* 1994;12:1343-1348.
59. Armitage J, Weisenburger D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol.* 1998;16:2780.
60. Aviles AN, Neri N, Huerta-Guzman J. Large bowel lymphoma: An analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. *J Surg Oncol.* 2002;80:111.
61. Pafyani SH, Hoppe RT, Burke JS, Sneed P, Dawley D, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Extralymphatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1983;1:682.
62. Tomita N, Kodama F, Motomura S, Khoarazawa H, Fujita H, Harano H, Kanamori H, Ishiqatsubo Y. Prognostic Factors in Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated by Risk-adopted Therapy. *Int Med.* 2005;45:247-252.
63. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: Non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1240.
64. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;89:3909.

65. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *J Clin Oncol.* 1999;17:3835.
66. Harris NL, Issacson PG. What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma at extranodal sites?. *Am J Clin Pathol.* 1999;111:s126.
67. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. *Gastroenterology.* 1994;108:610.
68. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res.* 1992;52(suppl):5432s.
69. Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noordijk EM, Schuuring E, Kramer MH, Van Deijk WA, Rahder JB, Kluin PM, Van Krieken JH. Mantle-cell lymphoma: A population-based clinical study. *J Clin Oncol.* 1996;14:1269.
70. Aratoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD. Mantle cell lymphoma: A clinicopathologic study of 80 cases. *Blood.* 1997;89:2067.
71. Segal GH, Masih AS, Fox AC, Jorgensen T, Scott M, Braylan RC. CD5-expression B-cell non-Hodgkin's lymphoma's with bcl-1 gen rearrangement have a relatively homogeneous immunophenotype and are associated with an overall poor prognosis. *Blood.* 1995;85:1570.
72. Vandeberghe E, De Wolf-Peeters C, Van den Oord J, Wlodarska I. Translocation (11;14): A cytogenetic anomaly associated with B-cell lymphomas of non-follicle center cell lineage. *J Pathol.* 1991;163:13.
73. Press OW, Grogan TM, Fisher RI. Evaluation and management of mantle cell lymphoma. *Adv Leuk Lymphoma.* 1996;6:3.
74. Wright D. What is Burkitt's lymphoma? *J Pathol.* 1997;182:125.
75. Cairo MS, Spoto R, Perkins SL, Meadows AT, Hoover-Regan ML, Anderson JR, Siegel SE, Lones MA, Tedeschi-Blok N, Kadin ME, Kjeldsberg CR, Wilson JF, Sanger W, Morris E, Krailo MD, Finlay JL Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children

- and adolescents: A review of the Children's Cancer Group Experience. *Br J Haematol.* 2003;120:660.
76. Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: Estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T-and B-cell Malignancy Study Group. *J Cancer.* 1990;45:237.
 77. Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, Tomonaga M, Araki K, Kasai M, Takatsuki K, Tara M, Mikuni C, Hotta T Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol.* 2003;77:164.
 78. Delsol G, Al Saati T, Gatter KC, Gerdes J, Schwarting R, Caveriviere P, Rigal-Huguet F, Robert A, Stein H, Mason DY. Coexpression of epithelial membrane antigen (EMA), Ki-1 and interleukin-2 receptor by anaplastik large cell lymphomas: Diagnostic value in so-called malignant histiocytosis. *Am J Pathol.* 1988;130:59.
 79. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Briere J, Haioun C, Cazals-Hatem D, Bosly A, Xerri L, Tilly H, Berger F, Bouhabdallah R, Diebold J. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomas de l'Adulte (GELA). *Blood.* 1998;92:76.
 80. Tilly H, Gaulard P, Lepage E, Dumontet C, Diebold J, Plantier I, Berger F, Symann M, Petrella T, Lederlin P, Briere J. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: Clinical presentation, immunophenotype and outcome. *Blood.* 1997;90:2727.
 81. Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R. *Modern Hematology, Biology and Clinical Management.* Second Edition. 2007:s246-247.
 82. Hodgkin T. On some morbid appearances of absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans.* 1832;17:68-114.
 83. Wilks S. Case of peculiar enlargement the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin Disease) with remarks. *Guy's Hospital Rep.* 1865;11:56-67.
 84. Skinnider B, Kapp U, Mak T. The role of interleukin 13 in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:1203-1210.

