

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA, TÜMÖR DOKUSUNDA
VİTAMİN D3 RESEPTÖR EKSPRESYONU VE VİTAMİN D3
RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN KLİNİK ÖZELLİKLER VE
PROGNOSTİK GÖSTERGELERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Lale SAKA BARAZ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Mine MİSKİOĞLU

Manisa, 2016



ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinin en önemli kademesi olan ve meslek hayatımın bundan sonraki kısmını yönlendirecek uzmanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleki eğitimin burada sonlanmayıp, aslında yeni başladığının farkında olarak;

Tez çalışmamda planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam Yrd.Doç.Dr. Mine MİSKİOĞLU' na

Tez çalışmamın verilerininin oluşturulması ve yorumlanmasına büyük içtenlikte yardım eden sayın hocam Doç.Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT' a. Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde büyük emekleri olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, kendilerini daima örnek alacağım tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince eğitime destek veren, her zaman sabır ve hoşgörülerini hissettiğim tüm yan dal asistanı abilerim ve ablalarım,

Bu süreçteki iyi kötü her anımı paylaştığım, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Klinik hemşire ve personellerimize,

Hayatı büyük bir keyifle, omuz omuza birlikte göğüslediğim tüm dostlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili aileme,

Yürekten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Lale SAKA BARAZ

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Hodgkin Lenfoma	2
2.1.1 Epidemiyoloji, Etyoloji	2
2.1.1.1 Çevre ve sosyoekonomik durum	3
2.1.1.2 İmmünsüpresyon	4
2.1.1.3 Ailesel Faktörler	4
2.1.1.4 Epstein-Barr Virüs (EBV)	5
2.1.1.5 Otoimmün hastalıklar.....	6
2.1.2 Reed-Sternberg Hücreleri ve Malign Transformasyon	6
2.1.3 Sınıflama.....	8
2.1.4 Klinik Özellikler	11
2.1.5 Tanı ve Evreleme	12
2.1.6 Prognoz	13
2.1.7 Hodgkin Lenfoma' da Tedavi	15
2.2 D vitamini	18
2.2.1 D vitamini Sentez ve Metabolizması.....	19
2.2.2 D vitamini Reseptörü.....	21
2.2.3 D vitamini ve Kanseri ilişkisi	21
2.2.4 D vitamini ve Hodgkin lenfoma ilişkisi.....	23
III. GEREÇ VE YÖNTEM	25
IV. BULGULAR	27
V. TARTIŞMA	46
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	54
VII. ÖZET	56
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	57
IX. KAYNAKLAR.....	58

I. GİRİŞ

D vitamini ve kanser ilişkisi, patogeneze, insidans ve mortalite üzerine etki gibi çeşitli yönleriyle uzun zamandır araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Yakın zamandaki çalışmaların çoğunun serum D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu, bazı araştırmalarda bölgesel ve/veya bireysel olarak güneşe maruziyet ile D vitamin ve kanser arasındaki ilişkilerin de irdelendiği dikkat çekmekte, ancak oldukça farklı sonuçlar bulunduğu görülmektedir. Bununla birlikte, literatürde Hodgkin lenfoma ve D vitamin ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma olup bunlar da daha çok, farklı kanser gruplarını içeren araştırmalar şeklindedir. Yine, çeşitli dokulara ait normal hücrelerde ve tümör hücrelerinde vitamin D reseptör ekspresyonunu araştıran çalışmalar içinde, lenfomada vitamin D reseptör ekspresyonuna ilişkin verilerin sınırlı olduğu görülmektedir. Hodgkin lenfoma tümör dokusunda vitamin D reseptör düzeyini araştıran tek bir çalışmada Hodgkin lenfoma vitamin D reseptör ekspresyonunun non-Hodgkin lenfomaya göre belirgin fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak bu reseptör artışının, hastalığın klinik ve prognostik özellikleriyle ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Hodgkin lenfoma tanılı hastalarımızın tümör dokusunda vitamin D reseptör düzeyinin incelenmesi ve vitamin D reseptör ekspresyonunun hastalığın klinik özellikleri ve prognostik göstergeler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL) hematolojik malignitelerin en büyük grubunu oluşturan lenfomanın en sık türlerinden biridir. Büyük çoğunluğu B hücre kökenli olmakla birlikte, lenfoma heterojen bir hastalık grubu olup HL ve non-Hodgkin Lenfomalar (NHL) patolojik, fenotipik ve klinik özellikleri ve tedaviye cevaplarındaki farklılıklar nedeni ile farklı hastalıklar olarak değerlendirilmektedir. HL, reaktif bir hücre zemininde tanısal Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinden oluşan hematopoetik neoplazm olarak tanımlanmıştır (1, 2).

Hodgkin lenfoma, 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından 7 hastalık otopsi serisinde ilk olarak tanımlanmıştır. Dev hücrelerin hastalığın tanısının konulabilmesi için gerekli olduğu 1898 yılında Carl Sternberg ve 1902 yılında Dorothy Reed tarafından belirtilmiştir. Günümüzde bu dev hücreler Reed-Sternberg (RS) hücreleri olarak bilinmektedir (2).

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişme ile HL tanılı hastaların %80' inden fazlasında tam kür mümkün olabilmektedir (3).

2.1.1 Epidemiyoloji, Etiyoloji

HL, dünyada tüm lenfoma olgularının %10' unu ve tüm kanser olgularının %0,6' sını oluşturmaktadır (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, tüm lenfomalı hastaların %23' ünü HL'nın oluşturduğu, bunların da %38' inin kadın, %62' sinin erkek olduğu saptanmıştır (5).

HL bimodal bir yaş dağılım eğrisi göstermektedir. En sık görüldüğü yaşlar 15-30 ve 55 yaş üzeridir (6). Avrupa ve Amerika'da klasik HL hastalarının alt tiplere göre dağılım yüzdeleri; nodüler sklerozan HL %70, mikst sellüler HL (MSHL) %20-25, lenfositten zengin HL %5, lenfositten fakir HL <%1 şeklindedir. Nodüler Sklerozan (NS) tip dışındaki alt tiplerde,

erkeklerde daha sık görülmektedir. NS tip genç kadınlarda daha sık görülür (2). Etiyolojide çeşitli faktörler rol oynamaktadır;

2.1.1.1 Çevre ve sosyoekonomik durum

HL' nin çocuk ve genç erişkin dönemde görülme sıklığının sosyoekonomik durumun kötüleşmesi ve ailede yaşayan birey sayısının artması ile doğru orantılı olarak arttığı görülmüştür (7). NSHL için spesifik olarak, genç erişkinlerde, özellikle yüksek eğitim düzeyi ve sosyoekonomik duruma sahip bireylerde görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (8, 9). MSHL alt tipinde ise bu ilişki sosyoekonomik durumla ters orantılıdır (10). Ekonomik avantajlı toplumlardaki düşük sosyoekonomik gruplar arasında, HL vakalarının ağırlıklı olarak MSHL ve lenfositten fakir HL alt tiplerinin olduğu görülmüştür ve bu grupta Epstein-Barr virüsü (EBV) daha sık pozitif olduğu saptanmıştır (11).

HL riski ile sosyoekonomik statü arasındaki bağlantının çoğunlukla çevresel ve enfeksiyöz etiyolojik ajanlara geç yaşta maruziyet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (12, 13). Bu ilişkinin spesifik bir nedeni henüz belirlenememiş olsa da bazı faktörler üzerinde durulmaktadır. EBV' ye bağlı enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan bireylerde HL daha sık olduğu izlenmiştir (14). Suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, boğmacayı içeren çocukluk çağı enfeksiyonlarında HL sıklığı ile ters bir orantı vardır (15). Sitomegalovirüs, insan herpesvirüsleri 6, 7 ve 8, polioma virüsü olan JC virüsü, adenovirüs tip 5 ve 12, insan T hücreli lenfotropik virüsü 1 ve 2 ve insan retrovirüs 5' in HL tümör hücrelerinde var olduğu kanıtlanamamıştır (14). Emzirmenin koruyucu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir ancak bu etkinin anneden geçen antikorlara bağlı olup olmadığı bilinmemektedir (16). Vaka-kontrol çalışmalarında aspirinin HL da koruyucu rol oynayabileceği ve sigara kullanımı ile HL riskinin artabileceği gösterilmiştir (17, 18).

2.1.1.2 İmmünsüpresyon

HL insidansı, solid organ veya hemopoetik hücre transplantasyonu, immünsüpresif tedavi ve HIV enfeksiyonunda artmıştır (19). Çeşitli çalışmalarda HIV pozitif bireylerde HL riski 5-25 kat arttığı görülmüştür (20). Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde HL' ya yakalanma riski NHL' ye göre daha çarpıcıdır ve gelişme zamanlamaları da farklıdır. HL transplantasyondan 4 yıl ve daha sonra gelişmesine karşın NHL en sık nakil sonrası 1 yıl içinde görülür. HL CD4 sayısı normal ve belirgin immünsüpresyon olmadığında bile görülebilirken, NHL belirgin immünsüpresyon ile ilişkilendirilmiştir. HIV enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan HL vakalarının çoğunluğu EBV pozitifdir ve çoğunluğu normalde nadir görülen lenfositten fakir HL alt tipidir (19, 21).

2.1.1.3 Ailesel Faktörler

HL' da genetik yatkınlık etiyolojide oldukça önemlidir. HL' nın monozygotik ikizlerde ve aynı cinsiyetteki kardeşlerde görülme sıklığının artmış olması genetik yatkınlığı düşündürmektedir (22). HL görülme riski muhtemelen genetik yatkınlık ve aile üyelerinin ortak çevresel maruziyeti nedeni ile HL hasta yakınlarında daha fazladır. Birinci dereceden yakın akrabaları HL tanısı alan bireylerde, hastalığın gelişme riski 3 kattan 5 kata kadar artmaktadır. Genç erişkinlerde bu oran daha yüksek olup yaş artışı ile birlikte risk azalmaktadır (23, 24). Tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı 50 kat ile 100 kat arasında artmış bulunmuştur (23, 25).

Yahudi toplumunda HL sıklığının diğer toplumlardan daha yüksek olması genetik faktörlerin etiyolojide etkili olmasının kanıtlarından biri olarak görülmektedir (26).

Özellikle HLA-A1 olmak üzere daha az ölçüde de HLA-B5, HLA-B8 ve HLA-B18 ile HL riski arasında tutarlı bir ilişki olduğu ve bu bireylerde HL sıklığının 1.3-1.7 kat arttığı gösterilmiştir (27, 28). EBV pozitif hastalarda ise HLA A02 varlığı azalmış risk, HLA A01 varlığı ise artmış

risk ile ilişkili bulunmuştur (29). Bu bulgular, Hodgkin lenfoma etyolojisinde çevresel patojenlere yanı sıra genetik faktörlerin yeri olduğu görüşünü desteklemektedir.

2.1.1.4 Epstein-Barr Virüs (EBV)

EBV' nin HL ile olan ilişkisi uzun senelerdir bilinmesine rağmen bu virüsün HL patogenezindeki rolü yakın zamana kadar aydınlatılamamıştır (2). EBV' ye bağılı enfeksiyöz mononükleoz hastalığı geçiren genç erişkinlerde HL riskinin artmış olduğu saptanmıştır. EBV antijenleri olan early antijen ve viral kapsid antijenlerine karşı gelişen antikorların HL hastaları serumlarında kontrol grubuna göre yüksek titrede olduğu gösterilmiştir. EBV early antijene karşı gelişen antikor aktif enfeksiyonun varlığını desteklemektedir. Bu hastalarda ayrıca Epstein-Barr nükleer antijen kompleksi (EBNA) de daha yüksek bulunmuştur (30).

HL' da HRS hücreleri içinde in situ hibridizasyon çalışmaları ile EBV' nin gösterilmesi bu ilişkinin direk kanıtı olarak kabul edilmiştir (2). EBV pozitif HL' de HRS hücrelerinin tamamına yakınında EBV saptanmıştır. EBV' nin pre-apoptotik germinal merkezdeki B hücrelerini normal B hücrelerine gelen yaşam sinyallerinden bağımsız hale getirip, onları apoptozisten kurtardığı gösterilmiştir (31). EBV pozitif HL' de, latent membran proteinleri (LMP) 1 ve 2 eksprese edilmektedir. LMP 1' in CD 40 reseptörüne, LMP 2' nin BCR' ye benzer davranarak HRS hücrelerine yaşam sinyali sağladığı gösterilmiştir (32, 33). LMP 1 üretimi, klasik HL hastalarının yaklaşık %40' ında izlenmiştir. Virüs genç hastalarda daha yaygın olmakla birlikte HIV enfekte hastaların neredeyse tamamında saptanmıştır (2).

Gelişmekte olan ülkelerdeki HL' lı çocuklarda, EBV pozitifliği 6 kat daha fazla izlenirken erken yaşta enfeksiyon ajanı ile karşılaşmanın risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (34). Asya ve orta Amerika' da, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri' ne oranla EBV ile ilişkili HL daha fazla saptanmıştır (35).

2.1.1.5 Otoimmün hastalıklar

Otoimmün hastalıklar, vücudun kendi hücre ve dokularına karşı gelişen immün reaksiyonlar sonucu hedef dokularda hasar oluşması ile karakterizedir. Bazı çalışmalarda, HL riskinin Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid artrit, sarkoidoz ve idiopatik trombositopenik purpura gibi otoimmün hastalıklarda arttığı saptanmıştır (36). İnflamatuvar barsak hastalığı vakalarında HL riskinin sağlıklı kişilere göre 8.6 kat arttığı saptanmıştır (37). Diyabet hastalarında HL riski azaldığı, obezitenin ise HL riskini arttırabileceği gösterilmiştir (38, 39).

2.1.2 Reed-Sternberg Hücreleri ve Malign Transformasyon

HL dokusu, değişik oranda lenfosit, eozinofil, nötrofil, makrofaj (histiosit), plazma hücresi ve fibroblast içeren inflamatuvar arka plan içinde bulunan mono/multinükleer dev hücreler ile karakterizedir. Klasik HL' da bu dev hücreler Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS), Lenfositten zengin HL' da lenfositik predominant (LP) hücre olarak adlandırılır. HRS hücreleri etkilenen dokunun %0,1-1' ini temsil eder. Her bir HRS geniş, çift loblu, veziküler, her lobda bir halo ile çevrili, belirgin yuvarlak nükleolus içeren çekirdeği olan bol stoplazmalı bir hücredir. HL' deki HRS hücreleri çoğu vakada B hücrelerinin germinal merkezinde üretilir ancak bazı vakalarda T hücre orjinlilerdir. HRS hücreleri Nodüler Lenfositten zengin HL (NLPHL)' da bulunmamaktadır (40).

HRS hücreleri etkilenmiş bir lenf nodu içerisinde klonal olarak artış gösterir, klinik remisyondan sonra bile rekürrens gösterebilir. HRS hücrelerinin orjinini anlamak konusundaki ilerlemelere rağmen, başlangıçtaki malign transformasyona neden olan mekanizma konusunda bilinenler oldukça yetersizdir. EBV' nin bir grup HL vakasında malign transformasyonla ilişkili olduğu belirlenmiştir (1).

Enfekte HRS hücreleri EBV kaynaklı LMP 1 ve EBNA 1 latent genlerini eksprese eder. LMP1, primer B hücreleri, TNF reseptör

ailesinden bir transmembran reseptör molekül olan CD40' ı aslen taklit ederek, NF- κ B' nin aktivasyonunu sonlandıran bir sinyal yolu kaskadını aktive eder. NF- κ B proinflamatuvar ve antiapoptotik genlerin transkripsiyonunu başlatır. NF- κ B aktivasyonunun ortadan kaldırılması ve antiapoptotik sinyal ağının downregülasyonu sonucu HRS hücrelerinin masif spontan apoptozu ve apoptoza-rezistan fenotipin kazanılmasının malign transformasyonda ana rol oynadığını düşünülmektedir (41).

NF- κ B bir transkripsiyon faktörü olup hedef genleri aktive edebilir. HRS ve LP hücrelerinin ikisinde de NF- κ B yüksek oranda aktive olabilmektedir. Normal B hücrelerinde geçici süre ile aktive edilen NF- κ B HRS hücrelerinde hücre yüzeyinde exprese edilen tümör nekroz faktör ailesi (TNF), CD30, CD40, B hücre matürasyon antijenleri ile hem klasik hem de alternatif yollar aracılığıyla kalıcı olarak aktive olur (41).

EBV pozitif vakalarda (%50) EBV latent genlerinin ekspresyonu transkripsiyon faktör NF- κ B upregülasyonu ile hücrel transformasyonda rol oynayabilir. EBV negatif vakalardaki transformasyon sürecinin altında yatan nedenler ise hala anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalar HRS hücrelerinin apoptoz rezistan fenotipleri üzerine yoğunlaşmıştır ve elde edilen bazı veriler FAS aracılı apoptozu inhibe eden bir protein olan Flice-inhibitör protein (FLIP)' in ekspresyonunun HL' de apoptoz rezistansına katkıda bulunduğunu desteklemektedir (42).

Özellikle PCR kullanan moleküler çalışmalarda hem klasik HL' ı hem de NLPHL' ı çoğu olguda neoplastik hücrelerin B hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (43). Bu çalışmalar, neoplastik hücrelerin monoklonal immünglobulin (Ig) gen yeniden düzenlenmelerini taşıdığını göstermiştir. NLPHL' de Ig gen yeniden düzenlenmesi fonksiyonel olup Ig mRNA transkripleri çoğu LP hücresinde belirlenebilir ve somatik mutasyonlar da taşıyabilir. Klasik HL' de tek hücre PCR çalışmaları vakaların yaklaşık %95' inin germinal merkez B hücre orjinin destekleyen bölgedeki somatik mutasyonlarla monoklonal Ig gen yeniden düzenlemelerini taşıdığını göstermiştir. NLPHL vakalarının tersine Ig

transkripsiyonunda defektler mevcut olması nedeni ile Ig mRNA transkripleri çoğunlukla görülmez. Olguların %25' inde yoğun olarak bozucu mutasyon olarak adlandırılan stop kodon içeren mutasyonlar saptanmıştır (2).

