



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YENİ TANI HODGKİN LENFOMA VE NON HODGKİN
LENFOMA VAKALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ SERUM KİNDLİN-3
DÜZEYİNİN TEDAVİ YANITI VE FEBRİL NÖTROPENİ SIKLIĞI
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Melike KESKİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI HODGKİN LENFOMA VE NON HODGKİN
LENFOMA VAKALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ SERUM KİNDLİN-3
DÜZEYİNİN TEDAVİ YANITI VE FEBRİL NÖTROPENİ SIKLIĞI
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Melike KESKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Osman YOKUŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Hastanede çalıştığım süre boyunca desteğini esirgemeyen, karşılaştığım her sorunda bilgisi, deneyimi ve sevgisi ile varlığını hissettiren, tababet sanatının yanında nasıl bir doktor olmamız gerektiğini de öğreten saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hanife USTA ATMACA'ya;

Tez yazım ve hematoloji rotasyon sürecinde, engin bilgi ve deneyimlerini bize cömertçe aktaran, bize her zaman anlayış ve hoşgörü ile davranan Hematoloji Kliniği idari sorumlusu Doç. Dr. Osman YOKUŞ'a;

Bu zor şartlarda bile doktorluk mesleğinin kutsallığına yakışır şekilde tababet sanatını icra eden, bu mesleğe dair umutlarımı diri tutan, nasıl bir doktor olmak istediğimi anlamamı sağlayan ve eğitimime verdiği katkılardan dolayı; Uzm. Dr. İstemi SERİN'e,

Birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitim sürecime verdikleri katkılarından dolayı tüm hocalarım ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemdeki en büyük destekçilerim babam Refik KESKİN'e, annem Fatma KESKİN'e ve canım abim Mehmet KESKİN'e;

Asistan hekimlik süresini keyifli kılan çalışma arkadaşlarım Dr. Begüm GÜLEŞİR'e ve Dr. Ezgi AYDOĞAN'a;

Üniversite yıllarından beri her zaman yanımda olan canım arkadaşlarım Dr. Ayşe Yasemin Gündüz'e ve Dr. Hilal Atılgan'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. LENFOMALAR	1
1.2. KİNDLİNLER	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. NON HODGKİN LENFOMA	4
2.2. HODGKİN LENFOMA	7
2.3. İNTEGRİNLER	10
2.4. KİNDLİNLER	11
3. HASTALAR VE YÖNTEM	15
3.1. ARAŞTIRMA AMACI	15
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE TARİHİ	15
3.3. ARAŞTIRMAYA ALINMA VE ALINMAMA KRİTERLERİ	15
3.3.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri	15
3.3.2. Araştırmaya Alınmama Kriterleri	15
3.4. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ	16
3.5. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI	16
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ	17
3.7. ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKÇA	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	İnsan İmmun Yetmezlik Sendromu
BL	Burkitt Lenfoma
BT	Bilgisayarlı Tomografi
KHL	Klasik Hodgkin lenfoma
CLL/SLL	Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma
DBBHL	Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein Barr Virüsü
ECM	Ekstrasellüler Matriks
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDG	Florodeoksiglukoz
FEN	Febril Nötropeni
FL	Foliküler Lenfoma
HHV-8	İnsan Herpes Virus – 8
HIV	İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
HL	Hodgkin Lenfoma
ICAM	İntersellüler Hücre Adhezyon Molekülü
IPS	Uluslararası Prognostik Skoru
LAD	Lökosit Adhezyon Defekti
LFKHL	Lenfositten Fakir Klasik Hodgkin Lenfoma
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LZKHL	Lenfositten Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma
MAB	Monoklonal Antikor
MALT	Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MHL	Mantle Hücreli Lenfoma
MSKHL	Karma Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma
MZL	Marjinal Zon Lenfoma

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
NK	Natural Killer
NLBHL	Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
NSKHL	Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/CT	Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
VCAM	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Hodgkin Lenfomada Lugano Evrelemesi_____	9
Tablo 2.2. İleri Evre Hodgkin Lenfomada Uluslararası Prognostik Skorlama_____	10
Tablo 3.1. Ölçümlerin Betimsel İstatistikleri ve Normallığı_____	17
Tablo 4.1. Araştırmaya Alınan Toplam Hasta ve Kontrol Grubu Sayıları_____	19
Tablo 4.2. Demografik ve Klinik Özelliklerin Dağılımı_____	19
Tablo 4.3. Kindlin-3 ile Ölçümlerin İlişkisi_____	21
Tablo 4.4. Kindlin-3 Ölçümünün Gruba, Klinik Özelliklere göre Karşılaştırılması_____	22
Tablo 4.5. Kindlin-3 Ölçümü için ROC Analizi Sonuçları_____	23
Tablo 4.6. Kindlin-3 Düzeylerinin Gruplara göre Dağılımı_____	24
Tablo 4.7. Kindlin-3 ROC Düzeylerinin Grup ve Klinik Özellikler ile İlişkisi_____	25
Tablo 4.8. Kindlin-3 Deney Ortalamasına göre Düzeylerinin Grup ve Klinik Özellikler ile İlişkisi_____	26
Tablo 4.9. Tanı Yaşı, Takip Süresi, Laboratuar Ölçümlerinin Kindlin-3 ROC Düzeyine göre Karşılaştırılması_____	27
Tablo 4.10. Tanı Yaşı, Takip Süresi, Laboratuar Ölçümlerinin Kindlin-3 Ortalama Düzeyine göre Karşılaştırılması_____	28

ÖZET

Giriş: Lenfomalar, B lenfosit, T lenfosit ya da NK hücrelerinin anormal klonal çoğalması sonucu gelişen, lenfositlerin heterojen bir grup malignitesidir. NHL ve HL olmak üzere iki alt tipi vardır. Kindlin-3, malignitelerde rolü olduğu düşünülen integrinin aktivasyonu ve fonksiyonunun düzenlenmesinde etkili bir proteindir. Araştırmamız yeni tanı almış NHL ve HL hastalarında, serum kindlin-3 düzeyinin tedavi yanıtı ve febril nötropeni üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla dizayn edilmiştir.