85. Provencio M, Espana P, Millan I, Yebra M, Sanchez AC. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:1133-1139.
86. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Cancer J Clin*. 1999;49:8.
87. MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1966;26:1189.
88. Stewart SL, King JB, Thompson TD, Friedman C, Wingo PA. Cancer mortality surveillance United States 1990-2000. *MMWR Surveill Summ*. 2004;53:1.
89. Westergaard T, Melbye M, Pederson JB, Frish M, Olsen JH, Andersen PK. Birth order, sibship size and risk of Hodgkin's disease in children and young adults: A population-based study of 31 million person-years. *Int J Cancer*. 1997;72:977.
90. Munoz N, Davidson RLJ, Witthoff B. Infectious mononucleosis and Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1978;22:10.
91. Kvale G, Hoiby EA, Pederson E. Hodgkin's disease in patients with previous infectious mononucleosis. *Int J Cancer*. 1979;23:593.
92. Jarrett RF. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(suppl 3):s27.
93. Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, Hansmann ML. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangement and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:10962.
94. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, Taylor CR, Hamilton AS, Deapen DM, Rappaport EB. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young adult form of the disease. *N Engl J Med*. 1995;332:413.
95. Ferraris AM, Racchi O, Rapezzi D, Gaetani GF, Boffetta P. Familial Hodgkin's disease: A disease of young adulthood? *Ann Hematol*. 1997;74:131.

96. Oza AM, Tonks S, Lim J, Fleetwood MA, Lister TA, Bodmer JG. A clinical and epidemiological study of human leukocyte antigen-DPB alleles in Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1994;54:5101.
97. Tonks S, Oza AM, Lister TA, Bodmer JG. Association of HLA-DPB with Hodgkin's disease. *Lancet.* 1992;340:968.
98. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM. HLA-DR, HA-DQ and TAP genes in familial Hodgkin disease. *Blood.* 2002;99:690
99. Pel PK. Zur symptomatologie der sogenannten pseudoleukamie: II.Pseudoleukamie oder chronisches Ruckfallsfieber? *Berlin Klin Wochenschr.* 1887;24:844.
100. Ebstein WV. Das chronische Ruckfallsfieber, eine neu infectionskrankheit. *Berlin Klin Wochenschr.* 1887;24:565.
101. Bjerrum OW, Hansen OE. Progressive multifocal leucoencephalopathy in Hodgkin's disease. *Scand J Haematol.* 1985;34:442.
102. Filly R, Bland N, Castellino RA. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Radiology.* 1976;120:1277.
103. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, Paulus P, Fassotte MF, Fillet G, Rigo P. Whole body 18F-FDG-PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Comm.* 1999;20:13.
104. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M, Elsner K, Frickhofen N, Reske SN, Bergmann L. Whole body 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998;9:1117.
105. MacLennan KA, Hudson BV, Jelliffe AM, Haybittle JL, Hudson GV. The pretreatment peripheral blood lymphocyte count in 1,100 patients with Hodgkin's disease: The prognostic significance and the relationship to the presence of systemic symptoms. *Clin Oncol.* 1981;7:333.

106. MacLennan KA, Vaughan Hudson B, Easterling MJ, Jelliffe AM, Vaughan Hudson G, Haybittle JL. The presentation haemoglobin level in 1.103 patients with Hodgkin's disease. *Clin Radiol*. 1983;34:491.
107. Tubiana M, Henry-Amar M, Van der Werf-Manning B, Henry J, Abbaticci J, Burgers M, Hayat M, Somers R, Laugier A, Carde P. A multivariate analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:23-30.
108. Friedenbergr WR, Gatlin PF, Mazza JJ. Prognostic value of serum lactic dehydrogenase level in Hodgkin's disease. *J Lab Clin Med*. 1984;103:489.
109. Aisenberg AC, Kaplan MM, Rieder SV. Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's disease. *Cancer*. 1970;26:318.
110. Dimopoulos MA, Cabanillas F, Lee JJ, Swan F, Fuller L, Allen PK, Hagemester FB. Prognostic role of serum beta2-microglobulin in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1993;11:1108.
111. Nadali G, Vinante F, Ambrosetti A, Todeschini G, Veneri D, Zanotti R, Meneghini V, Ricetti MM, Benedetti F, Vassanelli A. Serum levels of soluble CD30 are elevated in the majority of untreated patients with Hodgkin's disease and correlate with clinical features and prognosis. *J Clin Oncol*. 1994;12:793.
112. Kurzrock R, Redman J, Cabanillas F, Jones D, Rothberg J, Talpaz M. Serum interleukin 6 levels are elevated in lymphoma patients and correlate with survival in advanced Hodgkin's disease and with B symptoms. *Cancer Res*. 1993;53:2118.
113. Pizzolo G, Chilosi M, Vinante F, Dazzi F, Lestani M, Perona G, Benedetti F, Todeschini G, Vincenzi C, Trentin L. Soluble interleukin-2 receptors in the serum of patients with Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. 1987;55:427.
114. Sarris AH, Kliche KO, Pethambaram P, Preti A, Tucker S, Jackow C, Messina O, Pugh W, Hagemester FB, McLaughlin P, Rodriguez MA, Romaguera J, Fritsche H, Witzig T, Duvic M, Andreeff M, Cabanillas F. Interleukin-10 levels are often elevated in serum of adults with Hodgkin's disease and are associated with inferior failure-free survival. *Ann Oncol*. 1999;10:433.