2.1.3 Sınıflama

HL' nin sınıflaması son 40 yıldır göreceli olarak stabil olup Dünya Sağlık Kurumu (WHO) son güncellemeyi 2008' de yapmıştır (Tablo 1). Günümüzdeki WHO sınıflamasına göre NLPHL, klasik HL alt tiplerinden ayrı olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma' nın Histolojik (WHO) Sınıflaması

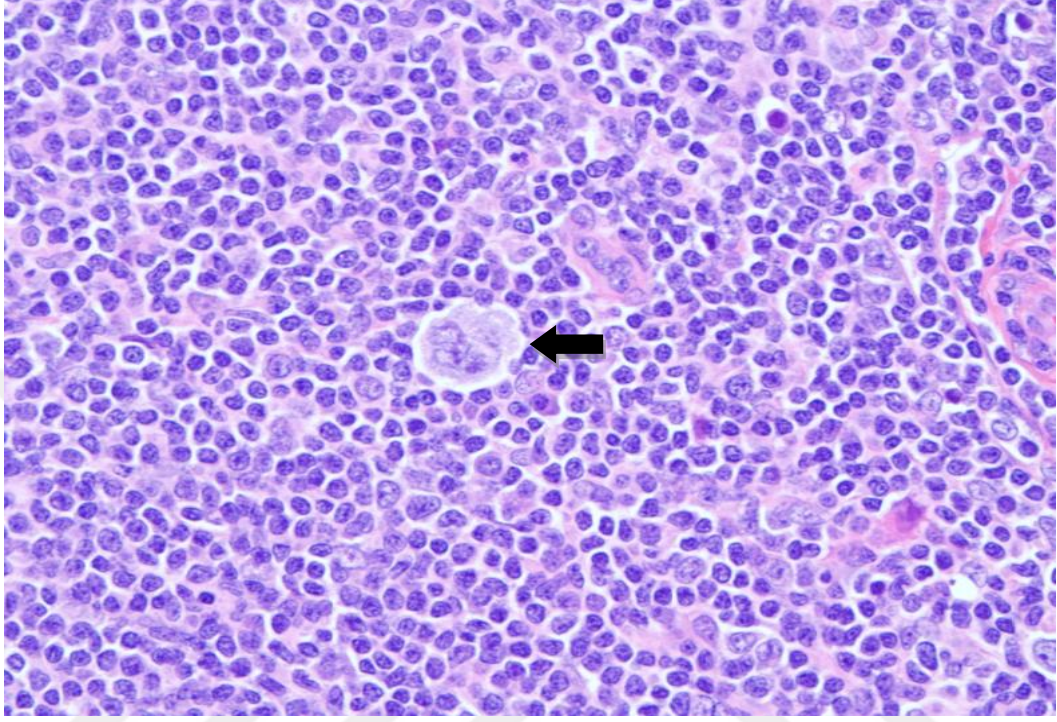
1. Nodüler lenfositten zengin HL
2. Klasik HL
a. Nodüler sklerozan HL
b. Mikst sellüler HL
c. Lenfositten zengin HL
d. Lenfositten fakir HL

Nodüler Lenfositten Zengin HL

HL hastalarının %5' ini oluşturur. Sıklıkla lokalize tutulum görülmekle birlikte en sık servikal ve aksillar lenf nodları tutulmaktadır (2, 44). Klinik sessizdir, erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülüp tüm yaşları etkilemektedir. B semptomları olan ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı <%20 görülür. Hastalığın gidişatında geç relapslar izlenebilmektedir (44). %5-6 oranda diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebilmektedir (2). NLPHL, histolojik olarak çok sayıda küçük lenfosit ve histiyositler ile karakteristik LP hücrelerinden oluşmaktadır (Resim 1). İmmünohistokimyasal olarak diğer HL' lardan ayrılır. CD15 ve CD30 için negatif olup, CD45, CD19, CD20, CD22,

CD79a, BCL-6 ve epitelyal membran antijeni (EMA) pozitifler. NLPHL' nin LP hücrelerinde EBV çok nadir olarak görülmektedir (45).

Resim 1. Nodüler lenfositten zengin Hodgkin lenfoma, LP hücresi (46)



Klasik HL

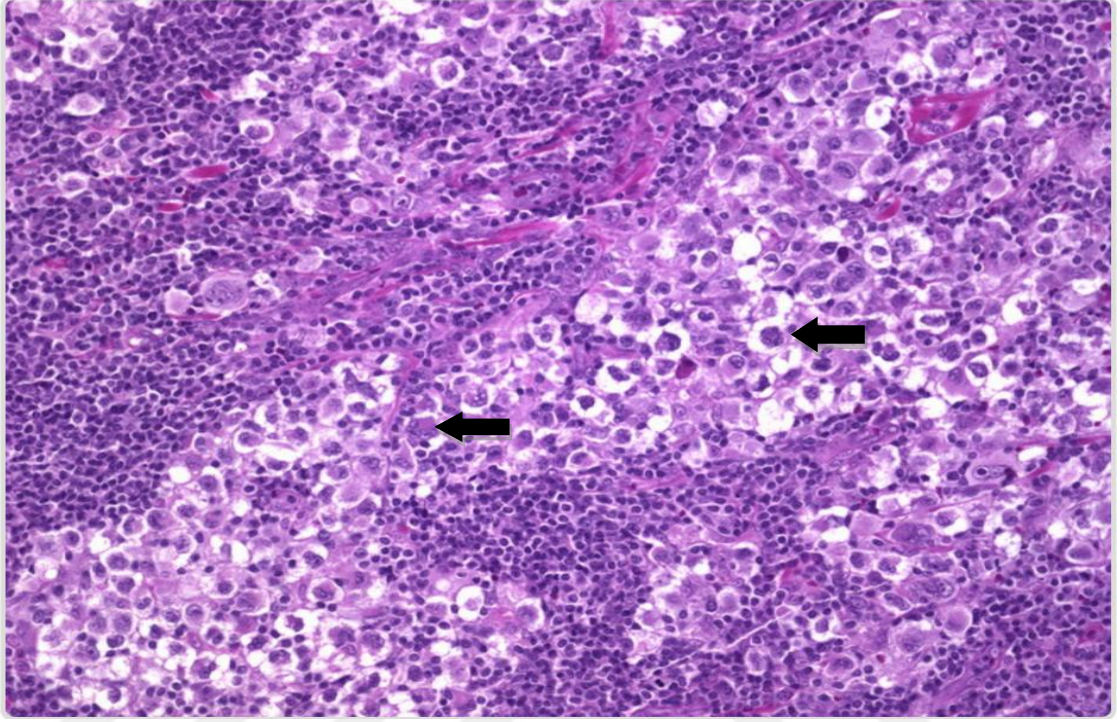
HL olgularının %95' ini oluşturur. Alt tiplerine göre görülme yaşları, tutulum bölgelerinin sıklığı, klinik gidiş değişebilmektedir. İmmünohistokimyasal olarak neoplastik hücreler CD15 ve CD 30 pozitif, CD45 ve EMA negatiftir (2). CD20, CD79a, PAX/BSAP ve MUM1/IRF4 gibi B hücre antijenleri bazı vakalarda eksprese edilir. BCL-2 %50 olguda pozitif olup kötü prognozla ilişkilidir. EBV alt tipler arasında sıklığı değişmekle birlikte yaygın olarak görülmektedir (43).

Nodüler Sklerozan HL

Klasik HL' nin en yaygın formu olup tüm HL vakalarının %50-60' ını oluşturur. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkla görülmektedir. <50 yaş hastalarda da en sık görülen alt tiptir. Özellikle mediastinal bölge başta olmak üzere

supraklaviküler ve servikal tutulum gösterir. Histolojide laküner alanlara yayılan geniş neoplastik hücreler (Laküner hücreler) tipiktir (2) (Resim 2).

Resim 2. Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma, Laküner hücreler (47)



Mikst Sellüler HL

HL' nın ikinci en sık formudur. Tüm hastaların %15-25' inde görülmektedir. >50 yaş hastalarda en sık görülen alt tip olup erkeklerde daha fazla görülmektedir. Hastaların önemli bölümü evre 3 veya 4 hastalığa ve B semptomlarına sahiptir. Histolojide çok sayıda eozinofil, plazma hücreleri, histiyosit zemininde HRS hücreleri görülmektedir (2, 48) (Resim 3).

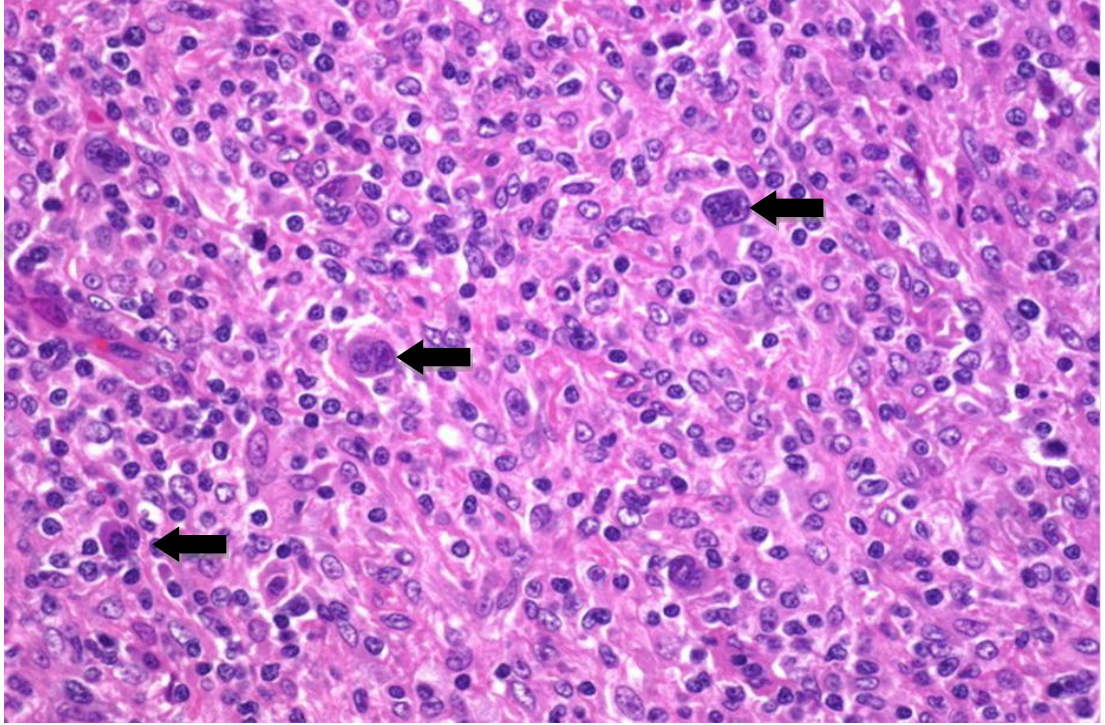
Lenfositten Zengin HL

HL olgularının <%5' ini oluşturmaktadır. Histolojik olarak NLPHL' ya benzemekle birlikte immün fenotipik olarak klasik HL özelliklerine sahiptir. CD 15 ve CD30 pozitif, CD45 negatiftirler (48).

Lenfositten Fakir HL

HL' nin en az görülen formudur (%1). Genelde ileri yaşta ortaya çıkmakla birlikte çoğu hasta ileri evrede hastalığa yakalanır. Diffüz organ tutulumunun sık görüldüğü bu hastalık en kötü prognozlu HL alt tipidir (48).

Resim 3. Mikst sellüler Hodgkin lenfoma, HRS hücreleri (47)



2.1.4 Klinik Özellikler

Hastalığa özel bir semptom olmaması ve belirtilerin ortaya çıktığı zaman diğer hastalıklar ile karışabilmesi tanı konulmasında zorluk yaratmaktadır. Hastaların yaklaşık %90' ında lenfadenopati (LAP) ilk doktora başvuru şikayeti olup en sık servikal, mediastinal ve supraklaviküler bölgelerde saptanmaktadır. İzole infradiyafragmatik LAP, tanı anında nadiren görülmektedir. Lenf nodları ağrısızdır. HL yayılım şekli genel olarak boyundan mediastene ve oradan da çölyak lenf nodları ile dalak, karaciğer, kemik iliğine doğrudur (49).

HL' de ektranodal tutulum %10-15 olup en sık kemik, kemik iliği, akciğer ve karaciğerde görülür. %13 hastada dalak, tek subdiyafragmatik hastalıktır.

Karaciğer tutulumu %2, kemik iliği tutulumu %5' tir. Karaciğer tutulumunun tanısı için karaciğer biyopsisi gereklidir. İntratorasik tutulum sıklıkla görülmekle birlikte bu tutulum çoğunlukla mediastinal LAP şeklindedir (50).

B semptomları, ateş yüksekliği, gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10' undan fazla kilo kaybı olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık %35-40' ında görülmekle birlikte kötü prognostik faktördür (2).

2.1.5 Tanı ve Evreleme

HL tanısı uygun dokudan histopatolojik olarak incelenmesi ile konulmaktadır. Eksizyonel biyopsinin immünohistokimyasal boyanması tanı ve histolojik alt grubun tayininin doğru bir şekilde yapılabilmesi için gereklidir.

HL tanısı alan hastalarda bir sonraki aşama evrelemedir. Evreleme tedavi seçimi ve prognozu belirler. Hastalarda öncelikle değerlendirmeye ayrıntılı bir sistemik fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, sedimentasyon, LDH ve albümin düzeyi ile başlanmalıdır. Doğurganlık yaşındaki kadınlardan gebelik testi istenmelidir. HIV testi istenmelidir. Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi ve kardiyak ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi yapılmalıdır. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır. Evrelendirme ve hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla boyun, toraks, üst ve alt abdomen kontrastlı tomografileri ve gerekli ise MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) istenebilir. Günümüzde Hodgkin lenfoma' da PET-BT (Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı tomografi) kullanımı giderek yaygınlaşmakta olup hastalarda evreleme, tedaviye yanıtı izleme ve tedavi sonrası reziduel hastalık araştırılmasında yararlı olduğu gösterilmiştir (51). Bazı çalışmalarda PET-BT çekimi sonrasında kemik iliği biyopsisine gerek olmadığı; iskelet sisteminde PET-BT ile saptanmış fokal tutulumun kemik iliği tutulumu için duyarlılığının %85 ve özgüllüğünün %86 olduğu ifade edilmektedir (52). PET-BT' te minimal rezidü tutulum için 2009 yılında Deauville kriterleri düzenlenmiştir (53). Bu kriterlere göre yapılan skorlama sonucu hastanın tedavisinin azaltılması ya da kuvvetlendirilmesine karar verilmektedir (54).

Tablo 2. Ann-Arbor Evreleme Sistemi Cotswald Modifikasyonu (55)

Evre I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı tutulumu
Evre II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu
III-1	Diyafragma altındaki hastalık üst abdominal bölge (splenik, çölyak veya portal lenf nodları) tutulumu
III-2	Paraaortik, iliak veya mezenterik lenf nodlarının tutulumu.
Evre IV	Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu ya da tutulumsuz, yaygın veya ilerlemiş hastalığı.
X	Akciğer grafisinde torakal çapın 1/3' ünden daha geniş mediastinal kitle ya da 10cm' den daha büyük herhangi bir lenf bezi varlığı 'bulky' hastalık olarak isimlendirilir
E	Bir lenf bezinden komşuluk yolu ile hastalığın akciğer, kemik, plevra veya cilde uzanması yani komşuluk yoluyla ektranodal yayılım görülmesi ileri evre olarak kabul edilmez
A,B	B semptomları yokluğu A, varlığı B olarak ifade edilir.
S	Dalak tutulumu

1971' de oluşturulan Ann-Arbor Evreleme sisteminin yeterli olmaması nedeniyle 1989' da Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswald modifikasyonu geliştirilmiştir (55) (Tablo 2). Ann-Arbor sınıflamasında, Waldeyer halkası, timus, dalak, apendiks ve ince bağırsağın Peyer plakları lenfatik dokular olarak kabul edilmektedir.

2.1.6 Prognoz

HL, tedavi ile yüksek oranda kür sağlanabilen bir hastalık olmasına karşın uzun dönem süren tedavilere bağlı ortaya çıkan toksisiteler büyük problem teşkil etmektedir. Tedaviye bağlı artan morbidite ve mortalite nedeniyle hastalığın nasıl bir klinik seyir göstereceğini öngörebilen ve tedavi planının yapılmasına yardımcı olabilecek prognostik faktörler tanımlanmıştır.

HL' de en önemli prognostik faktör evredir. 5 yıllık hastalıksız sağkalım Evre I ve II' de yaklaşık %90, evre III' te %80, evre IV' te %65 bulunmuştur. Prognozu belirlemek için HL hastaları 3 grupta incelenir:

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

Tablo 3. Evre I-II Hodgkin Lenfoma için prognostik skarlama sistemleri (56)

Risk Faktörü	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş		≥50	≥40	
Histoloji			MS ya da LF	
ESR ve B semptomları	A ise >50; B ise >30	A ise >50; B ise >30	>50 veya herhangi bir B semp.	>50 veya herhangi bir B semp.
Mediastinal Kitle	MMR > .33	MTR > .35	MMR > .33 veya >10 cm	MMR > .33
Nodal Alanlar	>2*	>3**	>3	>3
E lezyon	Herhangi biri			
Bulky				> 10 cm

GHSG: German Hodgkin Study Group

EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer

NCIC: National Cancer Institute, Canada

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

MTR: Mediastinal torasik oran, maksimum mediasten genişliği/ maksimum intratorasik genişlik

MMR: Mediastinal kitle oranı, maksimum tümör genişliği/ maksimum intratorasik genişlik

E lezyon: Ekstralenfatik lezyon ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

MS: Mikst Selüler HL LF: Lenfositlen Fakir HL

* GHSG, nodal alanların tanımlamasında Ann Arbor sisteminden farklı olarak infraklavikular bölge ipsilateral servikal/supraklavikular bölgeye dahil edilmiş, bilateral hilus mediastene dahil edilmiş, abdomen 2 bölgeye ayrılmış, üst (dalak hilusu, karaciğer hilusu, çölyak) ve alt.

** EORTC, nodal alanların tanımlamasında Ann Arbor sisteminden farklı olarak infraklavikular bölge ipsilateral aksiller bölgeye dahil edilmiş

Günümüzde erken evre ve ileri evre HL için çeşitli skrolama sistemleri kullanılmaktadır. Erken evre HL için GHSG, EORTC, NCIC ve NCCN gruplarınca önerilen prognostik sınıflama özellikleri Tablo 3' te gösterilmiştir (56). Hastalarda bu bulgulardan en az birinin bulunması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. İleri evre HL için, IPS (Uluslararası prognostik skrolama) skrolama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4). Bu skrolamaya göre hastada ikiden fazla puan olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir (57).

Tablo 4. İleri Evre (Evre III-IV) Hodgkin Lenfoma' da Kullanılan IPS Skrolama Sistemi

Klinik Özellik	0 Puan	1 Puan
Serum Albumin(g/dl)	≥4	<4
Hemoglobin (g/dl)	≥10.5	<10.5
Yaş	<45	≥45
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Ann-Arbor evresi	I-III	IV
Beyaz küre sayımı(10^6 /L)	<15	≥15
Lenfositopeni (10^6 /L %)	≥0.6	<0.6(<%8)

2.1.7 Hodgkin Lenfoma' da Tedavi

Klinik çalışmalarda tedavi için yapılan ortak uygulama ile HL hastaları 3 tedavi grubuna bölünmüştür: erken evre iyi prognostik grup, erken evre kötü prognostik grup, ileri evre grup. HL' da en sık kullanılan tedavi rejimleri Tablo 5' te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hodgkin Lenfoma' da Sık Kullanılan Tedavi Rejimleri

Kombinasyon-ilaç-doz ve uygulama yolu mg/m2	Günler	Siklus Süresi
ABVD Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Bleomisin-10-IV Vinblastin-6-IV Dakarbazine-375-IV	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15	28 gün
MOPP Mekloreタミン-6-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün
COPP Siklofosamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün
BEACOPP (bazal/artırılmış) Bleomisin-10-IV Etoposit-100/200-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25/35-IV Siklofosamid-650/1250-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	8 1-3 1 1 8 1-7 1-7	21 gün (GCSF ile beraber)
BEACOPP-14 Bleomisin-10-IV Etoposit-100-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Siklofosamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	8 1-3 1 1 8 1-7 1-7	14 gün (GCSF ile beraber)
STANDFORD V Mekloreタミン-6-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Vinblastin-6-IV Etoposit-60x2-IV	1.5.9. hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 3.7.11.hafta	12 hafta

Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV	2.4.6.8.10.hafta	
Bleomisin-5-IV	2.4.6.8.10.hafta	
Prednizon-40-PO	1-10.haftalar	

Vinkristin max doz: 2 mg, **GCSF:** granülosit koloni stimülan faktör, **IV:** intravenöz, **PO:** per oral

Erken Evre İyi Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfoma' da Tedavi

Erken evre iyi prognostik hastalıkta genişletilmiş alan radyoterapi (GART) yakın zamana kadar standart tedavi yaklaşımı olmuştur. Bu tedavi ile %90-98 oranında tam yanıt sağlanmakta ancak %30-40 hastada nüks gelişmektedir (58,59). Ayrıca GART' ın uzun dönem yan etkileri ortaya çıkmıştır. Yapılan prospektif bir çalışmada HL tanısından 25 yıl sonra ikincil solid tümör gelişiminin %20 oranında arttığı saptanmıştır. Yine 15 yıllık izlemde tedavi ile ilgili ölümler HL ilişkili ölümleri geride bırakmaya başlamıştır (60). Bu nedenlerle GART monoterapisi yerine günümüzde kemoterapi (KT) (ABVD 2-4 kür) ile kombine olarak sınırlı alan RT (20-30 Gy) tedavi modelleri tercih edilmektedir (61).