Yöntemler: Hastalar lenfoma tanısı aldıklarında serum örnekleri alınarak kindlin-3 düzeyleri ölçülmüştür. Bu amaçla yeni tanı alan 34 NHL ve 9 HL, 43 hasta (29 E ve 14 K) hasta grubu olarak ve 41 sağlıklı birey (16 E ve 25 K) kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Yaş ortalaması hasta grubunda $53,74 \pm 17$ yıl ve kontrol grubunda $31,68 \pm 7,83$ 'tür. Hasta ve kontrol grubunda serum kindlin-3 düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların kindlin-3 düzeylerine göre tedavi ortası ve sonundaki PET kontrollerindeki tedavi yanıtlarında ve febril nötropeni gelişen ve gelişmeyen hastalarda kindlin-3 düzeylerinde farklılık olup olmadığı araştırıldı. Sonuçlar SPSS ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların serum kindlin-3 düzey ortalaması $2,9 \pm 4$ kontrol grubunun $10,42 \pm 7$ olarak saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır ($p < 0,01$). Hastaların tedavi öncesi serum kindlin-3 düzeyleri ile tedavi yanıtları ve takipleri sırasında febril nötropeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Lenfoma gelişimi ile serum kindlin-3 düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur ancak tedavi yanıtı ve febril nötropeniyle ilişki saptanmamıştır. Prognoz ilişkisi için yeni parametrelerle daha uzun süreli değerlendirmelere ihtiyaç vardır. Sonuçlar kindlin-3 molekülünün lenfoma etiyopatogenezinde olası bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, non-hodgkin lenfoma, hodgkin lenfoma, kindlin-3, tedavi yanıtı, febril nötropeni

ABSTRACT

Introduction: Lymphomas are a heterogeneous group of malignancies of lymphocytes that develop as a result of abnormal clonal proliferation of B lymphocytes, T lymphocytes or NK cells. It has two subtypes, NHL and HL. Kindlin-3 is an effective protein in the regulation of the activation and function of integrin, which is thought to have a role in malignancies. Our study was designed to evaluate the effect of serum kindlin-3 level on treatment response and febrile neutropenia in newly diagnosed NHL and HL patients.

Methods: When patients were diagnosed with lymphoma, serum samples were taken and kindlin-3 levels were measured. For this purpose, 34 newly diagnosed NHL and 9 HL, 43 patients (29 M and 14 F) were included in the study as the patient group and 41 healthy individuals (16 M and 25 F) were included in the study as the control group. The mean age was 53.74 ± 17 years in the patient group and 31.68 ± 7.83 years in the control group. Serum kindlin-3 levels were compared in the patient and control groups. According to the kindlin-3 levels of the patients, it was investigated whether there was a difference in the treatment responses of the PET controls at the middle and end of the treatment, and in the kindlin-3 levels in the patients with and without febrile neutropenia. The results were evaluated with SPSS.

Results: The mean serum kindlin-3 level of the patients was found to be 2.9 ± 4 and 10.42 ± 7 in the control group. When the two groups were compared, there was a significant difference between them ($p < 0.01$). There was no statistically significant difference between the patients' serum kindlin-3 levels before treatment and their response to treatment and the development of febrile neutropenia during their follow-up.

Conclusion: A negative relationship was found between the development of lymphoma and serum kindlin-3 levels, but no relationship was found with treatment response and febrile neutropenia. Longer-term evaluations with new parameters are needed for the prognosis relationship. The results suggest that kindlin-3 molecule can be considered as a possible biomarker in the etiopathogenesis of lymphoma.

Key words: Lymphoma, non-hodgkin lymphoma, hodgkin lymphoma, kindlin-3, treatment response, febrile neutropenia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. LENFOMALAR

Lenfomalar, hematolojik maligniteler içerisinde en sık görülen ve çeşitli klinik prezentasyon, histolojik ve biyolojik özellikleri olan lenfositlerin heterojen bir grup neoplazisidir (1). Bu maligniteler genel olarak lenf nodlarından ya da diğer bölgelerdeki lenf dokularından (ekstranodal lenfoma) gelişir ve tanı anında bir organa lokalize olarak ya da yaygın olarak görülebilir (2). İmmün sistemin solid maligniteleridir (3). İnsan vücudunda her organı etkileyebilmekte ve çok çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilmektedir (4). Klasik olarak Hodgkin lenfoma (HL) ve Non Hodgkin lenfoma (NHL) olarak iki gruba ayrılır. Tüm lenfomaların yaklaşık % 10 unu HL ve %90 ını NHL oluşturur (4,5). Daha sonra HL, klasik ve klasik olmayan tiplere; NHL ise B hücre, T hücre ve NK hücre tiplerine ayrılır (5). Nodüler lenfosit baskın HL hariç en düşük dereceli lenfomalar NHL alt tipleridir. Genel olarak indolan lenfomalar tedavisiz bırakıldığında daha az tehlikelilerdir ancak bunlarda tedavi ile kür sağlanması daha zordur. Bunun nedeni, indolan lenfomaların daha düşük proliferasyon oranına sahip olmasına bağlı olarak kemoterapiye daha az duyarlı olmalarıdır. Hasta performans durumu ile birlikte lenfomaların agresif ya da indolan yapısı tedavinin küratif mi yoksa palyatif mi olacağını öngörmeye belirleyicidir. Düşük dereceli lenfomalarda kür mümkün olmadığında aşırı tedaviden kaçınmak önemlidir. Ayrıca agresif olmayan indolan lenfomalar zaman içerisinde agresif lenfomalara dönüşebilir (5).