115. Sternberg C. Uber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukamie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. *Z Heilkd.* 1898;19:21.
116. Reed D. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep.* 1902;10:133.
117. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer.* 1966;19:317.
118. Stein H, Delsol G, Pileri SA. Hodgkin lymphoma, in World Health Organization (WHO) Classification of Tumours-Pathology&Genetics-Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, edited by ESHN Jaffe, H Stein, J Vardiman, p237. IARC (International Agency for Research on Cancer), Lyon, 2001.
119. Carbone P, Kaplan H, Musshoff K. Report of the committee on the Hodgkin's disease staging. *Cancer Res.* 1971;31:1860.
120. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M.. Report of committee convened to discuss to evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630.
121. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, Somers R, Sizoo W, Van der Schueren E. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer.* 1984;54:885-894.
122. Haybittle JL, Hayhoe FG, Easterling MJ, Jelliffe AM, Bennett MH, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, MacLennan KA. Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet.* 1985;27:967-72.
123. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Van der Schueren E, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Thomas J. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials:1964-1987. *J Clin Oncol.* 1989;73(1):47-56.

124. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1506-1514.
125. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, Rudolph C, Diehl V, Engert A. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol.* 2002;20:221.
126. Crnkovich MJ, Leopold K, Hoppe RT, Mauch PM. Stage I to IIB Hodgkin's disease: the combined experience at Stanford University and the Joint Center for Radiation Therapy. *J Clin Oncol.* 1987;5:1041-1049.
127. Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Merke DP, Caravelli J, Chapman D, Yahalom J, Clarkson BD. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J Clin Oncol.* 1990;8:1173-1186.
128. Proctor SJ, Taylor P, Donnan P, Boys R, Lennard A, Prescott RJ. A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis. Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) Therapy Working Party. *Eur J Cancer.* 1991;27:624-629.
129. Chan WC. Cellular origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: Immunophenotypic and molecular studies. *Semin Hematol.* 1999;36:242.
130. Von Wasielewski R, Werner M, Fischer R, Hansmann ML, Hübner K, Hasenclever D, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Georgii A. Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin Study Group. *Am J Pathol.* 1997;150:793.
131. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K. European Task force: Histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood.* 2000;98:1889.

132. MacLennan KA, Bennett MH, Tu A, Hudson BV, Easterling MJ, Hudson GV, Jelliffe AM. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. *Cancer*. 1989;64:1686.
133. Ferry JA, Linggood RM, Convery KM, Efird JT, Eliseo R, Harris NL. Hodgkin disease, nodular sclerosis type. Implications of histologic subclassification. *Cancer*. 1993;71:457.
134. Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. Classification of Malignant Lymphoid Disorder. Williams Hematology seventh edition. 2006;1466-1467.
135. Kant JA, Hubbard SM, Longo DL, Simon RM, DeVita VT Jr, Jaffe ES. The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1986;4:284.
136. Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES, DeVita VT Jr. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1986;4:1295
137. Santoro A, Bonfante V, Bonadonna G. Salvage chemotherapy with ABVD in MOPP-resistant Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1982;96:139.
138. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2386.
139. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:630.
140. Stiff PJ, Unger JM, Forman SJ, McCall AR, LeBlanc M, Nademanee AP, Bolwell BJ, Fisher RI. The value of augmented preparative regimens combined with an autologous bone marrow transplant for the management of relapsed of refractory Hodgkin's disease: A Southwest Oncology Group phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:529.