Erken Evre Kötü Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfoma' da Tedavi

Son yıllarda erken evre kötü prognostik özelliklere sahip HL' de tedavi sonuçları olumlu sonuçlar göstermiştir. Yapılan çalışmalar tek başına RT veya KT' nin tedavide yetersiz olduğunu, kombine tedavi yaklaşımının uygun olduğunu göstermektedir. Çalışmaların sonucuna göre ABVD (4-6 kür) KT' si ile birlikte tutulmuş alana RT' nin şu anda standart tedavi yaklaşımı olduğu görülmektedir (62,63) .

İleri Evre Hodgkin Lenfoma'da Tedavi

İleri evre hastalıkta kombinasyon kemoterapileri önerilmektedir. Kombine ABVD ile MOPP/MOPP benzeri tedavilerin, tek başına ABVD veya MOPP tedavisinden daha iyi olmasına rağmen ileri evre HL' li hastaların yaklaşık %20' sinde kür sağlanamamakta olup kür sağlanan hastaların üçte biri relaps geliştirmektedir. Aynı zamanda alkileyici ajana bağlı infertilite ve akut lösemi riskinin artması gibi olumsuz faktörler, araştırmacıları başka tedavi

arayışlarına yöneltmiştir (64, 65). İleri evre HL' de RT' nin yeri tartışmalıdır. RT' nin sadece mediastinal tutulumu olan ileri evre hastalarda faydalı olabileceği belirtilmiş ancak sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır (66).

Günümüzde ileri evre Hodgkin lenfoma hastaları için ABVD KT' si ile birlikte Stanford V veya yükseltilmiş doz BEACOPP KT' leri primer standart tedavi olarak uygulanmaktadır (67, 68).

Nüks veya Dirençli Hodgkin Lenfoma' da Tedavi

HL' lı hastaların çoğu standart tedavi ile kür olsa da erken evre kötü prognostik hastaların %15' inde ileri evre hastaların %40' ında relaps gelişmektedir. Tüm hastaların %10' unda refrakter hastalık gelişebilmektedir. Daha önce tedavi alan hastalarda nüks sonrası uygun tedavi yöntemi belirsiz olup kurtarma RT, konvansiyonel KT, 2. basamak KT, yüksek doz KT ile otolog kök hücre nakli, allojenik kök hücre nakli tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır (62, 69). Nüks veya dirençli HL' de yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Anti-CD30 antikoru (Bortezomib, Talidomid) ile yapılan çalışmalarda tek ajan olarak etkisiz oldukları, standart tedaviler ile birlikte kullanımda olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (70,71). Relaps HL' li hastalarda yapılan bir pilot çalışmada Anti CD-20 antikoru (Ritüksimab) ile tedavi sonucu %22 yanıt ve B semptomlarında gerileme saptanmıştır (72). Anti-CD30 antikoru, M-TOR (mammalian target of Rapamycin) inhibitörleri gibi immün modülatör ajanlara yönelik birçok ajan ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (73). Brentuximab anti-CD30 monoklonal antikoru olup yakın zamanda transplantasyona uygun olmayan ve en az 2 kombinasyon kemoterapisi almış nüks/refrakter veya kök hücre nakli sonrası başarı elde edilememiş Hodgkin lenfoma hastalarında kullanımı onaylamıştır (74).

2.2. D vitamini

D vitamini steroid hormon ailesine ait lipofilik bir moleküldür. D vitamininin temel fizyolojik görevi kalsiyum ve fosfor tutulumunu sağlayarak kan düzeylerini yükseltmek ve bunların kemik matriksine geçmesiyle kemik mineralizasyonunu gerçekleştirmektir. Bunun dışında D vitamini ve

metabolitlerinin hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücrel ve humoral immünitede etkili olduğu bilinmektedir. Hematopoietik hücre farklılaşması ve olgunlaşmasında rol aldığı, proliferasyonunu azaltabildiğı ortaya çıkmıştır. Deneysel çalışmalarda D vitamini ve analoglarının kanser ile ilişkisi gösterilmiştir (75).

D vitamini ergokalsiferol (D2 vitamini) ve kolekalsiferol (D3 vitamini) olarak 2 türdür. D2 vitamini ön-vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole (UV) ışınlarına maruziyeti sonucu ergosterol, ergokalsiferole dönüşür. D3 vitamini ise dışarıdan alınmaz vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçek bir vitamin olarak değil bir hormon analogunun öncülü sayılmaktadır. D vitamini temel olarak (%90) endojen üretim ile sağlanır. D vitamini özellikle yağlı balıklarda (somon balığı, karides) ve balık yağında bulunmaktadır. Ancak bu besinler günlük ihtiyacı karşılamakta yetersizdir. Ergokalsiferol daha çok süt ürünlerinin zenginleştirilmesinde kullanılmaktadır. Kuvvetlendirilmiş (fortified) süt litrede 350-400 İU D vitamini içerir (75).

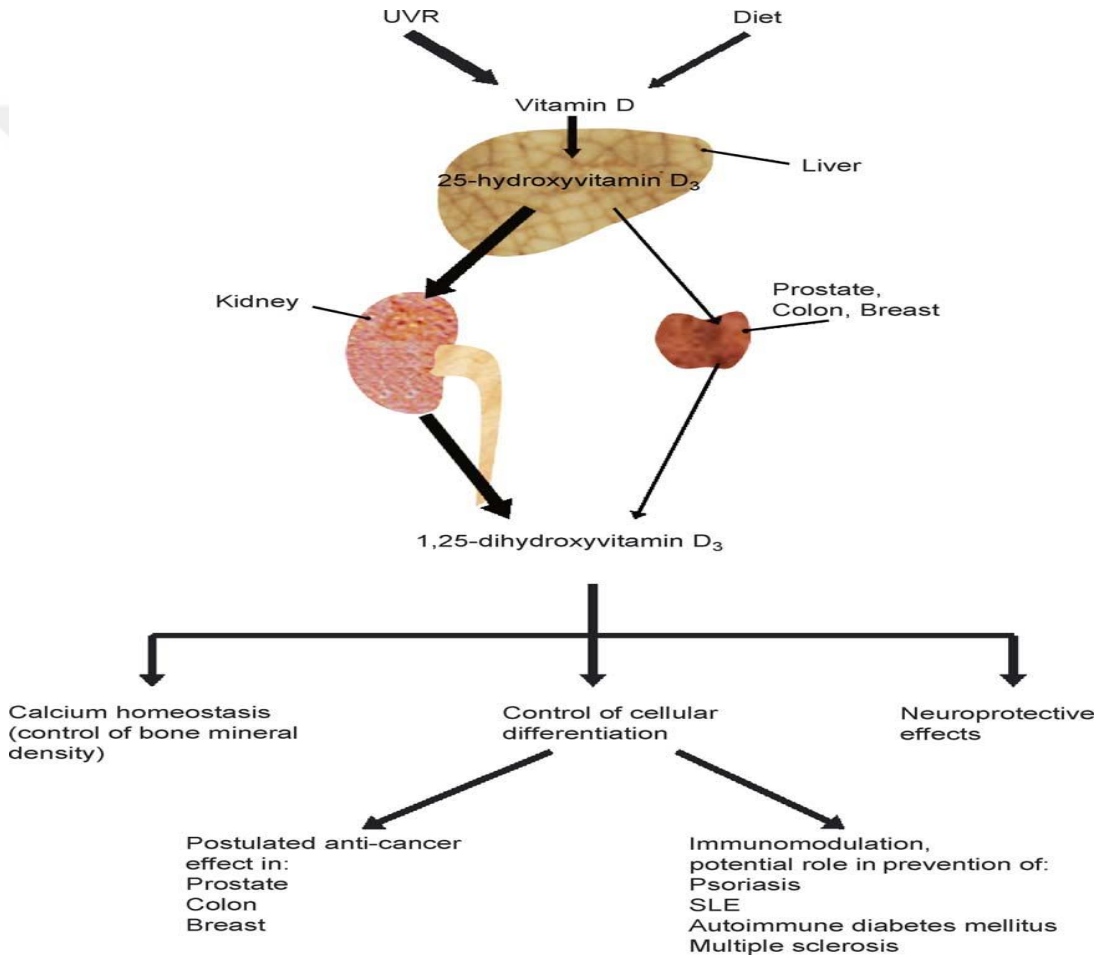
D vitamininin önerilen günlük besinle alımı <70 yaş 600 IU, >70 yaş 800 IU, gebelik ve laktasyonda 600 IU' dur (76). 25(OH)Vitamin D3, D vitamini durumunu en iyi gösteren parametredir. Yarılanma ömrü 2-3 haftadır. Serum düzeyi; >30 ng/ml yeterli, 20-30 ng/ml yetmezlik, <20 ng/ml eksiklik, <10 ng/ml ciddi eksikliği gösterir (77).

2.2.1 D vitamini Sentez ve Metabolizması

Kalsiferol (D2 vitamini) ve kolekalsiferol (D3 vitamini) olmak üzere iki türlü D vitamini vardır. D2 vitamini bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. D3 vitamini ise, 7-dehidrokolestreolden cildin ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu oluşur. Karaciğerde hepatosit mikrozomlarında bulunan 25-hidroksilaz enzimi (sitokrom p450), tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D3] dönüşür. 25(OH)D3, daha sonra böbreklerde proksimal tübüler hücreleri içindeki 1 α -hidroksilaz enzimi aracılığı ile ikinci kez hidroksilasyona uğrar,

aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol' e [1,25(OH)2D; kalsitriol] dönüşür (Şekil 1) . Bir bölümü de 24,25 dihidrokolekalsiferole [24,25(OH)2D] dönüşür. Yakın zamanda böbrek dışında kolon, pankreas, meme, plasenta, desidua, granülamatoz dokuda, aktive edilmiş makrofajlarda ve ciltte keratinositlerde 1 α -hidroksilaz ekspresyonu ile kalsitriol sentez edildiği bulunmuştur (78). PTH, fosfat, kalsiyum ve 1,25(OH)2D D vitamini sentezini düzenleyici faktörlerdir.

Şekil 1. Vitamin D sentezi ve görevleri (79)



D2 ve D3 vitaminleri duodenum ve jejunumdan emilir, kanda D vitamini bağlayan proteine bağlanarak lenfatik kanallar yolu ile dolaşıma geçer. Karaciğerde hidroksilenme ve konjugasyona uğrayarak inaktive edilirler. D vitamini metabolitlerinin bir kısmı safra içine atılır ve enterohepatik dolaşıma katılarak ileumdan tekrar emilir (75).

D vitamininin biyolojik olarak aktif şekli 1,25(OH)₂D vitamininin serumdaki konsantrasyonu 15-60 pg/ml olup yaklaşık olarak 25(OH)D₃'nin 1/1000' dir. Yarılanma ömrü 4-6 saattir. 1,25(OH)₂D yarı ömrü kısa, kan konsantrasyonu çok düşük olduğu için D vitamini eksikliği tanısı ve tedavi takibinde kullanılması önerilmemektedir (80).

2.2.2 D vitamini Reseptörü

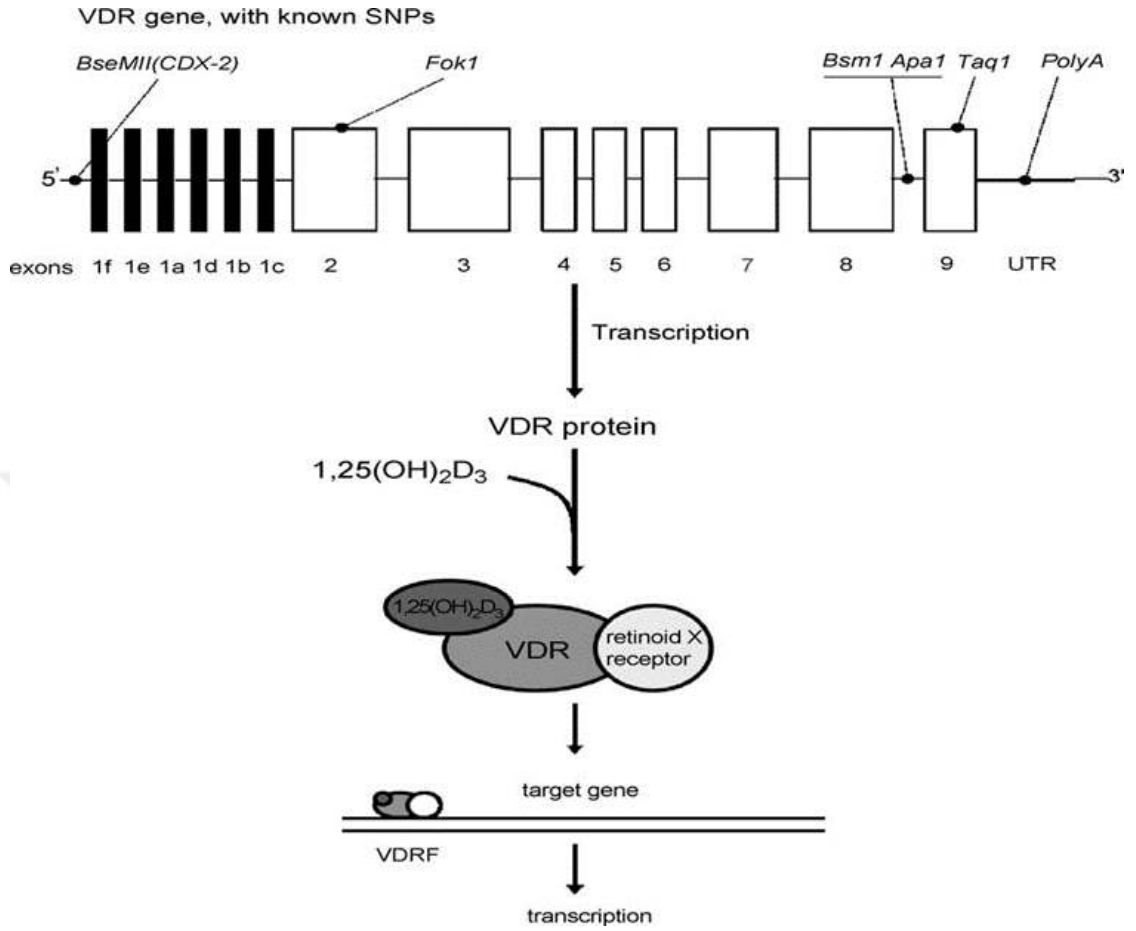
D vitamini (kalsitriol), hücre içi bir vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak etki gösterir. VDR, ilk olarak 1979 yılında meme kanseri hücre hattında tanımlanmıştır (81). VDR barsak epiteli, böbrek tübülüs hücreler ve kemik hücreleri gibi hedef hücrelerde sitoplazma ve nukleus içinde bulunmuştur. Kalsitriolün sitozoldeki reseptörlerle kombinasyonu sonucu oluşan kompleks nukleusa geçerek hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoza neden olabilen 200 kadar geni aktive eder. Gen aktivasyonu ile özel mRNA sentezi ve bunun sonucu olarak ta D vitamin etkisi için gerekli protein ve enzim sentezi gerçekleşir (82, 83) (Şekil 2).

VDR proteini, D vitamini üzerindeki etkisini, farklı genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek yapar. VDR geni polimorfizmi, VDR' nin fonksiyonunu ve ekspresyonunu etkileyebilir. VDR genindeki olası genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece, kalsiyum metabolizması yanında hücre proliferasyonu, immün fonksiyonların etkilendiği önemli defektler ortaya çıkabilir (84). VDR genindeki çeşitli polimorfizmler bazı hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (85, 86) (Şekil 1).

2.2.3 D Vitamini ve Kanser İlişkisi

D vitamini ve analoglarının kanser patogenezi, insidansı ve mortalitesi üzerine etkisi uzun zamandır araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Çalışmalar hem D vitamininin kanser hücreleri üzerine etkisi hem de güneş ışığına maruziyetle D vitamini düzeyi ve kanser oluşumu arasındaki ilişki konularında yoğunlaşmaktadır.

Şekil 2. Vitamin D reseptör etki mekanizması (79)



Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında aktif D vitamininin, hücre diferansiyasyonunu arttırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, T helper 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL4, 5, 10, TGF-beta) arttırdığı, T helper 1 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinleri (IL2, 3, IFN-gama, TNF-alfa) azalttığı, proapoptotik ve antianjiogenik etkileri gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında aktif D vitamininin VDR aracılığı ile hücre proliferasyonundan sorumlu genleri regüle ederek hücrelerin büyümesini azalttığı gösterilmiştir (87-89). Kalsitriolün hücre döngüsü inhibitörleri olan p21 ve p27 ekspresyonunu ve hücre adezyon mulekülü olan e-kaderin ekspresyonunu uyardığı görülmüştür (90). Hayvan çalışmalarında, D vitamini reseptörü (VDR) eksikliğinin meme veya bağırsağın prekanseröz lezyonlarına yatkınlık yarattığını göstermiştir (91).

D vitamini düzeyleri ile farklı kanser türleri arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli klinik çalışmalarda, serum D vitamini düzeyi düşüklüğünün bazı kanser türleri (meme, kolon, akciğer, prostat, lenfoma, özofagus vb.) için risk ve mortalite artışıyla ilişkili olduğu görülmüştür (92-94). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeniden analiz edilen bir çalışmada D vitamini eksikliği ile ilişkili en büyük risk artışının kolon kanserinde olduğu tespit edilmiş (95). Meta-analiz olarak yapılan en geniş çalışmalardan biri olan Avrupadaki bir çalışmada (2496 vaka ve kontroller), 10-20 ng/ml arasında serum 25(OH)D3 düzeyleri, 20-30 ng/ml ile karşılaştırıldığında daha yüksek kolorektal kanser insidansı ile ilişkili bulunmuş (96). Bu sonuçların aksine, prospektif bir vaka kontrol çalışmasında, D vitamini düzeyi ve kolorektal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (97). Bazı gözlemsel çalışmalarda ise yüksek 25(OH)D3 düzeylerinde bazı kanserlerde (örneğin: pankreas) göreceli olarak artmış risk gösterilmiştir (98).