Lenfomalar; klinik, morfolojik, immunofenotopik ve sitogenetik özelliklerine göre sınıflandırılır (1, 6). Lenfoma alt tiplerinin çeşitliliği, genel lenfoid öncü hücrelerinin, vücudun doğru zamanda çeşitli antijenik uyarılarla karşılaşarak doğru bağışıklık yanıtı sağlaması için, hem köken hem de fonksiyonel olgunlaşma derecesi bakımından farklılık gösteren sayısız lenfoid alt kümesine dönüştüğü karmaşık fizyolojik süreçleri yansıtır. Neoplazmlar, bu köken ve farklılaşma aşamalarından herhangi birindeki hücrelerden ortaya çıkabilir ve bu karmaşık sürece ek olarak klinikopatolojik özelliklerine katkıda bulunan genetik defektlerin edinilmesine bağlı

olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca, henüz tam olarak anlaşılammış olsa da bir dizi konakçı ve diğer çevresel faktörler lenfoma gelişimini etkiler (6).

Güncel lenfoma sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasıdır (1, 6). Bu sınıflandırmanın kökeni Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından 1994 yılında yayınlanan Revised European–American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) dir (1, 7). İlk DSÖ sınıflandırması 2001 yılında yayınlanmış olup 2008 ve 2016 yıllarında güncellenmiştir (8, 9). DSÖ sınıflandırması, öncü lenfoid hücrelerden gelişen lenfoid neoplazmları, olgun (matür) lenfoid hücrelerden gelişenlerden ayırır ve ayrıca her grubu B hücre veya T hücre kökenine göre ayırır. Çoğunlukla, olgun lenfoid maligniteler NHLyi içerir, HL ayrı olarak değerlendirilir. Olgun histiositik ve dendritik hücre kaynaklı tümörler, lenfoid hücrelerden köken almaz, ancak sıklıkla lenfoid doku içerirler ve tarihsel olarak olgun lenfoid neoplazmlarla birlikte değerlendirilmiştir (10).

Lenfoma erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir ve pek çok lenfomanın görülme riski yaşla birlikte logaritmik olarak artar. Lenfoma insidansı, coğrafi bölgeye ve ırka göre farklılık gösterir (2). Bilimsel gelişmelerin hızı ve güncelliği, doğru tanı koymak için gereken laboratuvar araştırmaların genişliği ile birleştiğinde klinik olarak anlamlı lenfoma alt tiplerinin altında yatan insidans ve hayatta kalma paternleri hakkında güvenilir kapsamlı popülasyona dayalı bilgiler sınırlı olmaktadır (11). 1970 lerden 1990'ların ortasına kadar lenfoma insidansında, NHL insidansında artışa bağlı olarak, %50 artış gözlenmiş (12, 13) olup daha sonrasında insidansı stabil seyretmektedir (2). Lenfoma prognozu; histolojik tipe klinik faktörlere, moleküler özelliklerine ve tedavi yanıtına bağlı olarak değişmektedir (10).

1.2. KINDLİNLER

Kindlinler, integrinlerin aktivasyonunda görevli bir grup fokal adhezyon proteinleridir. Kindlin-1, kindlin-2, kindlin-3 olarak üç üyesi mevcuttur (14). Kindlin-3, kindlin protein ailesi içerisinde yer alan ve integrin Beta zinciri sitoplazmik parçasına bağlanarak integrinlerin fonksiyonlarını düzenleyen bir proteindir (15). Kindlin aracılı integrin aktivasyonunun ve integrin-ligand bağlanmasının sonucu, hücre adhezyonu, yayılması ve göçü, hücre dışı matriksin

(ECM) toplanması, hücre hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşmasıdır (16). kindlin-3, esas olarak hematopoetik hücrelerden sentezlenir. İntegrinler ve kanser patogenezi arasındaki yakın ilişki, kindlinlerin de kanserlerdeki rolünün araştırılmasına yol açmıştır.

Her üç kindlin izoformunun bir çok farklı dokudaki kanserle ilişkisi tanımlanmıştır. Kindlin-3 temel olarak hematopoetik sistemde sentezlenmesine rağmen hematopoetik malignitelerle ilişkisiyle ilgili çok az yayın mevcuttur (17). kindlin-3 kronik myeloid lösemi (18) ve akut myeloid lösemi ile ilişkili olarak bulunmuştur (17). Kindlin molekülleri ve çeşitli kanserlerin gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırarak kanser hücrelerinin gelişimi ve metastazına etkilerini anlamak ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmek hedeflenmektedir (17).