141. Schmitz N, Sureda A, Robinson S. Alloegenic transplantation of hematopoietic stem cells after nonmyeloablative conditioning for Hodgkin's disease: Indications and results. *Semin Oncol.* 2004;31:27.
142. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, Driessen C, Rudiger T, Muller-Hermelink K, Diehl V, Engert A. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: Results of a phase 2 trial of the GHSG. *Blood.* 2003;101:420.
143. Ansell S, Byrd J, Horwitz SM. Phase I/II study of a fully human anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's disease (HD) and anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *Blood.* 2003;102:632.
144. Pedersen LM, Klausen TW, Davidsen UH, Johnsen HE. Early changes in serum IL-6 and VEGF levels predict clinical outcome following first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2005;84:510-516.
145. Skinnider B, Mak T. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2002;99:4283-4297.
146. Aydin F, Yilmaz M, Ozdemir F, Kavgaci H, Yavuz MN, Yavuz AA. Correlation of serum IL-2, IL-6 and IL-10 With International Prognostic Index in Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am J Clin Oncol.* 2002;25(6):570-572.
147. Grimm E. Cytokines: Biology and Applications in Cancer Medicine. *Cancer Medicine Book.* 2000.825-860.
148. Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *FASEB J.* 1988;2:108-115.
149. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood.* 1991;77:1627-1652.
150. March CJ, Mosley B, Larsen A, Cerretti DP, Braedt G, Price V, Gillis S, Henney CS, Kronheim SR, Grabstein K. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature.* 1985;315:641-647.

151. Braunschweiger PG, Johnson CS, Kumar N, Ord V, Furmanski P. Antitumor effects of recombinant human interleukin-1 alpha on -RIF-1 nad Panc02 solid tumors. *Cancer Res.* 1988;48:6011-6016.
152. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin 1 in disease. *Blood.* 1996;6:2095-2147.
153. Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RG. Selective invitro growth of T-lymphocytes from normal bone marrows. *Science.* 1976; 193:1007-1008.
154. Paul WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell.* 1994;76:241-251.
155. Howard M, Farrar J, Hilfiker M, Johnson B, Takatsu K, Hamaoka T, Paul WE. Identification of a T-cell derived B cell growth factor distinct from interleukin-2. *J Exp Med.* 1982;155:914:921.
156. Chomarat P, Banchereau J. Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies. *Intern Rev Immunol.* 1998;17:1-52.
157. Tosato G, Pike S. Interferon B2/interleukin-6 is a costimulant for human T lymphocytes. *J Immunol.* 1988;141:1556-1562.
158. Geiger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Induction of rat acute phase proteins by interleukin-6 in vivo. *Eur J Immunol.* 1988;18:717;721
159. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increase osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science.* 1992;257:88-91.
160. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F, Wetzler M, Kurzrock R. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995;13:575-582.
161. Seymour JF, Talpaz M, Hagemeister FB, Cabanillas F, Kurzrock R. Clinical correlates elevated serum levels of interleukin-6 in patients with untreated Hodgkin's disease. *Am J Med.* 1997;102:21-28.

162. Seymour JF, Kurzrock R. Interleukin-6: biologic properties and role in lymphoproliferative disorders. In Kurzrock R, Talpaz M, editors *Cytokines: interleukins and their receptors*. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers. 1995.
163. Viera P, De Waal Malefyt R, Dang MN. Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor Cdna clones: homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:1172-1176.
164. Moore KW, Viera P, Fiorentino DF. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science*. 1990;248:1230-1234.
165. Blay JY, Burdin N, Rousset F, Lenoir G, Biron P, Philip T, Banchereau J, Favrot MC. Serum interleukin-10 in non-Hodgkin's lymphoma: a prognostic factor. *Blood*. 1993;82:2169-2174.
166. Minty A, Chalon P, Derocq JM, Dumont X, Guillemot JC, Kaghad M, Labit C, Leplatois P, Liauzun P, Miloux B. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature*. 1993;362:248-250.
167. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/T0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol*. 1999;162:1246-1251.
168. Antonyamy MA, Fanslow WC, Fu F, Li W, Qian S, Troutt AB, Thomson AW. Evidence for a role of IL-17 in alloimmunity: A novel IL-17 antagonist promotes heart graft survival. *Transplant Proc*. 1999;31:93.
169. Ranges GE, Bombara MP, Ajyer RA. Tumor necrosis factor- α as a proliferative signal for IL-2 dependent T cell line: strict species specificity of action. *J Immunol*. 1989;142:1203-1208.
170. Chan SH, Perussia B, Gupta JW, Kobayashi M, Pospíšil M, Young HA, Wolf SF, Young D, Clark SC, Trinchieri G. Induction of interferon- γ production by natural killer cell stimulatory factor: characterization of the responder cells and synergy with other inducers. *J Exper Med*. 1991;173:869-879.