D vitamini ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen gözlemsel çalışmalarda sonuçlar tutarsızdır. Serum 25(OH)D3 konsantrasyonu ve meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen prospektif çalışmaların meta-analizinde, postmenopozal kadınlarda önemli bir ters ilişki gösterilmiştir, ancak bu ters orantı premenapozal kadınlarda gösterilememiş (99). Serum 25(OH)D3 düzeyleri ve prostat kanseri insidansı arasında meme kanserinde olduğu gibi tutarlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan gözlemsel çalışmaların bazılarında yüksek serum 25(OH)D3 düzeyleri ile agresif hastalık riski artmış bazılarında ise azalmış olduğu saptanmıştır (100, 101).

D vitamini eksikliği ve kanser arasında bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda gösterilmesine rağmen, mevcut kanıtlar kanserin önlenmesi ya da tedavisi için yüksek doz D vitamini kullanımını desteklemek için yetersizdir.

2.2.4 D vitamini Hodgkin Lenfoma ilişkisi

Lenfomalar ve serum D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmaların sonuçlarının tartışmalı olduğu görülmektedir. Lenfomalı

erişkinlerde yapılan bir çalışmada, ergenlik döneminde daha fazla güneş ışınına maruz kalan hastalarda mortalite riskinde azalma saptanmıştır (102). Latin Amerika' da yapılan bir çalışmada ise güneş ışığı ve NHL arasındaki ters ilişki araştırılmış ancak anlamlı ilişki saptanamamıştır (103). 30 yaş altındaki HL tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada mevsimsel tanı ile prognoz arasında ilişki bulunmuş, bu ilişki güneş ışığı etkisi ile ciltte D vitamini sentezi ile açıklanmıştır (104). Serum D vitamini düzeyi ve NHL riski arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışmada anlamlı ilişki gösterilememiştir (105).

D vitamini düzeyi ile NHL ilişkisini araştıran çalışmalara karşın lenfomalı hastaların tümör dokusunda VDR ekspresyonunu araştıran çalışmalar sınırlıdır. Renné ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HL tanılı hastaların lenf nodu biyopsi örneklerinde %80 oranında VDR pozitifliği saptanmış iken bu oran NHL tanılı hastalarda sadece %17 oranında çıkmıştır. Bu çalışma VDR'nin HL tümör hücreleri için spesifik marker olarak kullanılıp kullanılamayacağı sorusu akla getirmektedir (106).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda Hodgkin Lenfoma tanısı konmuş hastaların tümör dokusu biyopsi örnekleri ve hasta dosya kayıtları kullanılmıştır. Bu kapsamda Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesine başvuran ve Patoloji Anabilim Dalında Ocak 2012-Ağustos 2015 tarihleri arasında Hodgkin lenfoma tanılı, klinik ve laboratuvar bilgileri elde edilebilen 48 hastanın doku biyopsi örnekleri geriye dönük olarak incelenmesi planlanmıştır. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 09.09.2016 tarih ve 347 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Hodgkin lenfoma tanısı almış hastaların tümör dokularında immünohistokimyasal yöntemle vitamin D reseptör boyaması yapılmıştır.

Hastalar: Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), klinik özellikleri (B semptomu varlığı, evre, alt tipi, dalak tutulumu, kemik iliği tutulumu, ekstralatenfatik alan tutulumu, nodal alan sayısı, bulky kitle, mediastinal kitle oranı) ve biyokimyasal değerleri (albümin, eritrosit sedimentasyon hızı, LDH, hemoglobin, lökosit, lenfosit, eozinofil) geriye dönük dosya incelemesi ile kayıt edilmiştir. Ann-Arbor evreleme sistemine göre evrelendirilen hastalar erken evre ve ileri evre olarak gruplandırılmıştır. Erken evre olan hastalar NCCN kılavuzundan, ileri evre olan hastalar ise IPS skorumlama sisteminden yararlanılarak prognoz özellikleri elde edilmiştir. NCCN kılavuzunun skorlamasında kullanılan prognostik verilerden herhangi birinin varlığında (ESR >50 mm/saat ya da herhangi bir B semptomu, MMR >0,33, nodal alan sayısı >3, B lezyon) erken evre hastalar, IPS skorlamasında kullanılan verilerden (albümin <4 g/dl, hemoglobin <10 g/dl, yaş >45, erkek cinsiyet, evre 4 hastalık, beyaz küre >15x10³/µl, lenfosit sayısı <0,6x10³/µl) 2' den fazlasına sahip olan ileri evre hastalar kötü prognostik olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların ilk 4-6 kür tedaviye yanıt durumları kayıt edilmiştir. Hastaların kaydedilen tüm klinik ve prognostik özellikleri ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasındaki ilişki incelenmiştir.

Doku örnekleri: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesine başvuran ve Patoloji Anabilim Dalında Ocak 2012-Ağustos 2015

tarihleri arasında Hodgkin lenfoma tanısı almış, klinik ve laboratuvar bilgileri elde edilebilen 48 hastanın doku biyopsi örnekleri yine aynı laboratuvarında incelenmiştir. Hastalardan 6 tanesinin doku materyali immunhistokimyasal boyama için yeterli olmaması nedeni ile hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

İmmünhistokimya: Vitamin D3 reseptör antikoru (Cellsignaling 12550 S, Danvers, ABD) temin edildikten sonra doku kesitleri alınana kadar -20°C de saklanmıştır. Formalinle fikse, parafine gömülü dokulardan alınan 3,5 mikron metrelilik kesitler 58°C lik etüvde 4 saatlik beklemenin ardından barkodları basılarak çalışmaya hazır hale getirilmiştir. Patoloji laboratuvarında bulunan tam otomatik immünhistokimya ve fluoresan in situ hibridizasyon cihazında 60 dakika sitrat ile kaynatma sonrasında 52 dakika 37°C de vitamin D reseptör antikoru titrasyonu yapılmış, zemin boyası için hematoxilen 8 dakika, Bluing reagent 4 dakika bekleme süresi ile kullanılmıştır. İncelemeye hazır hale gelen dokulardan elde edilen görüntüler standart ışık mikroskobunda değerlendirilmiştir. Pozitif kontrol olarak kolon adenokarsinom olgusu preparatı kullanılmış boyanan hücreler kahverengi, boyanmayan hücreler mavi renkli olarak görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tümör hücrelerinde VDR boyanması izlenmiştir. Hodgkin lenfoma preparatları, Reed-Sterberg hücrelerinin VDR boyanma yoğunluğuna göre hafif, orta ve yoğun boyanma olarak 3 sınıfa ayrılmıştır. Aynı preparatta farklı tümör hücrelerinde (RS) farklı yoğunlukta boyanmaların olduğu izlenmiş, preparatlar sınıflandırılırken tümör hücrelerinin %50' sinden fazlasının boyandığı yoğunluk temel olarak kabul edilmiştir. Örnekler birbirinden bağımsız olarak 2 patoloji hekimi tarafından incelenmiş ve sınıflandırılmıştır. Görüntü elde etmek için Olympus BX53 mikroskop kullanılmıştır. Fotoğraflar Olympus DP2-BSW programı ile bilgisayar ortamına kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Excel formatında kaydedilen veriler SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu ile klinik parametreler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmış istatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışma başlangıcında dahil edilen toplam 48 Hodgkin lenfoma tanısı konmuş hastanın 6' sısı vitamin D reseptör boyaması için yeterli doku materyali olmaması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Vitamin D reseptör boyaması yapılabilen toplamda 42 hastanın %54,8' i (n=23) erkek, %45,2' si (n=19) kadındı. Hastaların klinik ve prognostik göstergeleri incelendiğinde %19 (n=8) hastanın evre 1, %21,4 (n=9) hastanın evre 2, %28,6 (n=12) hastanın evre 3, %31 (n=13) hastanın evre 4 olduğu görüldü. Hodgkin lenfoma tiplendirmesi yapılan hastaların neredeyse tamamının %97,6 (n=41) klasik hodgkin lenfoma olduğu, sadece (%2,4) 1 hastanın nodüler lenfosit predominant alt tipe sahip olduğu izlendi. Hastaların %45,2' sinin (n=19) nodüler sklerozan, %35,7' inin (n=15) mikso sellüler alt tip olduğu, %16,7 (n=7) hastanın ise klasik tip olup alt tiplendirme için yeterli doku materyali olmadığı saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %45,2' inde (n=19) B semptomu vardı, %54,8 (n=23) hastada ise başvuru anamnezinde B semptomu olmadığı görüldü.

Hastaların %26,2' sinde (n=11) histopatolojik ya da görüntüleme yöntemi ile saptanan kemik iliği tutulumu olduğu, %66,7 (n=28) hastada tutulum olmadığı, %7,1 (n=3) hastada kemik iliği tutulumuna yönelik tetkik bulunmadığı saptandı. Dalak tutulumunun %31 (n=13) hastada olup, %69 (n=29) hastada olmadığı, yine mediastinal tutulum açısından incelen hastalarda %92,9 (n=39) oranda tutulum olmadığı, sadece %7,1 (n=3) hastada mediastinal kitle olduğu görüldü. Ekstralenfatik alan tutulumu %35,7 (n=15) hastada izlendi, %64,3 (n=27) hastada tutulum gözlenmedi. Hastaların %19' unda (n=8) bulky kitle saptanıp kalan %81 (n=34) hastada ise bulky kitle saptanmadı. Erken evre (evre 1 ve 2) olan hastalar NCCN kılavuzunun prognostik skorlamasına göre, ileri evre (evre 3 ve 4) olan hastalar IPS skorlamasına göre skorlandı (56, 57). Hastaların %21,4' ü (n=9) erken evre iyi prognoz, %19' u (n=8) erken evre kötü prognoz, %35,7' si (n=15) ileri evre iyi prognoz, %23,8' i (n=10) ileri evre kötü prognoz olarak değerlendirildi.

Hastaların %83,3' üne (n=35) ABVD kemoterapisi (en az 4 kür), %14,3 (n=6) hastaya ABVD (en az 4 kür) ve radyoterapi uygulandı. Hastaların %2,4 (n=1) ise performansı düşük olması nedeni ile kemoterapi verilemedi. İlk tedaviye yanıt değerlendirildiğinde %85,7 (n=36) hastada tedavi sonrası radyolojik bulgularda regresyon olduğu, %11,9 (n=5) hastada ise tedavi sonrası radyolojik bulgularda progresyon olduğu görüldü. Çalışmaya katılan hastalarımızın tanımlayıcı özellikleri Tablo 6' da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri.

	Sayı (n=42)	Yüzde (%)
Yaş	44,0±16,7 (19-78)	
Cinsiyet		
Erkek	23	54,8
Kadın	19	45,2
Alt Tip		
NSHL	19	45,2
MSHL	15	35,7
LZHL	0	0
LFHL	0	0
NLPHL	1	2,4
Tiplendirme yapılamayan	7	16,7
Ann Arbor Evre		
Evre I	8	19
Evre II	9	21,4
Evre III	12	28,6
Evre IV	13	31
Ekstranodal Tutulum		

Yok	27	64,3
Var	15	35,7
Dalak Tutulumu		
Yok	29	69
Var	13	31
Kemik İliği Tutulumu		
Yok	28	66,7
Var	11	26,2
Yapılmamış	3	7,1
B semptomu		
Yok	23	54,8
Var	19	45,2
Mediastinal kitle		
Yok	39	92,9
Var	3	7,1
Bulky kitle		
Yok	34	81
Var	8	19
Nodal alan sayısı (BT/PET BT)	4,7±3,2 (1-13)	
LDH (U/L)	226±98,3 (119-610)	
Albumin (g/dl)	4,0±0,4 (2,8-4,8)	
Sedimentasyon (mm/saat)	41,3±31,2 (5-126)	
Hemoglobin (g/dl)	12,9±2,0 (7,8-16,3)	
Lökosit sayısı (10³/µl)	9,3±4,2 (2,7-21,2)	
Lenfosit sayısı (10³/µl)	1,8±1,0 (0,3-4,9)	

Eozinofil sayısı (10³/µl)	0,2±0,1 (0-0,7)	
Prognostik skarlama		
Erken evre iyi prognoz	9	%21,4
Erken evre kötü prognoz	8	%19
İleri evre iyi prognoz	15	%35,8
İleri evre kötü prognoz	10	%23,8
PET/BT Tedavi Yanıtı		
Progresyon	5	11,9
Regresyon	36	85,7
Tedavi alamayan	1	2,4

Vitamin D reseptörü, incelenen tüm preparatlarda pozitif olarak bulundu. Preparatlar değerlendirilirken pozitif kontrol olarak kolon adenokarsinom olgusu preparatı kullanıldı. Boyanan hücreler kahverengi, boyanmayan hücreler mavi renkli olarak izlendi (Resim 4). Hastalar hafif (1), orta (2), yoğun (3) boyanma özelliklerine göre 3 grupta incelendi (Resim 5-10). Aynı preparatta farklı tümör hücrelerinde farklı yoğunlukta boyanmaların olduğu izlendi (Resim 8). Preparatlar sınıflandırılırken tümör hücrelerinin %50' sinden fazlasının boyandığı yoğunluk temel olarak kabul edildi. Hastalardan %23,8' i (n=10) hafif boyanma, %47,6' ü (n=20) orta boyanma, %28,6' sı (n=12) yoğun boyanma özelliği gösterdi (Tablo 7). Boyanma özellikleri ile klinik bulguları ve prognostik göstergeleri ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 7. VDR boyanma yoğunluğu

VDR Boyanma Yoğunluğu	Hasta sayısı	Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
1-Hafif	10	23,8	23,8
2-Orta	20	47,6	71,4
3-Yoğun	12	28,6	100,0
Toplam	42	100,0	

Cinsiyet ile yapılan karşılaştırmada hafif boyanan olgularda kadın ve erkek eşitliği saptandı. Orta boyanan olguların %55' i (n=11) erkek, %45' i (n=9) kadındı. Yoğun boyanan olguların %58,3' ü (n=7) erkek, %41,7' si (n=5) kadındı. Erkek hastalarda orta ve yoğun boyanma oranlarının daha fazla olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede boyanma özellikleri ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,926) (Tablo 8).

Tablo 8. VDR ile cinsiyet ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Cinsiyet	Erkek	Sayı	5	11	7	23
		% Cinsiyet içinde	21,7%	47,8%	30,4%	100,0%
		% VDR içinde	50,0%	55,0%	58,3%	54,8%
	Kadın	Sayı	5	9	5	19
		% Cinsiyet içinde	26,3%	47,4%	26,3%	100,0%
		% VDR içinde	50,0%	45,0%	41,7%	45,2%
Toplam	Sayı	10	20	12	42	
	% Cinsiyet içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri					0.926	

Patolojik ya da görüntüleme ile saptanmış kemik iliği tutulumu ile boyanma özellikleri arasında yapılan karşılaştırmada hafif boyanan olgularda %80 (n=8) kemik iliği tutulumu olmadığı, %10 (n=1) olguda tutulum olduğu izlendi. Orta boyanan olgularda %65 (n=13) tutulum olmadığı, %30 (n=6) tutulum olduğu, yoğun boyanma özelliği gösteren olguların %58,3 'ünde (n=7) tutulum olmadığı, %33,3 (n=4) hastada tutulum olduğu izlendi. Kemik iliği tutulumu varlığının boyanma yoğunluğunun artışı ile artış gösterdiği görüldü. Ancak kemik iliği tutulumu ile vitamin D reseptör boyanma özellikleri arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı fark izlenmedi (p=0,734) (Tablo 9).

Hastaların dalak tutulum özelliklerine göre yapılan kıyaslamada hafif boyanan olguların %60' ında (n=6) tutulum olmadığı, %40' ında (n=4)

tutulum olduğu görüldü. Orta boyanma özelliği gösteren olguların %75' inde (n=15) tutulum olmadığı, %25' inde (n=5) tutulum olduğu; yoğun boyanan olguların %66,7' sinde (n=8) tutulum olmadığı, %33,3' ünde (n=4) tutulum olduğu izlendi. Dalak tutulumu ile VDR boyanma yoğunluğu arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0, 689) (Tablo 10).

Tablo 9. VDR ile kemik iliği tutulumu ilişkisi

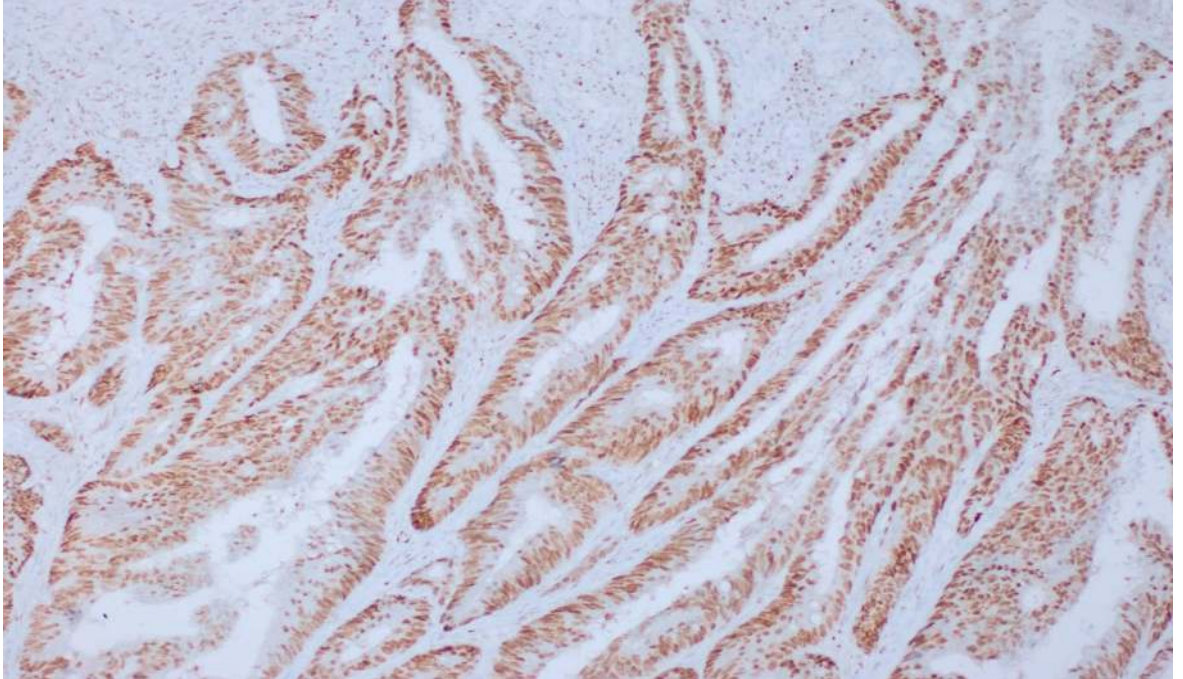
			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Kemik iliği tutulumu	Yok	Sayı	8	13	7	28
		% Ki. tutulumu içinde	28,6%	46,4%	25,0%	100,0%
		% VDR içinde	80,0%	65,0%	58,3%	66,7%
	Var	Sayı	1	6	4	11
		% Ki. tutulumu içinde	9,1%	54,5%	36,4%	100,0%
		% VDR içinde	10,0%	30,0%	33,3%	26,2%
	Yapılmamış	Sayı	1	1	1	3
		% Ki. tutulumu içinde	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
		% VDR içinde	10,0%	5,0%	8,3%	7,1%
Toplam		Sayı	10	20	12	42
		% Ki. tutulumu içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%
		% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
P değeri						0,734