Biz bu klinik çalışmamız ile serumda ölçülen Kindlin-3 molekülünün lenfoma tanısı koyma sürecinde yardımcı bir biyobelirteç olup olmayacağı ve serum düzeyinin prognozu tahmin etmede belirleyici olup olmayacağını araştırmayı amaçladık. Ayrıca lenfoma hastalarında hastalık takibinde sık görülen febril nötropeni atakları ile lökosit fonksiyonlarında görevli kindlin-3 molekülünün ilişkisini de değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda yeni lenfoma tanısı alan hastalar ve sağlıklı erişkin kontrol grubunun serum kindlin-3 düzeyi ölçülerek karşılaştırılmış olup, serum kindlin-3 düzeyi ölçümünün lenfoma hastalığından şüphelenilen hastalarda kolay değerlendirilebilen bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, daha kapsamlı çalışmalarla da desteklendiği takdirde gelecekte sadece bir serum örneği ile lenfoma tanısının konulabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NON HODGKİN LENFOMA

Non Hodgkin Lenfoma (NHL); B lenfositler, T lenfositler ya da NK hücrelerinden (NK/T hücreli lenfomalar çok nadir görülür) köken alan heterojen bir grup lenfoproliferatif hastalıktır. 2022 yılı içerisinde tahmini olarak 80,470 kişi NHL tanısı alacak olup, yaklaşık olarak 20.250 kişinin bu hastalığa bağlı olarak öleceği tahmin edilmektedir (19). NHL, kadın ve erkeklerde yeni tanı kanserlerin 7. en sık nedenidir ve yeni tanı alan kanser hastalarının %4-5'ini ve kanser nedeni ölümlerin %3-4 ünü oluşturur (20). Ulusal Kanser Veritabanında prospektif olarak toplanan verilerde, diffüz büyük B hücreli lenfoma (%32), kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma (%19), foliküler lenfoma (%17), marjinal zon lenfoma (%8), mantle hücreli lenfoma (%4) ve diğer sınıflandırmalara girmeyen periferik T hücreli lenfoma (%2) 1998 ve 2011 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde tanı alan majör lenfoma alt tipleridir (21).

NHL insidansı 1970 ve 1995 yılları arasında dramatik olarak artmıştır. 1990ların ortalarından beri artış stabil seyretmekte iken (22) nihayet 2022 yılında insidans artışı düşüşe geçmeye başlamıştır (19). 1970 ve 1990 yılları arasındaki bu artış kısmen insan immün yetmezlik (AIDS) -ilişkili NHL gelişmesine bağlanmıştır. Ancak insidanstaki artış daha çok HIV enfeksiyonunun sık görülmediği 60 ve 70'li yaşlarda gözlenmiş olup bu artış büyük oranda hastalıkların medikal tanı yöntemlerinin gelişmesi ve buna bağlı olarak diğer majör hastalıklara bağlı ölümlerin azalmasına bağlanmıştır. Son 2 dekatta NHL tanısı alan hastaların yaş ortalaması artmıştır (22). Ayrıca bunun sonucu olarak NHL tanısı alan hastaların önemli komorbid hastalıklarının olması tedaviyi zorlaştırmaktadır. Yaş artışı ve NHL gelişimi arasındaki ilişkinin bazı istisnaları vardır. Lenfoblastik lenfoma çoğunlukla çocuklarda, primer mediastinal B hücreli lenfoma median yaş olarak 35 yaşında, Burkitt lenfoma 20-64 yaş aralığında en sık gözlenir (23).

NCCN kılavuzlarında yer alan en sık Non-Hodgkin lenfoma alt tipleri aşağıda sıralanmıştır (24,25).

B Hücreli lenfomalar:

- 1) Foliküler lenfoma (FL)
- 2) Marjinal zon lenfoma (MZL)
 - a) Gastrik MALT lenfoma
 - b) Gastrik olmayan MALT lenfoma
 - c) Nodal MZL
 - d) Splenik MZL
- 3) Mantle hücreli lenfoma (MHL)
- 4) Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)
- 5) Burkitt lenfoma (BL)
- 6) AIDS ilişkili B hücreli lenfoma
- 7) Post transplant lenfoproliferatif hastalıklar
- 8) Castleman hastalığı

T hücreli lenfomalar:

- 1) Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL)
- 2) Meme implantı ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
- 3) T hücreli prolenfositik lösemi
- 4) Erişkin T hücre lösemi/lenfoma
- 5) Hepatosplenik T hücreli lenfoma
- 6) Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma

2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan sınıflandırma hematolojik maligniteler için uzlaşma sağlanan ilk uluslararası sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmada ilk olarak malignite hücrelerinin kökeni (B,T ya da NK hücre) değerlendirilip, daha sonra öncü lenfositlerden ya da matür lenfositlerden gelişmesine göre lenfomaları alt gruplara ayırır. Daha sonrasında ise spesifik alt tiplere göre uygun tedavileri hedeflemek amacıyla immunofenotipik, genetik ve klinik özelliklerine tekrar düzenleme yapılmıştır. Çeşitli yöntemlerle belirlenen genetik özellikler belli NHL alt tiplerini tanımlamada her geçen gün daha çok önem kazanmaktadır. Aynı zamanda lenfoma etiolojisinde rol oynayan Epstein Barr virüs (EBV), HHV-8, HTLV-1 ve diğer enfeksiyöz faktörlerin tanımlanması da spesifik tanı koymada önemlidir (8, 9).

Epstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile Burkitt lenfoma, primer santral sinir sistemi lenfoması ve ekstranodal NK/T hücreli lenfoma gelişimi arasında ilişki vardır. HTLV-1 enfeksiyonu erişkin T hücreli lenfoma gelişimine neden olmaktadır. HIV enfeksiyonu agresif B hücreli lenfomaların gelişme riskini artırmaktadır. Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi, Chlamydia psittaci ve Campylobacter

jejuni enfeksiyonları ile ilgili organlarda kronik uyarılmaya bağı MALT lenfoma gelişme riski artmaktadır. Kronik Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu lenfoplazmasitik lenfoma ve splenik marjinal zon lenfoma gelişimine neden olmaktadır. İnsan herpes virüs 8 (HHV-8) primer efüzyon lenfoması ile ilişkilidir (5, 26). Herbisid ve pestisid gibi tarım kimyasallarına maruziyet NHL gelişim riskini artırmaktadır. Ayrıca kalıtsal ve edinsel immun yetmezlikler ve otoimmün hastalıklar da lenfoma gelişimiyle ilişkilidir. Bazı coğrafi bölgelerde bazı lenfomalar daha sık görülmekte ve bazı ilaçlar da immun sistemi etkileyerek lenfomaya neden olabilmektedir (5). HL tedavisi almış olan kişilerde NHL gelişme riski artar (26).

DSÖ sınıflandırmasında; çeşitli NHL alt tiplerinde gelişen genetik ve moleküler özelliklerine dayanarak 2008 ve 2016 yıllarında lenfoma etiopatogeneziyle ilgili yeni özellikleri içeren ve bazı heterojen ve anlaşılamayan alt tipleri daha iyi tanımlayan güncellemeler yapıldı.

Lenfomaların yönetiminde en önemli basamak lenfoma alt tipinin uygun patolojik tanısının konmasıdır. Lenfoma tanısının konmasında önerilen ilk yöntem insizyonel ya da eksizyonel lenf nodu örneklemesidir. Genel olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi ve kalın iğne biyopsisi tek başına tanı koymada yeterli yöntemler değildir (24). İmmünohistokimyasal yöntemler NHL'nin çeşitli alt tiplerinin ayırıcı tanısında gereklidir. Bunlar akış sitometrisi ya da immünohistokimya ile yapılabilir ve bu seçim hematopatoloğun bilgi ve uygun kaynaklarına göre ya da antijenlere bağı olarak değişir (27). Bazı NHLlere spesifik kromozomal translokasyonları belirlemek amacıyla sitogenetik veya moleküler genetik analizler de kullanılabilir (24).

Lenfoma şüphesiyle gelen hastada temel değerlendirmede fizik muayenede özellikle lenf nodu bölgelerine, karaciğer ve dalak boyutuna, mevcut semptomlara, performans durumuna ve laboratuvar değerlendirmede tam kan sayımı, serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi, Hepatit B virüs (HBV) testleri, metabolik panel, görüntülemelerde kontraendikasyon yoksa oral ve intravenöz kontrastlı toraks, abdomen, pelvik BT, ekokardiyografi (antrasiklin içeren tedavi rejimi uygulanacaksa) göz önünde bulundurulmalıdır (24). Lenfoid maligniteleri olan HBV taşıyıcıları, özellikle anti-CD20 monoklonal antikor (MAB) tedavisi alanlarda, artmış HBV reaktivasyon riski mevcuttur (28). Anti-CD20 MAB tedavisi alacak her hastada

tedavi başlanmadan önce Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit B kor antikorunu (HBcAg) içeren hepatit belirteçleri görülmelidir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) tanı sırasında lenfoma evrelemesinde, tedavi arasında ve sonunda tekrar evrelemede kullanılan yüksek sensitif ve spesifik bir görüntüleme yöntemidir (29). Tedavi öncesi bazal PET/CT görülmesi özellikle radyoterapi uygulanacak hastalarda evrelemede ve tedavi sonrası yanıt değerlendirmede önemlidir (30). 2014 yılında yayınlanan güncellenmiş tedaviye yanıt kriterleri olan Lugano kriterlerinde, tedavi yanıtları 5-puanlı skalaya (5-PS) (Deauville skoru) göre PET/CT kullanılarak değerlendirilmiştir. 5-PS, lenfoma dokularındaki florodeoksiglukoz (FDG) tutulumunun mediasten ve karaciğer ile görsel olarak karşılaştırılmasına dayanır. Bu sistemde; 1 anormal FDG tutulumu olmayan, 2 mediastenden daha az tutulum olan, 3 mediastenden çok fakat karaciğerden daha az tutulumun olduğunu belirtir. Dört ve 5'te ise karaciğerden daha fazla tutulum mevcuttur. Evrensel olarak 1-3 arası PET negatif, 4-5 PET pozitif kabul edilir. İnterim (tedavi ortası) veya tedavi sonu PET değerlendirmesinde, FDG tutulumu başlangıca göre azaldıysa, 4 parsiyel yanıt olarak kabul edilebilir fakat 5 her durumda progresif hastalığı gösterir (30, 31).

2.2. HODGKİN LENFOMA

Hodgkin Lenfoma (HL), B hücre kökenli çok sık görülmeyen lenfoid hücrelerin malign neoplazileridir. Hastalığın bimodal görülme paterni vardır. Çoğunlukla 15-30 yaş arasında görülmekle birlikte ikinci piki 55 yaş ve üzerinde görülmektedir (32). 2022 yılında tahmini olarak 8540 kişinin HL tanısı alıp, 920 kişinin de HL ya bağlı öleceği tahmin edilmektedir (19). Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında HL morfolojik ve immunofenotipik özelliklerine göre önce klasik HL (KHL) (%95) ve nodüler lenfosit baskın HL (NLBHL) (%5) olmak üzere iki gruba ayrılır. Daha sonra klasik HL, nodüler sklerozan KHL (NSKHL), karma hücreli KHL (KHKHL), lenfositten zengin KHL (LZKHL) ve lenfositten fakir KHL (LFKHL) olarak 4 alt gruba ayrılır. KHL da Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı karakteristiktir. NLBHL da Reed-Sternberg hücreleri bulunmaz fakat popcorn (patlamış mısır) hücreleri olarak tanımlanan lenfosit predominant hücrelerin varlığı karakteristiktir (32).