171. Recht M, Borden EC, Knight E Jr. A human 15-kDA INF-induce protein induces the secretion of INF- γ . *J Immunol.* 1991;147:2617-2623.
172. Voorzanger N, Touitou R, Garcia E, Delecluse HJ, Rousset F, Joab I, Favrot MC, Blay JY. Intreleukin (IL)-10 and IL-6 produced in vivo by Non-Hodgkin's Lymphoma cells and acts as cooperative growth factors. *Cancer Res.* 1996;56:5499-5505.
173. Hodge S, Hodge G, Flower R, Han P. Surface and intracellular interleukin-2 receptor expression on various resting and activated populations involved in cell-mediated immunity in human peripheral blood. *Scan J of Immunol.* 2000;51:67-72.
174. Betay RM, Rulli K, Bost KL. High levels of IL-4 and IL-10 mRNA and low levels of IL-2, IL-9 and INF-gamma mRNA in MuLV-induced lymphomas. *Virology.* 1999;29:71-9.
175. Motoi T, Uchiyama T, Uchino H, Ueda R, Araki K. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia/lymphoma virus type-I seropositive healthy carriers. *Jpn J Cancer Res.* 1988;79:593-599.
176. Niitsi N, Iijima K, Chizuka A. A high serum-soluble interleukin-2 receptor level is associated with a poor outcome of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2001;66:24-30.
177. Goto H, Tsurumi H, Takemura M, Ino-Shimomura Y, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Goto N, Okuno M, Takami T, Seishima M, Moriwaki H. Serum-soluble interleukin-2 receptor level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: in combination with International Prognostic Index. *J of Cancer Res and Clin Oncol.* 2004;432:60-9.
178. Finke J, Ternes P, Lange W, Mertlesmann R, Dölken G. Expression of interleukin 10 in B lymphocytes of different origin. *Leukemia.* 1993;7:1852.
179. Cortes JE, Talpaz M, Cabanillas F, Seymour JF, Kurzrock R. Serum levels of interleukin-10 in patients with diffuse large cell lymphoma: Lack of correlation with prognosis. *Blood.* 1995;85:2516-2520.

180. Lech-Maranda E, Bienvenu J, Michallet AS, Houot R, Robak T, Coiffier B, Salles G. Elevated IL-10 plasma levels correlate with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur Cytokine Network*. 2006;17:60-66.
181. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Ann Rv Immunol*. 1990;8:253-7.
182. Preti HA, Cabanillas F, Talpaz M, Tucker SL, Seymour JF, Kurzrock R. Prognostic value of serum interleukin-6 in diffuse large-cell lymphoma. 1997;127:186-194.
183. Ruco LP, Pomponi D, Pigott R, Stoppacciaro A, Monardo F, Uccini S, Boraschi D, Tagliabue A, Santoni A, Dejana E. Cytokine production (IL-1 α , IL-1 β and TNF- α) and endothelial cell activation (ELAM-1 and HLA-DR) in reactive lymphadenitis. Hodgkin's disease and in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol*. 1990;17:1163-1171.
184. Goto N, Tsurumi H, Takemura M, Hara T, Sawada M, Kasahara S, Kanemura N, Yamada T, Shimizu M, Takahashi T, Tomita E, Seishima M, Takami T, Moriwaki H. Serum-soluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNF-R2) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2006;77:217-225.
185. Gause A, Keymis S, Scholz R, Schobert I, Jung W, Diehl V, Pohl C, Pfreundschuh M. Increased levels of circulating cytokines in patients with untreated Hodgkin's disease. *Lymphokine Cytokine Res*. 1992;11:109-113.
186. Blay JY, Farcet JP, Lavaud A, et al. Serum concentrations of cytokines in patients with Hodgkin's disease. *Eur J Cancer*. 1994;30:321-324.
187. Mainou-Fowler T, Proctor SJ, Taylor PR. Interleukin 4 production by peripheral blood lymphocytes in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Res*. 2004;28:159-166.
188. Casasnovas RO, Mounier N, Brice P, Divine M, Morschhauser F, Gabarre J, Blay JY, Voillat L. Plasma cytokine and soluble receptor signature predicts outcome of patients with classical Hodgkin's lymphoma: a study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007;13:1732-1740.