Tablo 10. VDR ile dalak tutulumu ilişkisi

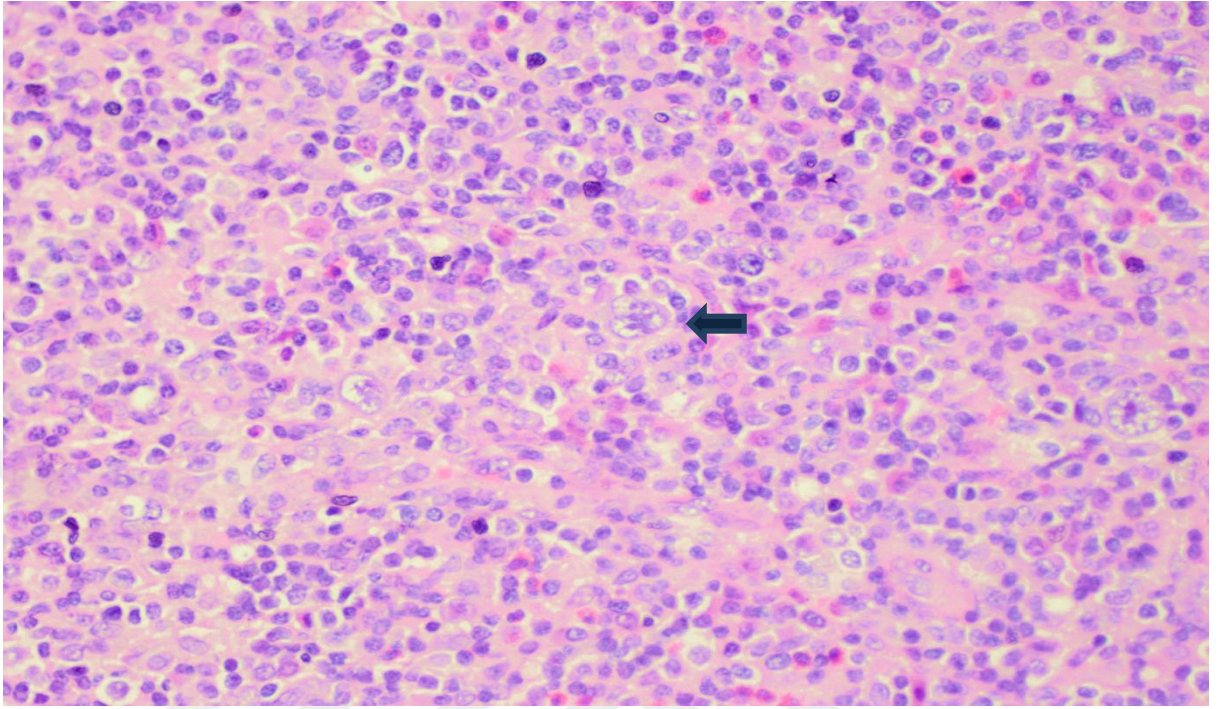
			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Dalak tutulumu	Yok	Sayı	6	15	8	29
		% Dalak tutulum içinde	20,7%	51,7%	27,6%	100,0%
		% VDR içinde	60,0%	75,0%	66,7%	69,0%
	Var	Sayı	4	5	4	13
		% Dalak tutulum içinde	30,8%	38,5%	30,8%	100,0%
		% VDR içinde	40,0%	25,0%	33,3%	31,0%
Toplam	Sayı	10	20	12	42	
	% Dalak tutulum içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri						0, 689

Hastaların evreleri ile yapılan karşılaştırmada hafif boyanan olguların %40' ı (n=4) evre 1, %40' ı (n=4) evre 3, %20' si (n=2) evre 4 olarak izlendi. Orta yoğunlukta boyanan hastaların %20' sinin (n=4) evre 1, %25' inin (n=5) evre 2, %25' inin (n=5) evre 3, %30' unun (n=6) evre 4 olduğu saptandı. Yoğun boyanan olguların %33,3' ü (n=4) evre 2, %25' i (n=3) evre 3, %41,7' si (n=5) evre 4 olarak görüldü. Boyanma özellikleri ile yapılan karşılaştırmada evre 1 hastalarda hafif ve orta boyanma yüzdesinin eşit olduğu, yoğun boyanmanın ise hiç olmadığı izlendi. Evre 2 hastalarda ise hafif boyanmanın hiç olmadığı, çoğunlukla orta %56 (n=5) ve yoğun %44 (n=4) boyandığı izlendi. Evre 3 hastaların her yoğunlukta boyandıkları izlendi (hafif %33,3, orta %41,7, yoğun %25). Evre 4 hastalarında her yoğunlukta boyandığı (hafif %15,4, orta %46,2, yoğun %38,5) izlendi. Evre ile boyanma özellikleri arasında lineer bir ilişki saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,168) (Tablo 11).

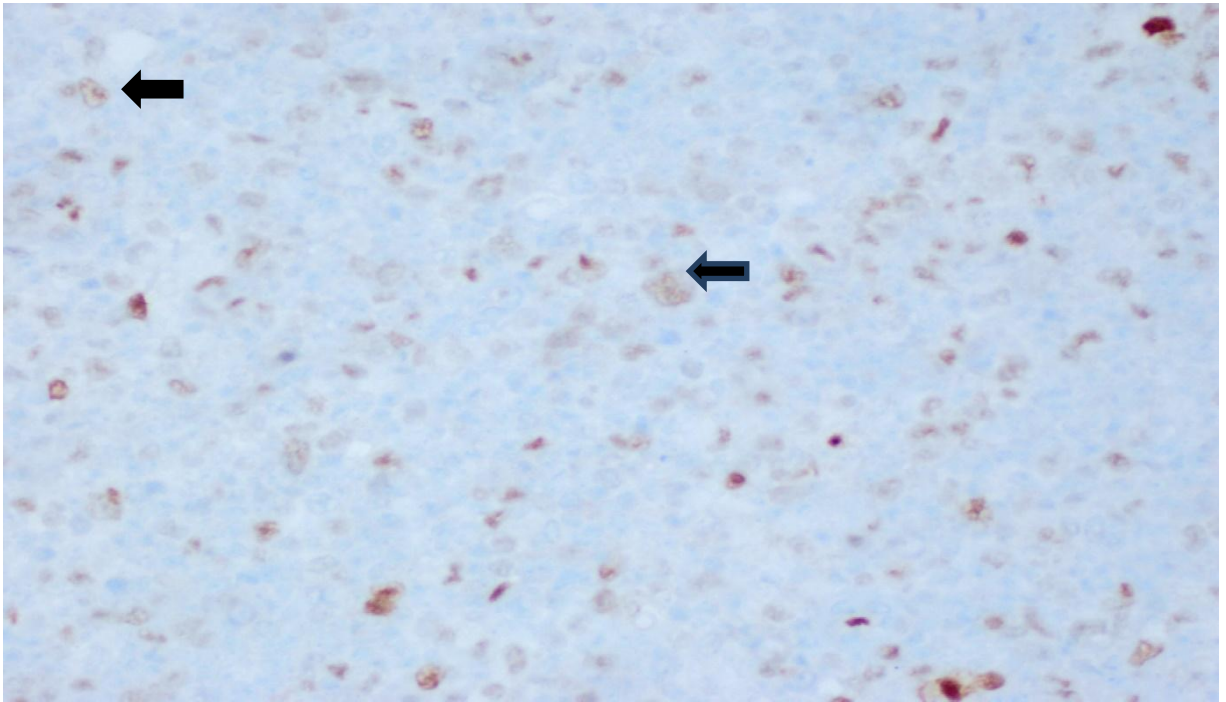
Resim 4. Kolon adenokarsinomu, VDR x 100, kontrol vakası



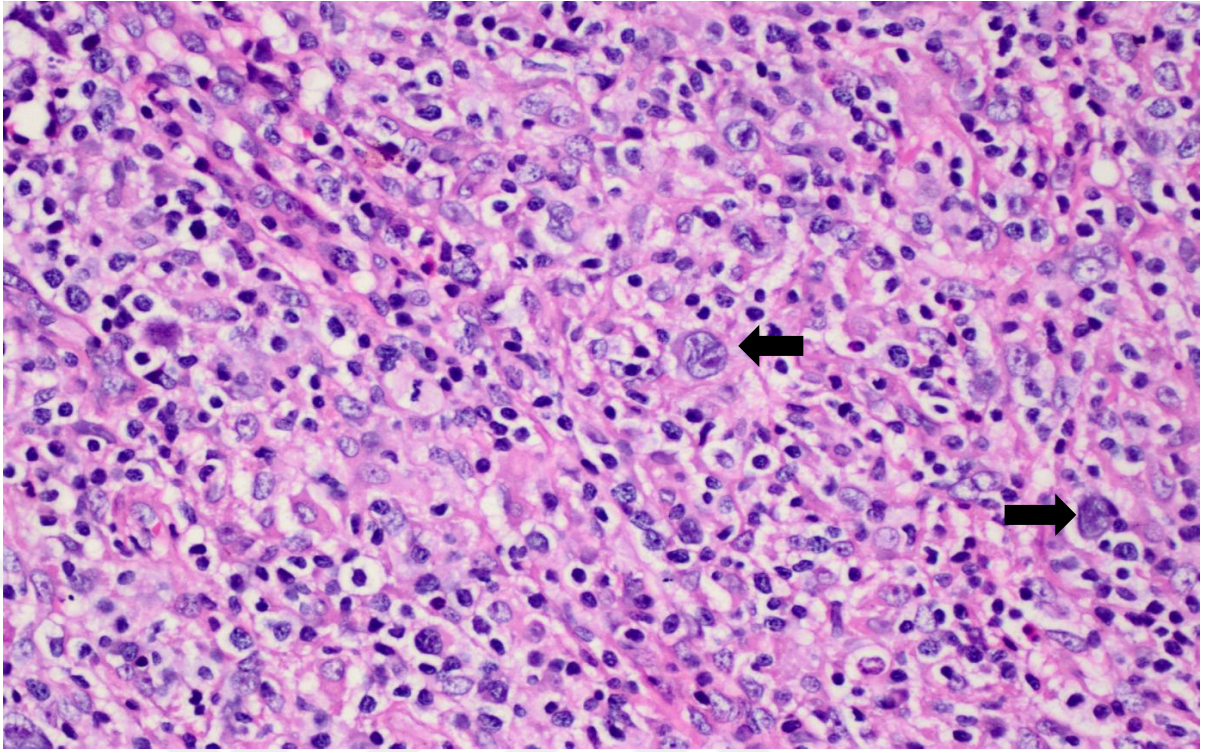
Resim 5. Klasik Hodgkin Lenfoma, HRS hücresi, (HE X 400)



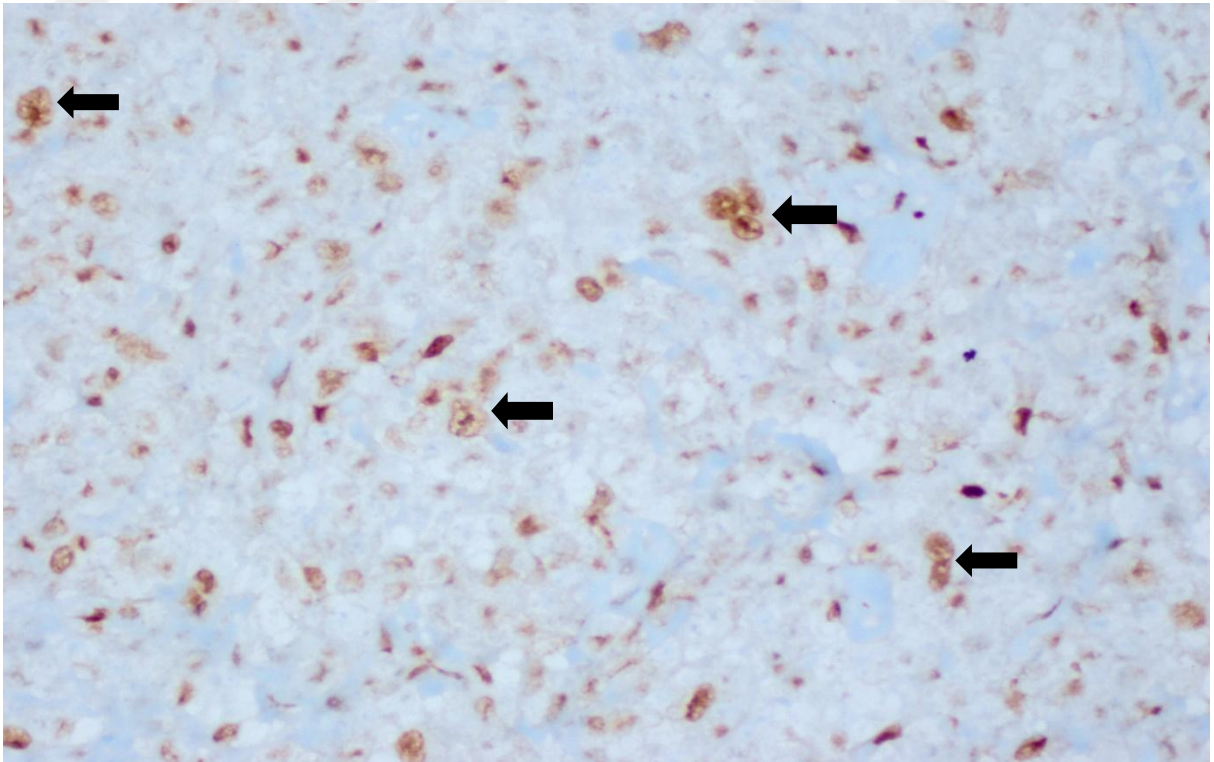
Resim 6. Klasik Hodgkin Lenfoma, HRS hücreleri, (VDR X 400), Hafif yoğunlukta boyanma



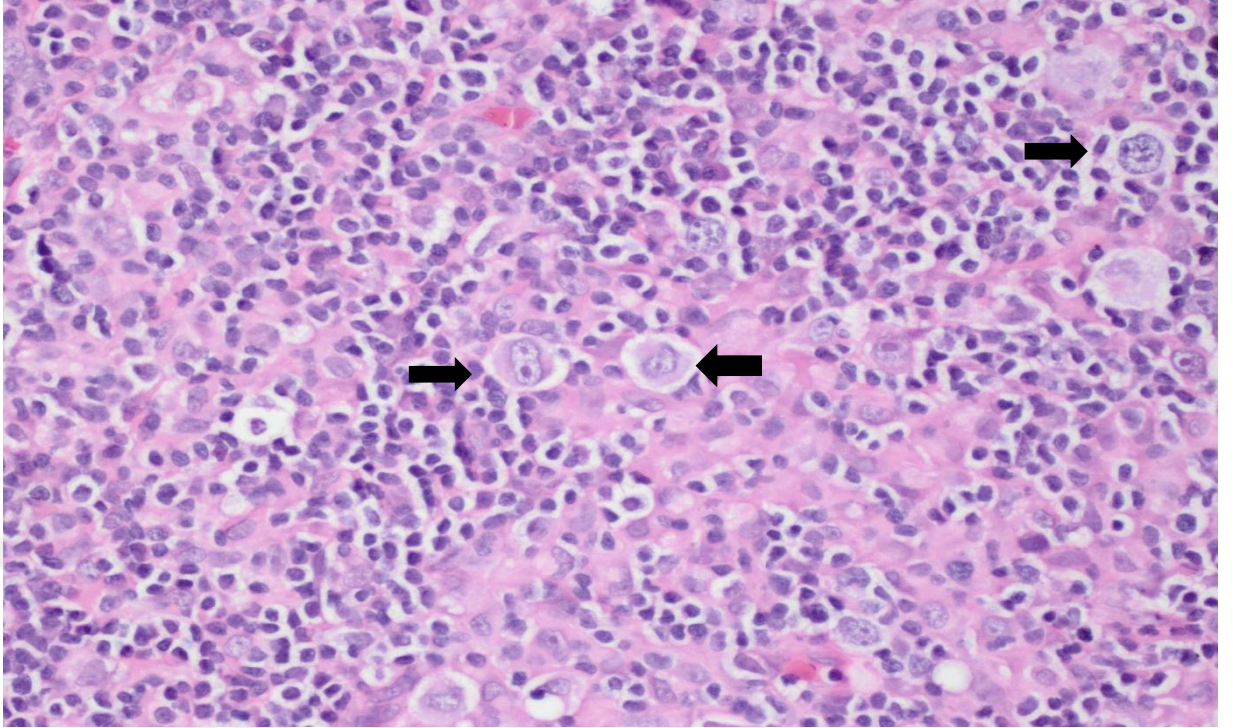
Resim 7. Klasik Hodgkin Lenfoma, HRS hücreleri, (HE X 400)



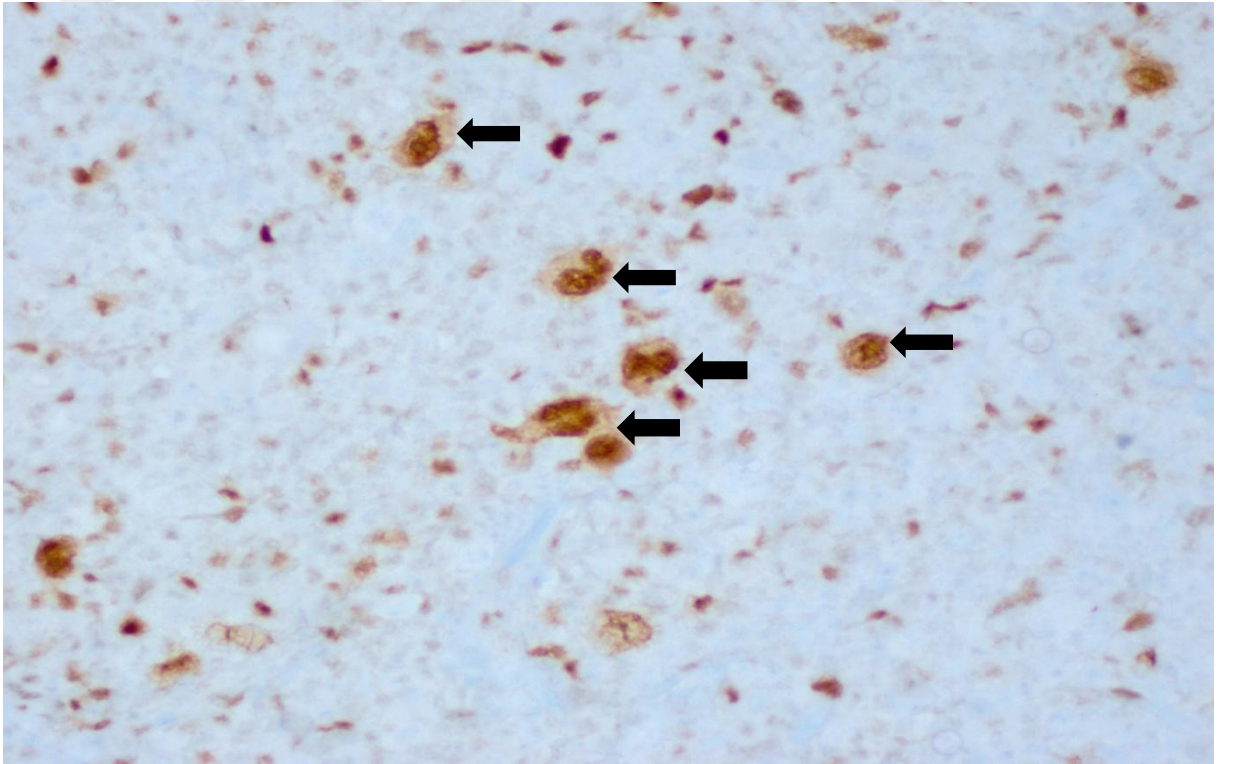
Resim 8. Klasik Hodgkin Lenfoma, HRS hücreleri, (VDR X 400), Orta yoğunlukta boyanma



Resim 9. Klasik Hodgkin Lenfoma, HRS hücreleri, (HE X 400)



Resim 10. Klasik Hodgkin lenfoma, HRS hücreleri, (VDR x 400), Güçlü boyanma



Tablo 11. VDR ile evre ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Evre	1,00	Sayı	4	4	0	8
		% Evre içinde	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
		% VDR içinde	40,0%	20,0%	0,0%	19,0%
	2,00	Sayı	0	5	4	9
		% Evre içinde	0,0%	55,6%	44,4%	100,0%
		% VDR içinde	0,0%	25,0%	33,3%	21,4%
	3,00	Sayı	4	5	3	12
		% Evre içinde	33,3%	41,7%	25,0%	100,0%
		% VDR içinde	40,0%	25,0%	25,0%	28,6%
	4,00	Sayı	2	6	5	13
		% Evre içinde	15,4%	46,2%	38,5%	100,0%
		% VDR içinde	20,0%	30,0%	41,7%	31,0%
Toplam	Sayı	10	20	12	42	
	% Evre içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri					0,168	

Hastaların alt tipleri ile yapılan karşılaştırmada hafif boyanan olguların %10 (n=1) klasik, %40 (n=4) nodüler sklerozan, %50 (n=5) mikst sellüler alt tipte olduğu, orta boyanan olguların %20 (n=4) klasik, %50 (n=10) nodüler sklerozan, %25 (n=5) mikst sellüler olduğu izlendi. Yoğun boyanan olguların %16,7 (n=2) klasik, %41,7 (n=5) mikst sellüler, %41,7 (n=5) nodüler sklerozan olduğu saptandı. Nodüler lenfosit predominant tek olgu orta yoğunlukta boyandı. Alt tipler ile vitamin D reseptörü boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=0,805)

B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) ile yapılan kıyaslamada hafif boyanan %90 (n=9) olguda B semptomu olmadığı, %10 (n=1) olguda olduğu, orta boyanan %35 (n=7) olguda B semptomu olmadığı, %65 (n=13) olguda olduğu, yoğun boyanan %58,3 (n=7) olguda B semptomu olmadığı, %41,7 (n=5) olguda olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmede B semptomu varlığı ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında anlamlı fark izlendi (p=0,016) (Tablo 12).