Tüm lenfomaların %10'u, tüm kanserlerin %0,6'sı ve tüm kanserlere bağlı ölümlerin %0,2'si HLDır (33 - 35). Türkiyede yapılan bir çalışmada ise 2000 ve 2017 yılları arasında lenfoma hastaları retrospektif tarandığında HL oranı %20 olarak gözlenmiştir (36). HL batı ülkelerinde doğu ülkelerine göre daha sık gözlenir. Gelişmekte olan ülkelerde HL insidansı daha düşüktür. Gelişmiş ülkelerde gözlenen bimodal yaş dağılımı, gelişmekte olan ülkelerde net olarak görülmez ve daha çok çocuklarda karşılaşılır (37). NSKHL dışındaki alt tipler erkeklerde daha sık görülmektedir (38, 39).

Etiyolojisinde EBV, HIV gibi enfeksiyonların yanı sıra, coğrafi bölge, sosyoekonomik koşullar ve genetik faktörler etkilidir (37). EBV enfeksiyonu geçirmiş olan kişilerde HL gelişme riskinin 2,5-4 kat arttığı gösterilmiştir (40). KHL da EBV pozitiflik oranı; NSKHL da %10-25, LZKHL da %40, KHKHL da %70 ve LFKHL da %100 oranında görülmektedir. NLBHL da çok daha nadir olarak görülür (41). EBV dışında HIV, Human Herpes virüs 6-7-8, sitomegalovirus (CMV), polyoma JC virüs, adenovirus tip 5-12, human T hücreli lenfotropik virüs HL etiolojisinde yer alan enfeksiyöz ajanlardandır (37). AIDS, solid ve hematopoetik kök hücre nakli gibi immunsupresif durumlar ve immunsupresif ilaç kullanımında HL sıklığında artış görülür (42, 43).

Geçtiğimiz yıllarda HL tedavisinde ciddi ilerlemeler kaydedildi. Etkili tedavi seçeneklerinin uygulanması ile, 5 yıllık sağ kalımda diğer hiçbir kanserde görülmeyen oranda artış gözlemlendi. HL modern tedavi yöntemleri ile en çok kür sağlanan malignitedir. Günümüzde uygun tedavi rejimleri ile çok yüksek oranda kür sağlanmaktadır. Fakat uygulanan tedavi rejimleri çoğunlukla uzun dönem toksisite ile ilişkilidir. İleri evre hastalardaki artan kür oranları tedavinin uzun dönem etkileri hakkında araştırmacıları düşündürmektedir (32).

HL evrelemesi Ann Arbor evreleme sistemi ile yapılmaktadır (30) (Tablo 2.1)(44). Bu evreleme sistemi diyafragma üstü ve altında tutulan lenf nodu sayısı, tutulumun kitle şeklinde (bulky) olup olmaması, lokal ya da yaygın ektranodal tutulum olması ve B semptomlarının olup olmamasına göre yapılmaktadır (44).

HL hastaları risk faktörlerine ve tedavi yanıtına göre 3 e ayrılır.

1. Erken evre olumlu gidişli (Evre 1-2, herhangi bir risk faktörü yok)

2. Erken evre olumsuz gidişli (Evre 1-2, büyük mediastinal lenfadenopati, birden çok lenfnodu bölgesinde tutulum, B semptomları, ektranodal tutulum ve eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) ≥ 50 olması gibi olumsuz risk faktörlerinin herhangi birisine sahip)
3. İleri evre (Evre 3-4 hastalık) olarak ayrılır (32).

İleri evre hastalarda, hastalığın yaygın olması ve diğer klasik prognostik faktörlerin prognoz belirlemede daha az etkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle, ileri evre HL olan hastalarda IPS-7 ya da daha yalın hali olan IPS-3 skorum sistemi prognostik değerlendirmede kullanılabilir (Tablo 2.2) (44, 45).

Tablo 2.1. Hodgkin lenfomada lugano evrelemesi (Ann-Arbor evreleme sistemi ve Cotswolds modifikasyonlarından türetilmiştir)

Evre	Tanımlama
I	Bir lenf nodunun (örn. aksiller, inguinal veya servikal) veya bir lenfatik bölgenin tutulumu, (örn. dalak, timus veya Waldeyer halkası), veya bir ektranodal bölgenin lokalize tutulumu (evre IE).
II	Diyafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu veya lenfatik bölgenin tutulumu (evre II) veya ilişkili lenf nodu tutulumu ile birlikte tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu (evre IIE). Hiler lenf nodlarının "lateralize" olduğu düşünülmeli ve her iki tarafta da tutulum olduğunda evre II kabul edilmelidir. Anatomik bölge sayısını tanımlamak amacıyla, mediasten içindeki tüm nodal hastalıkların tek bir lenf nodu bölgesi olduğu düşünülür ve hiler tutulum ek bir tutulum alanı oluşturur. Anatomik bölgelerin sayısı bir alt simge ile belirtilmelidir (örn. II-3).
III	Diyafragmanın her iki tarafında iki veya daha fazla lenf nodu veya lenfatik bölgenin tutulumu (evre III), veya lokalize ekstralenfatik bir bölgenin tutulumu (evre IIIE) ya da dalak (evre IIIs) veya her ikisinin tutulumu (evre IIIEs) Bu evre III-1 ve III-2'ye ayrılabilir: Evre III-1 dalak veya dalak hilusu, çölyak veya portal lenf nodu tutulumu olan hastalar için kullanılır; ve evre III-2 paraaortik, iliak, inguinal veya mezenterik lenf nodu tutulumu olan hastalar için kullanılır.
IV	Lenf bezi tutulumu olsun ya da olmasın bir veya daha fazla ekstralenfatik organın diffüz tutulumu.