189. Vener C, Guffanti A, Pomati M, Colombi M, Alietti A, La Targia ML, Bamonti-Catena F, Baldini L. Soluble cytokine levels correlate with the activity and clinical stage of Hodgkin's disease at diagnosis. *Leuk Lymphoma*. 2000;37:333-339.
190. Ree HJ, Crowley JP, Dinarello CA. Anti-interleukin-1 reactive cells in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1987;59:1717-1720.
191. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Arranz R. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:135-138.
192. Eischen CM, Leibson PJ. The Fas pathway in apoptosis. In: Kaufmann SH (ed) *Apoptosis. Pharmacological implications and therapeutic opportunities. Advances in Pharmacology*, vol 41. Academic Press, San Diego.1997;pp107-132.
193. Chiu BC, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2003;4:161-8.
194. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic disease and malignancy-is there an association? *Scand J Rheumatol*. 2001;30:185-8.
195. Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR, Potter JD, Sellers TA, Zheng W. Medical history risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in older women. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:314-8.
196. Baecklund E, Sundstrom C, Ekbom A, Catrina AI, Biberfeld P, Feltelius N. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B-cell lymphoma. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1543-50.
197. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM,. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1765-72.
198. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B. Refractory sprue, celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*. 2000;356:203-8.

199. Kinlen LJ, Sheil AGR, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *BMJ*.1979;2:1461-6.
200. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, Sundström C, Akerman M, Melbye M, Glimelius B, Adami HO. Autoimmune and Chronic Inflammatory Disorders and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:51-60.
201. Jardin F, Lvesque H, Tilly H. Auto-immune manifestations in Non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Med Interne*. 2005;26:557-71.
202. Timurağaoğlu A, Duman A, Ongut G, Saka O, Karadoğan I. The significance of autoantibodies in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000;40:119-22.
203. Barjas Castro ML, Locatelli MF, de Castilho LM, de Souza CA. Characterization of anti-erythrocyte autoantibodies in non-Hodgkin's lymphoma patients in Brazil. *Haematologia (Budap)*. 1998;29:139-45.
204. Gronbaek K, D'Amore F, Schmidt K. Auto-immune phenomenon in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1995;18:311-6.
205. Gergely L, Danko A, Csipo I, Varoczy L. Antibodies Against Extractable Nuclear Antigen in Non-Hodgkin Lymphoma Patients. *Scand J Immunol* .2005;61:343-6.
206. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2000;109:704-715.
207. Gomez-Pacheco L, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon-Segovia D, Serum anti- β 2-glycoprotein-I and anticardiolipin antibodies during thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Am J Med*. 1999;106:417-423.
208. Onda P, Tresoldi M, Rugarlı C. Anti-phospholipid antibody syndrome associated with peripheral T-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 1997;55:167-168.
209. Pusterla S, Previtali S, Marziali S, Cortelazzo S, Rossi A, Barbui T, Galli M. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J*. 2004;5:341-6.

210. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, Zaccari G, Papa G. Antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical significance and correlation to cytokine levels in acute myeloid leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Thromb Haemost.* 1993;70:568-572.
211. Sciarra A, Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Olivieri M, Perrotti A, Zaccari G, Amadori S, Papa G. Antiphospholipid antibodies: their prevalence, clinical significance and correlation to cytokine levels in acute myeloid leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Recenti Prog Med.* 1995;86:57-62.
212. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med.* 1995;123:615-620.
213. Silvestri F, Baccarani M. Hepatitis C-virus related lymphomas. *Br J Haematol.* 1997;99:475-480.
214. Cowgill KD, Loffredo CA, Eissa SA, Mokhtar N, Abdel-Hamid M, Fahmy A, Strickland GT. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection in Egypt. *Int J of Epidemiology.* 2004;33:1034-1039.
215. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno -Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003;125:1723-1732.
216. Ries LAG, Harkis D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ. *SEER Cancer Statistics Review., 1975-2003.* Bethesda (MD): National Cancer Institute;2006.
217. Kerzin-Storarr L, Faed MJ, MacGillivray JB, Smith PG. Incidence of familial Hodgkin 's disease. *Br J Cancer.* 1983;47:707-12.
218. Landgren O, Bjorkholm M, Montgomery SM, Hjalgrim H, Sjoberg J, Goldin LR. Personal and family history of autoimmune diabetes mellitus and susceptibility to young-adult-onset Hodgkin lymphoma. *Int Cancer.* 2006;118:449-52.
219. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellekjær L, Olsen JH, Kerstann KF, Wheeler W, Hemminki K, Linet MS, Goldin LR. Autoimmunity and Susceptibility to Hodgkin Lymphoma: A population-Based Case-Control Study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1321-1330.