Tablo 12. VDR ile B semptomu ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
B semptomu	Yok	Sayı	9	7	7	23
		% B semptomu içinde	39,1%	30,4%	30,4%	100,0%
		% VDR içinde	90,0%	35,0%	58,3%	54,8%
	Var	Sayı	1	13	5	19
		% B semptomu içinde	5,3%	68,4%	26,3%	100,0%
		% VDR içinde	10,0%	65,0%	41,7%	45,2%
Toplam	Sayı	10	20	12	42	
	% B semptomu içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri						0,016

Tablo 13. VDR ile mediastinal kitle ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Mediastinal Kitle	Yok	Sayı	10	19	10	39
		% Mediastinal kitle içinde	25,6%	48,7%	25,6%	100,0%
		% VDR içinde	100,0%	95,0%	83,3%	92,9%
	Var	Sayı	0	1	2	3
		% Mediastinal kitle içinde	0,0%	33,3%	66,7%	100,0%
		% VDR içinde	0,0%	5,0%	16,7%	7,1%
Toplam	Sayı	10	20	12	42	
	% Mediastinal kitle içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri						0,280

NCCN kılavuzunda belirtilen MMR (maksimum tümör genişliği/ maksimum intratorasik genişlik oranı) her hasta için hesaplandı (56). MMR oranı 0,33' ten büyük saptanan hastalarda mediastinal kitle için pozitif kabul edildi. Mediastinal kitle saptanan olguların %66,7' sinin (n=2) yoğun boyandığı %33,3' ünün (n=1) orta boyandığı, hafif boyanmanın ise olmadığı görüldü. Mediastinal kitle saptanmayan olgularda %25,6 (n=10) hafif, %48,7 orta (n=19), %25,6 oranda (n=10) yoğun boyanma izlendi. Hafif boyanan olguların hiçbirinde mediastinal kitle saptanmadı. Orta boyanan olgularda %5 (n=1), yoğun boyanan olgularda ise %16,7 (n=2) mediastinal kitle izlendi.

Boyanma yoğunluğu artışı ile mediastinal kitle görülme yüzdesinde artış görüldü ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı ($p=0,280$) (Tablo 13).

Tablo 14. VDR ile ekstralenfatik lezyon ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Ekstralenfatik lezyon	Yok	Sayı	8	13	6	27
		% Ekstralenfatik lezyon içinde	29,6%	48,1%	22,2%	100,0%
		% VDR içinde	80,0%	65,0%	50,0%	64,3%
	Var	Sayı	2	7	6	15
		% Ekstralenfatik lezyon içinde	13,3%	46,7%	40,0%	100,0%
		% VDR içinde	20,0%	35,0%	50,0%	35,7%
Toplam	Sayı	10	20	12	42	
	% Ekstralenfatik lezyon içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri						0,342

Ekstralenfatik lezyonu bulunan olguların %40' ı ($n=6$) yoğun, %46,7' si ($n=7$) orta, %13,3' ünün ($n=2$) hafif boyandığı izlendi. Ekstralenfatik lezyonu olmayan olguların %29,6' sının ($n=8$) hafif, %48,1' inin ($n=13$) orta, %22,2' sinin ($n=6$) yoğun boyandığı izlendi. Hafif boyanan olgularda %20 ($n=2$), orta boyanan olgularda %35 ($n=7$), yoğun boyanan olgularda %50 ($n=6$) oranlarında ekstralenfatik lezyon varlığı görüldü. Boyanma yoğunluğu artışı ile ekstralenfatik lezyon görülme yüzdesinde artış izlendi ancak yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı ($p=0,342$) (Tablo 14).

Bulky kitlesi (10 cm' den büyük kitle) olan olguların %50' sinin ($n=4$) orta, %50' sinin ($n=4$) yoğun boyandığı, hafif boyanmanın ise saptanmadığı görüldü. Bulky kitlesi olmayan olguların %23,5 ($n=8$) yoğun, %47,1 ($n=16$) orta ve %29,4 ($n=10$) hafif boyandığı izlendi. Hafif boyanan olguların hiçbirinde bulky kitle izlenmedi. Orta boyanan olgularda %20 ($n=4$), yoğun boyanan olgularda %33,3 ($n=4$) oranda bulky kitle saptandı. Boyanma yoğunluğu artışı ile bulky kitle görülme yüzdesi arasında doğru orantı olduğu görüldü ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı ($p=0,139$) (Tablo 15).

Tablo 15. VDR ile bulky kitle ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Bulky kitle	Yok	Sayı	10	16	8	34
		% Bulky kitle içinde	29,4%	47,1%	23,5%	100,0%
		% VDR içinde	100,0%	80,0%	66,7%	81,0%
	Var	Sayı	0	4	4	8
		% Bulky kitle içinde	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
		% VDR içinde	0,0%	20,0%	33,3%	19,0%
Toplam	Sayı	10	20	12	42	
	% Bulky kitle içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri						0,139

Birinci hat tedavi sonrası radyolojik bulgulara regresyon saptanan olguların %25' i (n=9) hafif, %47,2' si (n=17) orta, %27,8' i (n=10) yoğun boyanma gösterdi. Tedavi sonrası progresyon görülen olguların %20' sinin (n=1) hafif, %40' ının (n=2) orta, %40' ının (n=2) yoğun boyandığı görüldü. Hafif boyanan olgularda %90 (n=9), orta boyanan olgularda %85 (n=17), yoğun boyanan olgularda %83,3 (n=10) oranlarında regresyon saptandı. Hafif ve orta boyanan olgularda %10 (n=1/2), yoğun boyanan olgularda %16,6 (n=2) oranlarında progresyon izlendi. Boyanma yoğunluğu ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0,835) (Tablo 16).

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında ortalama yaşı 44' tü. Maksimum 78, minimum 19 yaşlarında olan hastalar izlendi. IPS skora göre 45 yaş ve üzeri tanı alan hastalar kötü prognoz olarak değerlendirilmektedir (57). Çalışmamızda 45 yaş ve üstü hasta sayısı 20 (%46,2), 45 yaş altındaki hasta sayısı 22 (%52,4) bulundu. Yaş ile VDR boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,858).

Tablo 16. VDR ile tedaviye yanıt ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Tedavi yanıt	Tedavi verilemedi	Sayı	0	1	0	1
		% Tedavi yanıtı içinde	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% VDR içinde	0,0%	5,0%	0,0%	2,4%
	Progresyon	Sayı	1	2	2	5
		% Tedavi yanıtı içinde	20,0%	40,0%	40,0%	100,0%
		% VDR içinde	10,0%	10,0%	16,7%	11,9%
	Regresyon	Sayı	9	17	10	36
		% Tedavi yanıtı içinde	25,0%	47,2%	27,8%	100,0%
		% VDR içinde	90,0%	85,0%	83,3%	85,7%
Toplam	Sayı	10	20	12	42	
	% Tedavi yanıtı içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri						0,835

Hastaların LDH değeri, ortalama 226 U/L, maksimum 610 U/L, minimum 119 U/L değerlerinde görüldü. Hafif boyanan olgularda ortalama LDH değerinin 223 U/L, orta boyanan olgularda ortalama LDH değeri 234 U/L, yoğun boyanan olgularda ortalama LDH değeri 214 U/L izlendi. LDH değeri ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,228$).

Serum albumin düzeyi ortalama 4,04 g/dl, maksimum 4,80 g/dl, minimum 2,80 g/dl değerlerinde izlendi. Ortalama albümin değeri hafif boyanan olgularda 4,10 g/dl, orta boyanan olgularda 3,93 g/dl, yoğun boyanan olgularda 4,17 g/dl olarak bulundu. Albümin değeri ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,748$).

Eritrosit sedimentasyon hızı ortalama olarak 41 mm/saat saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı maksimum 126 mm/saat minimum 5 mm/saat değerlerinde izlendi. Hastaların ortalama eritrosit sedimentasyon hızı hafif boyanan olgularda 32 mm/saat, orta boyanan olgularda 51 mm/saat, yoğun

boyanan olgularda 32 mm/saat saptandı. Sedimentasyon değeri ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,298$).

Hemoglobin değeri ortalama 12,9 g/dl, maksimum 16,3 g/dl minimum 7,8 g/dl değerlerinde bulundu. Hastaların ortalama hemoglobin değeri hafif boyanan olgularda 13,6 g/dl, orta boyanan olgularda 12,1 g/dl, yoğun boyanan olgularda 13,7 g/dl saptandı. Hemoglobin değeri ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,079$).

Hastaların ortalama lökosit sayısı $9,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ saptandı. Maksimum $21,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ minimum $2,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ değerlerinde izlendi. Hastaların ortalama lökosit sayısı hafif boyanan olgularda $7,4 \times 10^3/\mu\text{l}$, orta boyanan olgularda $9,5 \times 10^3/\mu\text{l}$, yoğun boyanan olgularda $10,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ saptandı. Boyanma yoğunluğu artışı ile ortalama lökosit sayısında artış izlendi. Lökosit sayısı ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,214$). Lenfosit sayısı ortalama $1,81 \times 10^3/\mu\text{l}$, maksimum $4,90 \times 10^3/\mu\text{l}$ minimum $0,30 \times 10^3/\mu\text{l}$ değerlerinde izlendi. Hastaların ortalama lenfosit sayısı hafif boyanan olgularda $2,08 \times 10^3/\mu\text{l}$, orta boyanan olgularda $1,54 \times 10^3/\mu\text{l}$, yoğun boyanan olgularda $2,05 \times 10^3/\mu\text{l}$ saptandı. Lenfosit sayısı ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0,316$).

Eozinofil sayısı ortalama $0,2 \times 10^3/\mu\text{l}$, maksimum $0,72 \times 10^3/\mu\text{l}$ minimum $0,00 \times 10^3/\mu\text{l}$ değerlerinde görüldü. Hastaların ortalama eozinofil sayısı hafif boyanan olgularda $0,22 \times 10^3/\mu\text{l}$, orta boyanan olgularda $0,15 \times 10^3/\mu\text{l}$, yoğun boyanan olgularda $0,27 \times 10^3/\mu\text{l}$ saptandı. Eozinofil sayısı ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,238$).

Ann-Arbor evreleme sistemine göre hastaların tutulan nodal alanları belirlendi. Hastaların ortalama 4,7 lenf nodu bölgesinin tutulduğu izlendi. Maksimum 13, minimum 1 alan tutulumu görüldü. Tutulan nodal alan sayısı ortalama olarak hafif boyanan olgularda 4,3, orta boyanan olgularda 4,7, yoğun boyanan olgularda 5,2 olarak saptandı. Boyanma yoğunluğu artışı ile

nodal alan sayısında artış izlendi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı ($p=0,667$).

Vitamin D reseptörü ile boyanan zemin hücreleri oranına bakıldığında ortalama %52 hücrenin boya tuttuğu, maximum %90, minimum %10 oranda boyanma olduğu izlendi. Hafif boyanan olgularda %30, orta boyanan olgularda %58, yoğun boyanan olgularda %60 oranda zemin hücresinin boyandığı izlendi. Vitamin D reseptör boyanma yoğunluğunda artış ile boyanan zemin hücrelerinde artış izlendi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark görüldü ($p=0,006$).

Hastalar prognostik özelliklerine göre erken ve ileri evre, iyi ve kötü prognoz olarak gruplandırıldı (Tablo 17). Gruplar arasında VDR ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,705$).

Tablo 17. Prognostik gruplar ile VDR ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Prognoz	Erken evre iyi prognoz	Sayı	3	4	2	9
		%Prognoz içinde	33,3%	44,4%	22,2%	100,0%
	Erken evre kötü prognoz	Sayı	1	5	2	8
		%Prognoz içinde	12,5%	62,5%	25,0%	100,0%
	İleri evre iyi prognoz	Sayı	5	5	5	15
		%Prognoz içinde	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
	İleri evre kötü prognoz	Sayı	1	6	3	10
		%Prognoz içinde	10,0%	60,0%	30,0%	100,0%
Toplam	Sayı	10	20	12	42	
	%Prognoz içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%	
P değeri					0,705	

Hastalar erken evre (evre 1 ve 2) ve ileri evre (evre 3 ve 4) olarak 2 gruba ayrıldı. Erken evre olan hastaların %23,5' inin ($n=4$) hafif, %52,9' unun ($n=9$) orta, %23,5' inin ($n=4$) yoğun boyandığı görüldü. İleri evre olan hastaların %24' ünün ($n=6$) hafif, %44' ünün ($n=11$) orta, %32' sinin ($n=8$) yoğun boyandığı saptandı. Evre özellikleri ile VDR boyanma yoğunluğu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,809$) (Tablo 18).

Tablo 18. Erken ve ileri evre hastalar ile VDR ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Evre	Erken evre	Sayı	4	9	4	17
		% Evre içinde	23,5%	52,9%	23,5%	100,0%
	İleri evre	Sayı	6	11	8	25
		% Evre içinde	24,0%	44,0%	32,0%	100,0%
Toplam		Sayı	10	20	12	42
		% Evre içinde	23,8%	47,6%	28,6%	100,0%
P değeri						0,809

Tablo 19. Erken evre hastalar ile VDR ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
Erken evre	İyi prognoz	Sayı	3	4	2	9
		% Erken evre içinde	33,3%	44,4%	22,2%	100,0%
		% VDR içinde	75,0%	44,4%	50,0%	52,9%
	Kötü prognoz	Sayı	1	5	2	8
		% Erken evre içinde	12,5%	62,5%	25,0%	100,0%
		% VDR içinde	25,0%	55,6%	50,0%	47,1%
Toplam	Sayı	4	9	4	17	
	% Erken evre içinde	23,5%	52,9%	23,5%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri						0,539

Erken evre olan hastalar NCCN kılavuzunun prognostik skora göre iyi ve kötü prognoz olarak iki gruba ayrıldı. Hafif boyanan olguların %75' i (n=3) iyi, %25' i (n=1) kötü prognoza sahipti. Orta yoğunlukta boyanan olguların %44' ünün (n=4) iyi, %56,6' sının (n=5) kötü, yoğun boyanma özelliği gösteren olguların %50' sinin (n=2) iyi, %50' sinin (n=2) kötü prognoza sahip olduğu izlendi. Erken evre olan hastaların iyi ve kötü prognostik özellikleri ile VDR boyanma yoğunluğu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0,539) (Tablo 19).

Tablo 20. İleri evre hastalar ile VDR ilişkisi

			VDR Boyanma Yoğunluğu			
			1,00	2,00	3,00	Toplam
İleri evre	İyi prognoz	Sayı	5	5	5	15
		% İleri evre içinde	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
		% VDR içinde	83,3%	45,5%	62,5%	60,0%
	Kötü prognoz	Sayı	1	6	3	10
		% İleri evre içinde	10,0%	60,0%	30,0%	100,0%
		% VDR içinde	16,7%	54,5%	37,5%	40,0%
Toplam	Sayı	6	11	8	25	
	% İleri evre içinde	24,0%	44,0%	32,0%	100,0%	
	% VDR içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
P değeri						0,309

İleri evre olan hastalar IPS' ye göre iyi ve kötü prognoz olarak iki gruba ayrıldı. Hafif boyanan olguların %83,3' ü (n=5) iyi, %16,7' si (n=1) kötü prognoza sahipti. Orta yoğunlukta boyanan olguların %45,5' inin (n=4) iyi, %54,5' inin (n=6) kötü, yoğun boyanma özelliği gösteren olguların %62,5' inin (n=5) iyi, %37,5' inin (n=3) kötü prognoza sahip olduğu saptandı. İleri evre olan hastaların iyi ve kötü prognostik özellikleri ile VDR boyanma yoğunluğu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=0,309) (Tablo 20).

V. TARTIŞMA

D vitamininin temel olarak kemik hastalıkları ile ilişkisi bilinse de yakın zamanda anlaşılan, farklı tiplerde kanserlerle olan ilişkisi hatırı sayılır şekilde dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunun serum D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu, bazı araştırmalarda bölgesel ve/veya bireysel olarak güneşe maruziyet ile D vitamin ve kanser arasındaki ilişkilerin de irdelendiği dikkat çekmekte, ancak oldukça farklı sonuçlar bulunduğu görülmektedir (79,107,108). Bununla birlikte, literatürde Hodgkin lenfoma ve D vitamin ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma olup bunlar da daha çok, farklı kanser gruplarını içeren araştırmalar şeklindedir (109). D vitamini, hücre içi bir vitamin D reseptörüne bağlanarak etki gösterir. VDR normal barsak epiteli, böbrek tübülüs hücreler ve kemik hücreleri gibi hedef hücrelerde yine makrofajlar, dendritik hücreler, T lenfositler gibi kan hücrelerinde sitoplazma ve nükleus içinde saptanmıştır (82). D vitaminin VDR ile kombinasyonu sonucu oluşan kompleks nükleusta hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoza neden olabilen birçok geni aktive etmektedir. Laboratuvar çalışmaları da aktif D vitamininin VDR aracılığı ile hücre proliferasyonundan sorumlu genleri regüle ederek hücrelerin büyümesini azalttığı gösterilmiştir (89). Çeşitli dokulara ait normal hücrelerde ve tümör hücrelerinde vitamin D reseptör ekspresyonunu araştıran çalışmalar içinde, lenfomada vitamin D reseptör ekspresyonuna ilişkin verilerin sınırlı olduğu görülmektedir.