Ektranodal tutulum semboller ile tanımlanması önerilir (Kİ: Kemik iliği, Ak: Akciğer, D: Deri, Kc: Karaciğer, P: Plevra, K: Kemik). Sistemik semptomlar A:Semptom yok. B:Ardışık 3 günde nedeni ortaya konulamayan ateş, gece terlemesi, son 6 ay içinde vücutun $>10\%$ kilo kaybı. X (Bulky hastalık) BT veya MR da nodal kitle çapı ≥ 10 cm olmasıdır. PA grafide T5-6 seviyesinde mediastinal kitlenin toraks çapının $1/3$ 'nden büyük olması bulky mediastinal kitle olarak tanımlanır. Karaciğer veya kemik iliğinin lokalize tutulumu evre IV olarak değerlendirilir.

Tablo 2.2. İleri Evre Hodgkin Lenfomada Uluslararası Prognostik Skorlama

IPS-7	IPS-3
Albümin <4 gr/dL	Yaş \geq 45
Hemoglobin <10.5 gr/dL	Evre IV hastalık
Erkek cinsiyet	Hemoglobin <10.5 gr/dL
Lökositoz (Lökosit >15,000/mm ³)	
Lenfopeni (Lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm ³)	

0-2 puan düşük risk ,0 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 1-2 puan orta risk, 5-7 puan yüksek risk, 3 puan yüksek risk, IPS: Uluslararası prognostik skorlama

HL hastalığında da, NHL'de olduğu gibi tanı, esas olan tutulan organdan yapılan doku biyopsisine dayanır. Bunun dışında ilk değerlendirmede yine tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), laktat dehidrogenaz (LDH) ve geniş biyokimyasal testler, HBsAg, anti-HIV, anti-HCV testleri kontrastlı CT, ekokardiyografi yapılmaktadır (46). PET/CT, HL hastalarında başlangıç evrelemede ve tedavi sonrası yanıtı değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır (31, 47). Kemik iliği biyopsisi önceki yıllarda yeni tanı alan hastalarda evrelemede yaygın olarak kullanılmakta iken günümüzde kemik iliği tutulumu PET/CT ile yüksek oranda gösterilebilmektedir. Ayrıca kemik iliği biyopsisi yapılmasının tedavi kararını etkilemediği de gösterilmiştir (48). Sadece PET görüntülemelerinde kemik iliği tutulumu olmayan ve anemi dışında açıklanamayan sitopenileri olan hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılması önerilmektedir (32).

2.3. İNTEGRİNLER

İntegrinler alfa ve beta alt birimlerinden oluşan glikolize transmembran heterodimerik adhezyon reseptörleridir. Hücrenin dış ortamla iletişimini ve hücre membranı boyunca iki yönlü sinyal iletimini sağlarlar (49). Her bir integrin alt birimi, yaklaşık 700 aminoasitten oluşan büyük bir hücre dışı bölüm, tek bir

transmembran alfa sarmalından ve yaklaşık 10-70 aminoasit kalıntısından oluşan kısa bir sitoplazmik alandan oluşur. Ökaryotlarda, 24 farklı integrin oluşturmak üzere kovalent olmayan şekilde heterodimerize olan 18 alfa ve 8 beta alt birimi vardır (49). İntegrinler fokal adhezyonların anahtar bileşenidir ve hücre göçü ve adhezyonunda yer alan dinamik protein komplekslerini temsil eder.

İntegrinler hücre yüzey reseptörlerinin büyük bir ailesine aittir. Endotel hücreleri üzerindeki vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM) ve intersellüler (hücrelerarası) adhezyon molekülleri 1 ve 2 (ICAM1/2) gibi moleküllere bağlanır (50). Aynı zamanda integrinlerin ekstrasellüler parçası kollagen, fibronektin ve lamininler gibi hücre dışı matriks (ECM) proteinleri ile etkileşime girerken, kısa sitoplazmik parçaları talin ve kindlin gibi adaptör proteinler yoluyla aktin hücre iskeleti ile bağlantılara aracılık eder. İntegrinler ekstrasellüler matriks ile dinamik bir etkileşim sağlamaya ek olarak, çeşitli sinyal yollarında yer alır ve bu nedenle hücre göçü, farklılaşması, apoptoz ve gen ekspresyonu gibi temel hücresel süreçleri düzenleyebilir. İntegrin aktivasyonunda önemli bir adım, talinin FERM (4.1 protein, ezrin, radixin ve moesin) bölgesinin integrinin sitoplazmik parçasında beta alt birime bağlanmasıdır (51-57).