220. Swissa M, Cohen Y, Shoenfeld Y. Autoantibodies in the sera of patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1992;7:117-22.
221. Jude B, Goudermand J, Dolle I, Caron C, Watel A, Tiry C. Lupus anticoagulant: a clinical study of 100 cases. *Clin Lab Med*. 1988;10:41-51.
222. Pusterla S, Previtali S, Marziali S, Cortelazzo S, Rossi A, Barbui T, Galli M. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *The Hematology Journal*. 2004;5:341-346.
223. Yenice N, Güllük F, Arıcan N, Türkmen S. HCV prevalence in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma cases. *Turk J Gastroenterol*. 2003;14:173-6.
224. Maso LD, Talamini R, Montella M. Hepatitis b and c viruses and Hodgkin lymphoma: A case-control study from northern and southern Italy. *Haematologica*. 2004;89:141-142.
225. Levine A, Stephen PT, Hale VP. Pozitif Coombs Test in Hodgkin's Disease: Significance and Implications. 1980;55:607-611.
226. Paunovic V, Carroll HP, Vandebroek K, Gadina M. Crossed signals: the role of interleukin (IL)-12, -17, -23 ve -27 in autoimmunity. *Rheumatology (Oxford)*. 2008.
227. Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65 Suppl 1:S4-10.
228. Shoda K, Fujio K, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis and interleukin-32. *Nihon Rinso Meneki Gakkai Kaishi*. 2007;30:398-403.
229. Kontzias A, Efthimiou P. Adult-Onset Still's Disease: Pathogenesis Clinical Manifestations and Therapeutic Advances. *Drugs*. 200;68:319-337.
230. Chen DY, Hsieh TY, Hsieh CW, Lin FJ, Lan JL. Increased apoptosis of peripheral blood lymphocytes and its association with interleukin-18 in patients with active untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2007;15:1530-8.
231. Manoussakis MN, Boiu S, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou EK, Kavantzias N, Ziakas P, Patsouris E, Moutsopoulos HM. Rates of infiltration by macrophages and dendritic

- cells and expression of interleukin-18 and interleukin-12 in the chronic inflammatory lesions of Sjögren's syndrome: correlation with certain features of immune hyperactivity and factors associated with high risk of lymphoma development. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3977-88.
232. Rosa JS, Flores RL, Oliver SR, Pontello AM, Zaldivar FP, Galassetti PR. Sustained IL-1 alpha, IL-4 and IL-6 elevations following correction of hyperglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2008;9:9-16.
233. Zorena K, Mysliwska J, Mysliwiec M, Balcerska A, Lipowski P, Raczynska K. Interleukin-12, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha in the process of neoangiogenesis of diabetic retinopathy in children. *Klin Oczna.* 2007;109:155-9.
234. Yapıcı Z, Tüzün E, Altunayoğlu V, Erdoğan A, Eraksoy M. High interleukin-10 production is associated with anti-acetylcholine receptor antibody production and treatment response in juvenile myasthenia gravis. *Int J Neurosci.* 2007;117:1505-12.
235. Fang Y, Yu S, Braley-Mullen H. Contrasting roles of IFN-gamma in murine models of autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2007;10:989-94.
236. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere C, Haioun P, Offner F, Recher C, Stamatoullas A, Morschauser F, Macro M, Thieblemont C, Sonet A, Fabiani B, Reyes F. Prognostic factors in patients with aggressive Non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission. *J Clin Oncol* 2004;22:2826-2834.
237. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illes A. Malignant lymphoma-associated autoimmune disease-a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* 2002;22:233-237.
238. Sciarra A, Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Olivieri M, Perroti A, Zaccari G, Amadori S, Papa G. Antiphospholipid antibodies: their prevalence, clinical significance and correlation with cytokine levels in acute myeloid leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Recenti Prog Med.* 1995;86:57-62.