Hickish ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 13 non-Hodgkin lenfoma hastasının lenf nodu biyopsi örneklerinde vitamin D reseptör ekspresyonu varlığı araştırılmış, 11/13 hastada boyanma saptanmıştır. Boyanma saptanan hastaların 10 tanesinde zayıf boyanma izlenmiştir. Tüm olgularda makrofajlarda ve parakortekte izlenen, T lenfosit olarak düşünülen hücrelerde güçlü boyanma izlenmiştir (110).

Solid tümörlerde yapılan benzer çalışmalara bakacak olursak Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pankreas kanserli 61 hastanın tümör dokularındaki vitamin D reseptör ekspresyonu ile prognostik faktörler

karşılaştırılmıştır. Boyanma yoğunluğu zayıf, orta ve güçlü olarak sınıflandırılmıştır. Boyanan hücre yüzdesi 4 gruba ayrılmış ve her iki verinin çarpımı ile hastalar yüksek ve düşük ekspresyon olarak 2 grupta incelenmiş, Vitamin D reseptörünün pankreas kanserinde diferansiasyon ve progresyon ile ilişkili potansiyel prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (111).

Ditsch ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise 82 meme kanseri vakasında tümör dokusunda vitamin D reseptör ekspresyonu ile uzamış sağkalım ile ilişkisi araştırılmış, klinik prognostik faktörlerden tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu ile vitamin D reseptör ekspresyonu ilişkili olarak bulunmuştur. VDR ekspresyonunun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür. VDR ekspresyonu için yüksek immunreaktivite skoru olanlarda daha iyi progresyonsuz sağkalım izlenmiş, yine yüksek skorlu olanlarda orta/negatif immünreaktivite skoru olanlara göre daha iyi genel sağkalım izlenmiştir (112). Hindistan’ da yapılan bir başka çalışmada ise meme kanseri tanılı hastalarda serum D vitamin değerinin meme kanserinde risk faktörü olup olmadığı ve vitamin D reseptör ekspresyonunun kemoterapiye yanıtta prognostik faktör olarak kullanılabilirliği araştırılmış, hem serum değeri, hem de vitamin D reseptör ekspresyonunu karşılaştırmak için kontrol grubu olarak kanser tanısı almayan elektif meme cerrahisi uygulanan hastalar kullanılmıştır. Serum D vitamin eksikliğinin meme kanser hastalarında (%66) kontrol grubuna (%31,2) göre daha fazla oranda olduğu görülmüştür. Meme kanseri dokusunda benign meme dokusu ile karşılaştırıldığında VDR ekspresyonun belirgin olarak azaldığı izlenmiş, VDR pozitif ve yüksek skora sahip hastalarda neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt oranı belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak vitamin D eksikliğinin meme kanseri gelişmesi için bir risk faktörü olabileceği, immunhistokimyasal yöntemle saptanan VDR’ nin meme kanserinde tedaviye yanıt için belirleyici faktör olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (113).

Lenfoma hastalarının tümör dokusunda vitamin D reseptör düzeyini araştıran Renné ve arkadaşları tarafından yapılan tek çalışmada 55

Hodgkin lenfoma, 135 B-NHL olmak üzere toplam 193 lenfoma olgusunun patolojik preparatları kullanılmış, immünhistokimyasal boyamada zemindeki dendritik hücreler internal pozitif kontrol olarak alınmıştır. %50' den fazla tümör hücresinde vitamin D reseptör boyanması varsa olgu pozitif boyanma olarak kabul edilmiştir. Hodgkin lenfoma hastalarında %80 (n=44/55), non-Hodgkin lenfoma olgularında ise sadece %17,4 (n=24/138) hastada pozitif boyanma elde edilmiş, boyanma açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede Hodgkin ve non-Hodgkin hastaları arasında boyanma açısından anlamlı fark saptanmıştır. Hodgkin lenfoma alt gruplarında en fazla boyanma noduler sklerozan %88,5 (n=23/26) alt tipte saptanmış, %75 (15/20) oranda miks sellüler, %67,7 (n=6/9) oranda noduler lenfosit predominant alt tipte boyanma pozitifliği saptanmıştır (106).

Çalışmamızda Hodgkin lenfoma olgularında Non-hodgkin lenfoma olgularına göre anlamlı şekilde boyanma farkı olması nedeni ile sadece Hodgkin lenfoma hastaları yer almıştır. Çalışmamız Hodgkin lenfoma olgularının prognostik önemi bilinen klinik ve laboratuvar verilerinin immünhistokimyasal olarak incelenen vitamin D reseptör ekspresyonu ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Bununla birlikte tüm Hodgkin lenfoma vakalarının tümör dokularında Reed-Sternberg hücrelerinin tamamının vitamin D reseptör ile boyanması, VDR' nin özellikle klasik Hodgkin lenfoma histopatolojik ayırıcı tanısında kullanılmaya aday bir belirleyici olabileceğini akla getirmektedir. Hodgkin lenfoma preparatlarının tümünde boyanma olması nedeni ile klinik ve prognostik göstergelerle kıyaslama açısından preparatlar hafif (1), orta (2), yoğun (3) boyanma özelliklerine göre 3 grupta incelenmiştir. Hastalardan %23,8' i (n=10) hafif boyanma, %47,6' ü (n=20) orta boyanma, %28,6' sı (n=12) yoğun boyanma özelliği göstermiştir. Çalışmamızda Hodgkin lenfoma hastalarının %54,8' inin (n=23) erkek, %45,2' sinin (n=19) kadın olduğu izlenmiş, literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Literatürde Türkiye' de Hodgkin lenfoma hastalarının %62' sinin erkek, %38' inin kadın olduğu görülmektedir (5). Cinsiyet ile VDR ekspresyonu arasında yapılan karşılaştırmada erkek hastalarda orta ve yoğun boyanma yüzdelерinin daha fazla olduğu izlenmiş,

yapılan istatistiksel değerlendirmede boyanma özellikleri ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Erkek hastalarda orta ve yoğun boyanmanın daha fazla olması IPS skorlamasında kötü prognostik kriterlerden olan erkek cinsiyetin VDR ile ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür (57).

Çalışmaya katılan hastaların %96,7' si (n=41) literatürde belirtilen %95 klasik hodgkin lenfoma oranı ile uyumlu saptanmıştır. %45,2' si (n=19) nodüler sklerozan, %37,5' i (n=15) mikst sellüler alt tipte olan vaka oranı literatürde olan %70 nodüler sklerozan, %20-25 mikst sellüler alt tip dağılımı ile uyumlu saptanmış, yine literatürde nadir görülen (%5) nodüler lenfosit predominant alt tipinin çalışmamızda da uyumlu olarak sadece %2,4 (n=1) oranda olduğu izlenmiştir (2). Lenfositlen zengin ve lenfositlen fakir Hodgkin lenfoma olgusu izlenmemiştir. %16 (n=7) hastanın klasik tip olduğu saptanmış ancak alt tiplendirme yeterli doku materyali olmadığı için yapılamamıştır. Hastaların alt tipleri ile yapılan karşılaştırmada alt tipler ile vitamin D reseptörü boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmadaki hastaların %19' unun (n=8) evre 1, %21,4' ünün (n=9) evre 2, %28,6' sının (n=13) evre 3, %31' inin (n=13) evre 4 olduğu görülmüştür. Literatürle belirtilen %60 erken evre (evre 1-2), %40 ileri evre (evre 3-4) oranları ile uyumsuz olarak çalışmamızda ileri evre hasta oranının daha fazla olduğu izlenmiştir (2). Evre ile VDR boyanma özellikleri arasında anlamlı lineer bir ilişki saptanmamıştır.

İmmünohistokimyasal ya da görüntüleme ile saptanan kemik iliği tutulumu hastaların %26,2' sinde (n=11) görülmüş, literatürde belirtilen %5' in çok üzerinde olarak değerlendirilmiştir (50). Sadece immünohistokimyasal olarak tanı konmuş kemik iliği tutulumu olanları değerlendirdiğimizde oranın %2,3 (n=1), yani literatüre yakın olduğu anlaşılmıştır. Bangerter ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada PET BT de kemik iliği tutulumu görülen 44 hastanın 38' inde (%86) biyopside pozitiflik saptanmıştır (114). Young ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada PET BT' de kemik iliği tutulumu

bulunan yerlerden yapılan biyopsiler infiltrasyonun varlığını konfirme etmiştir ve çalışmadaki 45 hastanın %59' unda hastalığın evresinin değiştiği gösterilmiştir (115). Evreleme ve tedaviye yanıt değerlendirmede PET BT' nin yaygınlaşması ile kemik iliği tutulumu tespit edilme oranının artabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda kemik iliği tutulumu ile boyanma özellikleri arasında yapılan karşılaştırmada kemik iliği tutulumu varlığının boyanma yoğunluğunun artışı ile artış gösterdiği izlenmiş ancak istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Bu sonucun çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yine hastaların dalak tutulum özelliklerine göre yapılan kıyaslamada dalak tutulumu ile VDR boyanma yoğunluğu arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Ekstralenfatik lezyonu bulunan olgular %35,7 (n=15) oranında görülmüş, kemik iliği (%26,2), karaciğer (%16), akciğer (%2,3) ve nazofarenks (%2,3) tutulumları saptanmıştır. Aynı hastada birden fazla ekstralenfatik lezyon olabildiği izlenmiştir. Ekstralenfatik lezyon oranı literatürde bulunan %10-15 oranından yüksek olarak saptanmış, bunun nedeninin vakaların büyük kısmını oluşturan kemik iliği tutulumu mevcut hastaların beklenenden fazla olması olarak değerlendirilmiştir. VDR boyanma yoğunluğu artışı ile ekstralenfatik lezyon görülme yüzdesinde artış izlenmiş ancak yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı fark saptanmamıştır.

B semptomları hastalarımızın %45,2' sinde (n=19) izlenmiş, literatürdeki %35-40 oranı ile uyumlu olduğu görülmüştür (2). B semptomları ile yapılan kıyaslamada B semptomu varlığı ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında anlamlı fark izlenmiştir. B semptomu varlığı Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda kötü prognostik kriter olarak bilinmektedir (56). VDR ekspresyonu ile B semptomu varlığı arasında anlamlı ilişki bulunması VDR ekspresyonu şiddetinin Hodgkin lenfomalı hastalarda potansiyel prognostik kriter olarak belirleyici olabileceğini düşündürmüştür.

Kılavuzlarda kötü prognostik olarak bilinen mediastinal kitle ve bulky lezyon çalışmamızda hastalarda sırası ile %7,1 (n=3) ve %19 (n=8) oranlarında saptanmış, VDR boyanma yoğunluğu ile bu veriler arasında yapılan karşılaştırmada VDR boyanma yoğunluğundaki artış ile mediastinal kitle ve bulky lezyon görülme yüzdesinde artış görülmüştür. İstatiksel değerlendirmede anlamlı fark izlenmemiştir. Grup dağılımındaki hasta sayılarının azlığının, istatiksel anlamlı fark izlenememesinde rol oynadığı düşünülmüştür.

Hastaların birinci sıra tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde hafif boyanan olgularda %90 (n=9), orta boyanan olgularda %85 (n=17), yoğun boyanan olgularda %83,3 (n=10) oranda radyolojik bulgulara regresyon izlenmiştir. Hafif ve orta boyanan olgularda %10 (n=1/2), yoğun boyanan olgularda %16,6 (n=2) oranda progresyon görülmüştür. VDR boyanma yoğunluğundaki artış ile tedaviye yanıt oranındaki azalma saptanmış ancak kıyaslamada istatiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında ortalama yaşı 44 saptanmış, maksimum 78, minimum 19 yaşında olan hasta izlenmiştir. Hastaların literatürle uyumlu olarak bimodal dağılım gösterdiği görülmüştür (6). 15-30 yaş arasında %38, 55 yaş üzeri %23 hasta saptanmıştır. IPS skorumu sistemine göre 45 yaş ve üzeri tanı alan hastalar kötü prognoz olarak değerlendirilmektedir (57). Çalışmamızda 45 yaş ve üzeri 22 (%52,4), 45 yaş altı 20 (%47,6) hasta izlenmiş, VDR boyanma yoğunluğu ile yapılan karşılaştırmada istatiksel anlamlı fark görülmemiştir.

Prognostik laboratuvar parametrelerine bakıldığında hemoglobin, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, LDH, albümin, eritrosit sedimentasyon hızı değerleri ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Ann-Arbor evreleme sistemine göre hastaların tutulan nodal alanları belirlenmiş, hafif boyanan olgularda ortalama 4,3, orta boyanan olgularda ortalama 4,7, yoğun boyanan olgularda ortalama 5,2 nodal alan tutulumu

izlenmiştir. Boyanma yoğunluğu artışı ile nodal alan sayısında istatistiksel anlamlı olmayan artış izlenmiştir.

Evre 1 ve 2 hastalar erken evre, evre 3 ve 4 hastalar ileri evre olarak gruplandırılmaktadır. Çalışmamızda erken evre hastalar NCCN kılavuzunun skorlama sistemine göre, ileri evre (evre 3-4) hastalar IPS skorlama sistemi kullanılarak, iyi ve kötü prognoz olarak gruplandırılmış, erken evre hastalar kendi içinde, ileri evre hastalar kendi içinde iyi ve kötü prognoza ayrılıp birbirinden bağımsız şekilde VDR boyanma özelliklerine göre karşılaştırılmıştır. Gruplar içinde VDR boyanma yoğunluğu ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Vitamin D reseptörü ile boyanan zemin hücreleri (lenfositler, dendritik hücreler vb.) oranına bakıldığında hafif boyanan olgularda %30, orta boyanan olgularda %58, yoğun boyanan olgularda %60 oranda zemin hücrelerinin boyandığı izlenmiştir. Lenf nodunun tümör hücresi izlenmeyen alanlarında da zemin hücrelerinde boyanma görülmüştür. Vitamin D reseptör boyanma yoğunluğunda artış ile boyanan zemin hücrelerinde artış saptanmış, yapılan istatistiksel değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark elde edilmiştir. Noduler sklerozan ve mikst sellüler Hodgkin lenfoma alt tipleri ayrıca kendi aralarında zemin hücrelerinin boyanma yüzdesi açısından karşılaştırılmış, istatistiksel anlamlı fark elde edilememiştir.

Yapılan değerlendirmede çalışmaya dahil edilen Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda klinik prognostik önemi bilinen bulgulardan sadece B semptomu varlığı ile VDR boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. VDR ekspresyonu ile B semptomu varlığı arasında anlamlı ilişki bulunması VDR ekspresyonu şiddetinin Hodgkin lenfomalı hastalarda potansiyel prognostik belirteç olabileceğini düşündürmüştür. Erkek cinsiyet, kemik iliği tutulumu, ekstral enfatik alan tutulumu, mediastinal kitle, bulky kitle, ortalama lökosit sayısı, nodal alan sayısı ve tedaviye yanıt oranları ile VDR boyanma yoğunluğu arasında ilişki saptanmış ancak istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Diğer prognostik verilerden yaş, hastalığın evresi, dalak tutulumu, hemoglobin, albümin, LDH, sedimentasyon değeri, lenfosit ve

eozinofil sayısı, alt tip verileri ve prognostik gruplar ile VDR boyanma yoğunluğu arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünölmüştür.



VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hodgkin lenfoma tanılı %40' ı (n=17) erken evre, %60' ı (n=25) ileri evre hastanın katıldığı çalışmamızda prognostik önemi bilinen klinik ve laboratuvar verilerinden B semptomu ile VDR arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Erkek cinsiyet, kemik iliği tutulumu, ekstralatenfatik alan tutulumu, mediastinal kitle, bulky kitle, ortalama lökosit sayısı, nodal alan sayısı ve tedaviye yanıt oranları ile VDR boyanma yoğunluğu arasında ilişki saptanmış ancak istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Diğer prognostik verilerden yaş, hastalığın evresi, dalak tutulumu, hemoglobin, albümin, LDH, sedimentasyon değeri, lenfosit ve eozinofil sayısı, alt tip verileri ve prognostik gruplar ile VDR boyanma yoğunluğu arasında ilişki saptanmamıştır. Hasta sayısının azlığı karşılaştırma yapılan alt grupların küçük olmasına yol açmıştır. Bunun sonuçları etkilemesi olasıdır.

Mikst sellüler ve noduler sklerozan dışındaki Hodgkin lenfoma alt gruplarının çalışmamızda bulunmaması VDR ile histolojik alt tiplerin ilişkisini değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

Kötü prognostik kriter olarak bilinen B semptomu varlığı ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Vitamin D reseptör yoğunluğunun potansiyel prognostik ölçüt olarak kullanılabilirliği akla gelmekte olup bunu desteklemek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın literatürden daha fazla oranda ileri evredeyken tanı alması, erken tanı konma sorununu akla getirdiği gibi daha fazla erken evre hastaların bulunduğu çalışmalarda sonuçları gözden geçirmek uygun olacaktır.

Çalışmamız, literatür verilerine göre, Hodgkin lenfoma tümör dokusunda VDR' nin gösterildiği ikinci, bunun prognostik açıdan önemli klinik ve laboratuvar özellikleriyle ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Bununla birlikte tüm Hodgkin lenfoma vakalarının tümör dokularında Reed-Sternberg hücrelerinin tamamının vitamin D reseptör ile boyanması, VDR' nin özellikle klasik Hodgkin lenfoma histopatolojik ayırıcı tanısında kullanılamaya aday bir belirleyici olabileceğini akla getirmektedir.

Bir ön çalışma olarak nitelendirilebilecek bu çalışmamız sonucunda Hodgkin lenfomalı hastalarda tümör dokusunda immünhistokimyal yöntemle saptanan VDR' nin tanısal ve prognostik önemini daha iyi değerlendirebilmek için, serum D vitamin düzeyini, diğer histolojik alt tipleri ve tedavi sonuçlarını da içeren ve daha fazla sayıda hastanın incelendiği, daha kapsamlı çalışmaların yararlı olacağı düşünülmektedir.



VII. ÖZET

HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA, TÜMÖR DOKUSUNDA VİTAMİN D3 RESEPTÖR EKSPRESYONU VE VİTAMİN D3 RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN KLİNİK ÖZELLİKLER VE PROGNOSTİK GÖSTERGELERLE İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: D vitamini ve kanser ilişkisi uzun zamandır araştırmacıların ilgisini çekmektedir. D vitamininin farklı tiplerde kanserlerle ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, D vitamininin dokularda etkisini göstermesi için bağlanması gereken vitamin D reseptörünün (VDR) normal ve tümör dokularında incelendiği çalışmalar sınırlıdır. Hodgkin lenfomada VDR' nin non-Hodgkin lenfomaya göre yüksek oranda boyandığı, yapılan tek çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda HL tanılı hastalarımızın tümör dokusunda vitamin D reseptör düzeyinin incelenmesi yanısıra, vitamin D reseptör ekspresyonunun hastalığın klinik özellikleri ve prognostik göstergeler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda Hodgkin Lenfoma tanısı konmuş hastaların tümör dokusu biyopsi örnekleri ve hasta dosya kayıtları kullanılmıştır. 42 hastanın doku biyopsi örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hodgkin lenfoma tanısı almış hastaların tümör dokularında immünohistokimyasal yöntemle vitamin D reseptör boyaması yapılmıştır. VDR boyanma yoğunluğuna göre hafif, orta ve güçlü boyanma şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri ve biyokimyasal değerleri geriye dönük dosya incelemesi ile kaydedilmiş klinik ve prognostik özellikleri ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma kurumsal etik kurul tarafından onaylanmıştır.

Bulgular: Değerlendirmede Hodgkin lenfoma hastalarının tümör dokularında Reed-Sternberg hücrelerinin tümünde VDR boyası pozitif saptanmıştır. VDR boyanma yoğunluğu ile klinik prognostik önemi bilinen bulgular karşılaştırıldığında sadece B semptomu varlığı ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Cinsiyet, kemik iliği tutulumu, ekstralatenfatik alan tutulumu, mediastinal kitle, bulky kitle, ortalama lökosit sayısı, tedaviye yanıt oranları ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında ilişki saptanmış ancak istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Diğer prognostik verilerden yaş, hastalığın evresi, dalak tutulumu, hemoglobin, albümin, LDH, sedimentasyon değeri, lenfosit ve eozinofil sayısı, alt tip verileri ve prognostik gruplar ile VDR boyanma yoğunluğu arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız, literatür verilerine göre, Hodgkin lenfoma tümör dokusunda VDR' nin gösterildiği ikinci, bunun prognostik açıdan önemli klinik ve laboratuvar özellikleriyle ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Bununla birlikte tüm Hodgkin lenfoma vakalarının tümör dokularında Reed-Sternberg hücrelerinin tamamının vitamin D reseptör ile boyanması, VDR' nin özellikle klasik Hodgkin lenfoma histopatolojik ayırıcı tanısında kullanılamaya aday bir belirleyici olabileceğini akla getirmektedir. Hodgkin lenfomalı hastalarda tümör dokusunda immünohistokimyasal yöntemle saptanan VDR' nin tanısal ve prognostik önemini daha iyi değerlendirebilmek için, serum D vitamini düzeyini ve diğer histolojik alt tipleri de içeren ve daha fazla sayıda hastanın incelendiği, daha kapsamlı çalışmaların yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, D vitamini, Vitamin D reseptörü, Prognostik belirleyici

VIII. SUMMARY

EXPRESSION OF VITAMIN D3 RECEPTOR IN TUMOR TISSUE AND RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL FEATURES, PROGNOSTIC INDICATORS AND EXPRESSION OF VITAMIN D3 RECEPTOR IN HODGKIN LYMPHOMA

Introduction: The relation between Vitamin D and cancer was an interesting topic among researchers for a long time. The association of Vitamin D with different types of cancer have been investigated. However, there are a limited number of studies about the expression of Vitamin D receptors in the normal and tumor tissues which are required for Vitamin D's binding and its cellular activity. In one study, it has been shown that VDR was stained more in Hodgkin lymphoma than non-Hodgkin lymphoma. In our study, we aimed to investigate the expression of vitamin D receptor and the relation between clinical features, prognostic indicators and expression of vitamin D receptor in HL

Materials and Methods: In our study, pathology records and medical files of patients with Hodgkin lymphoma were used. 42 tissue samples were analyzed retrospectively. Vitamin D receptor staining was performed with immunohistochemistry. The patients are divided into low, medium and intensive stained subgroups. The demographic data, clinical and biochemical values of patients were reviewed retrospectively and the association between clinical features, prognostic indicators and vitamin D receptor expressions were examined. The study was approved by the Institutional Ethics Committee.

Results: VDR staining was positive in all patients Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. VDR staining positive groups were compared with clinical prognostic indicators and the only statistically significant relation was shown with the presence of B symptoms. Gender, bone marrow involvement, extralymphatic involvement, mediastinal mass, bulky mass, mean leukocyte count, treatment response were associated with vitamin D receptor staining intensity, but they were statistically insignificant. Other prognostic data such as age, stage of disease, involvement of spleen, serum hemoglobin level, serum albumin level, LDH, sedimentation rates, lymphocyte and eosinophil count, subgroup data and prognostic groups were not found to be associated with VDR staining levels.

Conclusion: Our study was second to show VDR in tumor Hodgkin Lymphoma tumor tissues and meant to be first to study its association with prognostically significant clinical and biochemical laboratory results. In our study, vitamin D receptor staining in all Hodgkin lymphoma patients led to the conclusion that VDR can be used in histopathological differential diagnosis of HL. More studies are needed to assess for demonstrating the relation between prognostic and diagnostic indicators and vitamin D receptor intensity of immunohistochemically detected VDR in tumor tissues of Hodgkin lymphoma and also further more studies with serum vitamin D levels and other histologic subtypes and can provide more reliable results.

Keywords: Hodgkin lymphoma, vitamin D, vitamin D receptor, prognostic indicator

IX. KAYNAKLAR

1. Hoffman R, Hematology Basic Principles and Practice 6 Edition, 72: 1126–1240.
2. Swerdlow, S.H, Harris, N.L, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
3. Caporaso NE, Goldin LR, Anderson WF, Landgren O. Current Insight on Trends, Causes, and Mechanisms of Hodgkin' s Lymphoma. Cancer J. 2009 Mar-Apr;15(2):117-123.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65:5.
5. Eser, S., et al., Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pac J Cancer Prev, 2010. 11(6):1731-9.
6. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al. (Eds). SEER cancer statistics review: 1973-1994, NIH publ no. 97-2789, National Cancer Institute, Bethesda 1997.
7. Westergard T, Melbye M, Pedersen JB, et al. 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: 977-981.
8. Cozen W, Katz J, Mack TM. Risk patterns of Hodgkin' s disease in Los Angeles vary by cell type. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992; 1:261.
9. Glaser SL. Regional variation in Hodgkin' s disease incidence by histologic subtype in the US. Cancer 1987; 60:2841.

10. McNally RJ, Alston RD, Cairns DP, et al. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. *Br J Haematol* 2003; 123:60.
11. Hu E, Hufford S, Lukes R, et al. Third-World Hodgkin' s disease at Los Angeles Sayiy-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol* 1988; 6:1285.
12. Linabery AM, Erhardt EB, Fonstad RK, et al. Infectious, autoimmune and allergic diseases and risk of Hodgkin lymphoma in children and adolescents: a Children' s Oncology Group study. *Int J Cancer* 2014; 135:1454.
13. Jarrett RF, MacKenzie J. Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin' s disease. *Semin Hematol* 1999; 36:260.
14. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, et al. Risk factors for Hodgkin' s disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer* 2000; 82:1117.
15. Lehtinen T, Lumio J, Dillner J, et al. Increased risk of malignant lymphoma indicated by elevated Epstein-Barr virus antibodies--a prospective study. *Cancer Causes Control* 1993; 4:187.
16. Grufferman S, Davis MK, Ambinder RF, et al. A protective effect of breast-feeding on risk of Hodgkin' s disease in children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12:13.
17. Chang ET, Zheng T, Weir EG, et al. Aspirin and the risk of Hodgkin' s lymphoma in a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:305.
18. Nieters A, Rohrmann S, Becker N, et al. Smoking and lymphoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1081.

19. Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998. *Cancer* 2003; 98:300.
20. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:425.
21. Tinguely M, Vonlanthen R, Müller E, et al. Hodgkin' s disease-like lymphoproliferative disorders in patients with different underlying immunodeficiency states. *Mod Pathol* 1998; 11:307.
22. Mack T.M., et al. , Concordance for Hodgkin' s disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *New England Journal of Medicine*, 1995. 332(7): p. 413-419. .
23. Hjalgrim H, Rasmussen S, Rostgaard K, et al. Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:780.
24. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic Sayiries. *Blood* 2015; 126:1990.
25. Grufferman S, Cole P, Smith PG, Lukes RJ. Hodgkin' s disease in siblings. *N Engl J Med* 1977; 296:248.
26. Freedman L.S., Barchana M., Al-Kayed S., et al. (2003), A comparison of population-based cancer incidence rates in Israel and Jordan. *Eur J Cancer*; 12: 359-65.
27. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, et al. HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease. *Blood* 2002; 99:690.
28. Huang X, Kushekhar K, Nolte I, et al. Multiple HLA class I and II associations in classical Hodgkin lymphoma and EBV status defined subgroups. *Blood* 2011; 118:5211.

29. Niens M, Jarrett RF, Hepkema B, et al. HLAA02 is associated with a reduced risk and HLA- A01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;110:3310–15.
30. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin' s disease and Epstein-Barr virüs. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 1989;320:689-695.
31. Betchel D, Kurth J, Unkel C, et al. Transformation of BCR-deficient germinal center B cells by EBV supports a major role of the virüs in the pathogenesis of Hodgkin and posttransplantation lymphomas. *Blood* 2005;106:4345-4350.
32. Kilger E, Kieser A, Baumann M, et al. Epstein-Barr virus-mediated B-cell proliferation is dependent upon latent membrane protein 1, which simulates an activated CD40 receptor. *EMBO J.* 1998 Mar 16;17(6):1700-9.
33. Mancao C, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A is a B-cell receptor mimic and essential for B-cell survival. *Blood.* 2007 Nov 15;110(10):3715-21.
34. Enblad, G., Sandvej, K., Lennette, E., et al. (1997), Lack of correlation between EBV serology and presence of EBV in the Hodgkin and Reed-Sternberg cells of patients with Hodgkin' s disease. *Int J Cancer*; 72: 394-7.
35. Tomita Y, Ohsawa M, Kanno H. Epstein-Barr virus in Hodgkin' s disease patients in Japan. *Cancer* 1996;77(1):186–92.
36. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1321–1330.
37. Vineis, P., Crosignani, P., Vigan , C., et al. (2001), Lymphomas and multiple sclerosis in a multicenter case-control study. *Epidemiology*; 12: 134-5.

38. Landgren O., Björkholm, M., Montgomery, S.M., et al. (2006) Personal and family history of autoimmune diabetes mellitus and susceptibility to young-adult-onset Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*; 118: 449-52.
39. Wolk, A., Gridley, G., Svensson, M., et al. (2001), A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*; 12: 13-21. .
40. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, et al. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:151-74.
41. Fiumara P, Snell V, Li Y, et al. Functional expression of receptor activator of nuclear factor kappaB in Hodgkin disease cell lines. *Blood*. 2001;98(9):2784-90.
42. Mathas S, Lietz A, Anagnostopoulos I, c-FLIP Mediates Resistance of Hodgkin/Reed-Sternberg Cells to Death Receptor–induced Apoptosis, *J. Exp. Med*. Volume 199, Number 8, April 19, 2004 1041–1052.
43. Küppers R. Molecular biology of Hodgkin' s lymphoma. *Adv Cancer Res* 2002; 84:277-312.
44. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin' s disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin' s disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lympho.
45. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular grow.
46. <http://www.pathologyoutlines.com>.
47. <http://www.webpathology.com>.
48. Medeiros LJ. Hodgkin' s disease. *Cancer* 1995;1:357-369.

49. Wintrobe M.M. and J.P. Greer, Wintrobe' s clinical hematology. Vol. 1. 2009.
50. Guermazi A., et al., Extranodal Hodgkin Disease: Spectrum of Disease 1.
51. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Wholebody positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin' s disease. *Haematologica*. 2001;86:266-73.
52. El-Galaly TC, d' Amore F, Mylam KJ, Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography–Staged Treatment-Naive Patients With Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:45084514.
53. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 Aug;50(8):1257-60.
54. André M, Vander Borgh T, Bosly A. Interim FDG-PET Scan in Hodgkin' s Lymphoma: Hopes and Caveats. *Adv Hematol*. 2011;2011:430679.
55. Townsend W, Linch D. Hodgkin' s lymphoma in adults. *Lancet* 2012; 380: 836844.
56. NCCN Guidelines Version 2.2014, Hodgkin Lymphoma, 'Examples of Unfavorable Risk Factors for Stage I-II Hodgkin Disease' , HODG-A, www.nccn.org.
57. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin' s disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin' s Disease. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19. 339(21):1506-14.
58. Jones E. and P. Mauch. Limited radiation therapy for selected patients with pathological stages IA and IIA Hodgkin' s disease. in *Seminars in radiation oncology*. 1996. Elsevier.

59. Biti G., et al., Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin' s disease: eight-year update of an Italian prospective randomized study. *Journal of clinical oncology*, 1992. 10(3): p. 3.
60. Gustavsson A., Osterman B., Cavallin-ståhl E., (2003) A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Hodgkin' s Lymphoma, *Acta Oncologica*, 42:5-6, 589-604.
61. Engert A., Plütschow A., Eich HT., Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin' s Lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-52.
62. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin' s disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1916-1927.
63. Eich HT., Diehl V, Görgen H., Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin' s Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial, *J Clin Oncol* (2010) 28:4199-4206.
64. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin' s lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio .
65. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Stenning SP, Hancock BW and the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin' s lymphoma
66. Loeffler M., et al., Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin' s disease. International Database on Hodgkin' s Disease Overview Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 1998. 16(3): p. 818-829.

67. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Randomized Phase III Trial of ABVD Versus Stanford V With or Without Radiation Therapy in Locally Extensive and Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496).
68. NCCN Guidelines Version 2.2016, Hodgkin Lymphoma, Treatment guidelines MS 9-29, www.nccn.org.
69. Oza AM, Ganesan TS, Leahy M, et al. Patterns of survival in patients with Hodgkin's disease: long follow up in a single centre. *Ann Oncol* 1993;4:385-392.
70. Blum K., et al. A phase II study of bortezomib in relapsed Hodgkin lymphoma: preliminary results of CALGB 50206. in ASCO Annual Meeting Proceedings. 2006.
71. Kuruvilla J., et al., A phase II study of thalidomide and vinblastine for palliative patients with Hodgkin's lymphoma. *Hematology*, 2006. 11(1):25-29.
72. Younes A., et al., A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer*, 2003. 98(2):310-314.
73. Younes A., Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *ASH Education Program Book*, 2009. 2009(1):507519.
74. Rothe A, Sasse S, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Jager U, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30 hematologic malignancies: the GermanHodgkin StudyGroup experience. *Blood*. 2012; 120: 1470-1472.
75. Kayaalp S O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2012;12: 1130-1336.
76. Burtis C. A., Ashwood, E. R., & Bruns, D. E, 2012. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*: Elsevier Health Sciences.

77. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, July 2011, 96(7): 1911-30.
78. M.F. Holick, Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis, *Am. J. Clin. Nutr.* 79 (2004) 362–371.
79. Moon S. J., Fryer A. A., Strange R. C., Ultraviolet radiation: effects on risks of prostate cancer and other internal cancers, *Mutation Research* 571 (2005) 207–219.
80. Adams JS, Hewison M Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:471-8.
81. Shao T., Klein, P., & Grossbard, M. L. (2012). Vitamin D and breast cancer. *Oncologist*, 17(1), 36-45. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0278.
82. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012; 33(3): 456-492.
83. Yu XP, Hustmyer FG, Garvey WT, Manolagas SC: Demonstration of a 1,25-dihydroxyvitamin D₃-responsive protein in human lymphocytes: immunologic crossreactivity and inverse regulation with the vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, 88(19):834.
84. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
85. Skrabic V, Zemunik T, Situm M, Terzic J. Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes in the Dalmatian population. *Diabetes Res Clin Pract* 59: 31-35, 2003.
86. Halsall JA, Osborne JE, Pringle JH, Hutchinson PE. Vitamin D receptor gene polymorphisms, particularly the novel A-1012G promoter

polymorphism, are associated with vitamin D3 responsiveness and non-familial susceptibility in psoriasis. *Pharmacogenet Genom*.

87. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179:1634.1647.

88. Penna G, Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405. 2411.

89. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anticancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51: 311.336 .

90. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 26-34.

91. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1721S.

92. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006) *Cancer Res* 2010;70 (21): 8587e97.

93. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25- dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Urol* 1998; 159:2035.2039; discussion 2039. 2040.

94. Freedman D.M, Anne C. Looker, Shih-ChenChang, Barry I. Graubard, Prospective Study of Serum Vitamin D and Cancer Mortality in the United States, *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 1594 – 602 .

95. IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon. November 2008. http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf.

96. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340:b5500.
97. Weinstein SJ, Yu K, Horst RL, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risks of colon and rectal cancer in Finnish men. *Am J Epidemiol* 2011; 173:499.
98. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172:81.
99. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92:123.
100. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:796.
101. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:690.
102. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1466e74. PMID: 16204696, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji293>.
103. Hu S, Ma F, Collado-Mesa F, Kirsner RS. Ultraviolet radiation and incidence of non-Hodgkin's lymphoma among Hispanics in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:59 – 64.

104. AC Porojnicu, TE Robsahm, Season of diagnosis is a prognostic factor in Hodgkin's lymphoma: a possible role of sun-induced vitamin D, *British Journal of Cancer* (2005) 93, 571 – 574.
105. Anna Łuczyńska, Rudolf Kaaks, Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *Am J Clin Nutr* 2013;98: 827–38.
106. Christoph Renné, Alexander H Benz, Vitamin D3 receptor is highly expressed in Hodgkin's lymphoma, Renné et al. *BMC Cancer* 2012,12:215.
107. Kumagai T., O' Kelly J., Said J. W., Vitamin D2 Analog 19-nor-1,25-Dihydroxyvitamin D2: Antitumor Activity Against Leukemia, Myeloma, and Colon Cancer Cells, *JNCI J Natl Cancer Inst* (2003) 95 (12): 896-905. doi: 10.1093/jnci/95.12.896.
108. Purdue M.P, Freedman D. M., Gapstur S. M., Circulating 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers, *Am J Epidemiol* 2010;172:58–69.
109. Grant WB. Ecologic studies of solar UV-B radiation and cancer mortality rates. *Recent Results Cancer Res.* 2003;164:371–377.
110. Hickish T, Cunningham D, Colston K, The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer* 1993, 68(4):668–672.
111. Wang K, Dong M, Sheng W, Expression of vitamin D receptor as a potential prognostic factor and therapeutic target in pancreatic cancer. *Histopathology.* 2015 Sep;67(3):386-97. doi: 10.1111/his.12663. Epub 2015 Mar 31.
112. Ditsch N, Toth B, Mayr D, The association between vitamin D receptor expression and prolonged overall survival in breast cancer. *J Histochem*

Cytochem. 2012 Feb;60(2):121-9. doi: 10.1369/ 002215541 1429155. Epub 2011 Nov 21.

113. Singh K. S, Sonkar A. A, Saxena P, Evalution of effect of Vitamin D levels and tumor Vitamin D receptor status as a risk factor and marker for therapeutic response Indian breast cancer patients. Journal of Clinical Oncology, 2015 ASCO Annual Meeting (May .

114. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin' s disease. Ann Oncol.1998;9:1117–1122 1.

115. Young CS,Young BL, Smith SM. Staging Hodgkin' s disease with 18-FDG PET. Comparison with CT and surgery. Clin Positron Imaging. 1998;1:161–164.