İntegrin aktivasyonu için kindlin ve talinin integrinin sitoplazmik parçasının beta alt birimine bağlanması gerekmektedir (58, 59). Talin ve kindlin benzer şekilde üç alt parçası olan (F1, F2, F3) FERM benzeri bölge içerir (60-62). F3 alt bölümü, beta-integrin alt birimlerindeki NPxY motiflerine doğrudan bağlanabilen bir fosfotirozin (PTB) katmanını içerir. Kindlin ve talin integrinin sitoplazmik parçasının beta-integrin alt birimi ile plazma membranında etkileşime geçer fakat birlikte mi yoksa art arda mı bağlandıkları henüz net değildir (16).

2.4. KİNDLİNLER

Kindlin protein ailesi, kindlin-1, kindlin-2 ve kindlin-3 olmak üzere üç molekülden oluşur. Her kindlin molekülü memelilerde farklı genlerden sentezlenir ve isimleri KIND1(kromozom 20p12.3), KIND2 (kromozom 14q22.1) ve KIND3 (kromozom 11q13.1) şeklindedir (16, 63, 64). Kindlin molekülü yaklaşık 680 aminoasit içerir. 3 kindlin molekülünün de aminoasit seviyesinde belli oranda benzerlikleri mevcuttur. Kindlin-1, kindlin-2 ile yaklaşık %62 oranda benzerlik

göstermekte iken kindlin-2 ve kindlin-3 yaklaşık %49 oranında benzerlik göstermektedir (63, 65).

Kindlinler, birçok farklı hücresel yanıtı yol açan ve birçok farklı moleküle bağlanan adaptör proteinlerdir (17, 66). Kindlinler integrinleri aktive eden ve fonksiyonlarını düzenleyen sitozolik düzenleyici proteinlerdir (67). Kindlinlerin en iyi bilinen etkisi, integrinlerin beta-integrin parçasına bağlanarak integrin aktivasyonunu sağlamasıdır. Kindlin-1 esas olarak epitelyal hücrelerde, kindlin-2 kan hücreleri hariç birçok hücrede, kindlin-3 ise esas olarak hematopoetik hücrelerde ve az miktarda endotelyal hücrelerde ve solid kanserlerde sentezlenir (16). Kindlin-3 hematopoetik hücrelerdeki integrin fonksiyonunun temel regülatörü olarak tanımlanmış olup, kanser mekanizmasındaki etkileri net bilinmemektedir (68).

Yapılan çalışmalarda embriyolarda ve kök hücrelerde kindlin sentezinin yüksek olduğu saptanmıştır (69). Kindlin-1 molekülünün kutanöz epitelyal kök hücrelerinin homeostazını düzenlediği; kindlin-2 nin mesenkimal kök hücre farklılaşmasını regüle ettiği ve kindlin-3 aracılı integrin aktivasyonunun hematopoetik kök hücrelerin ve hematopoetik progenitör hücrelerin kemik iliğine yerleşmesini ve aktive olmuş hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin burada tutulmasını kontrol etmektedir (69).

İntegrin aktivasyonu trombosit ve lökosit fonksiyonlarının düzenlenmesi için gereklidir (70). Bu aktivasyon için kindlin-3 ve talin-1 integrinin beta subünitinin sitoplazmik parçasına bağlanmalıdır (70). İntegrinler; hücre adhezyonu, migrasyonu , hayatta kalması, proliferasyon ve diferansiasyonu gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol alır (16, 71). Beta-2-integrinler; lökositlerin damar duvar endoteline sıkı adhezyonunda, nötrofil aktivasyonunda, T hücre ve dendritik hücre arasındaki kontakt formasyonda ve T hücrelerin hedef hücreleri öldürmesinde ve kompleman sisteminde görev almaktadır (72).

Beta-2-integrin sentezinin azalması ya da hiç olmaması Lökosit Adhezyon Defekti-I (LAD-I) hastalığına neden olur (70, 72). Beta-3-integrinler trombositlerde sentezlenir. Bu integrin trombosit agregasyonunda görev alır ve reseptör fonksiyon bozukluğunda Glanzmann Trombastenisi isimli bir kanama hastalığı görülür (72). Kindlin-3 gen mutasyonları ve kindlin-3 fonksiyonundaki yetersizlikler, integrinlerdeki aktivasyon yetersizliğine bağlı lökosit ve trombositlerde uyarı

yanıtında problemlere yol açarak lökosit adhezyonunda problemlere ve Glanzmann benzeri kanama bozukluklarına yol açmaktadır (70). Kindlin-3 sentez eksikliğine bağlı LAD-I e yakından benzeyen ve kan hücrelerinin damar dışına çıkmasında defekt ve spontan kanamalarla karakterize Lökosit Adhezyon Defekti-III (LAD-III) hastalığı gelişir (16, 70). Kindlin-1 geni mutasyonunda ise temel olarak cilt ve bağırsakları etkileyen ve artmış cilt kanseri riski ile ilişkili Kindler Sendromu görülmektedir (16).

Kindlin-3 tüm hematopoetik hücrelerden yüksek miktarda sentezlenmektedir (16). T hücre fonksiyonlarında rol oynamasının yanı sıra B hücre adhezyonunda, lenf nodlarına geçişlerinde ve immunglobulin sentezinde önemlidir (16).

Kindlinlerin anormal sentezinin çeşitli kanser türleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (16). Bazı kanserlerde etkilenen dokular kindlin izoformlarının dağılımı ile uyumludur. Ancak sentezleri normal düzeylerine göre değişmiştir. Bazı kanserlerde ise belirli bir kindlin izoformu normalde gözlenmeyen bir dokuda sentez edilir (17).

Kindlin-1 kutanöz epitel hücrelerde tümör baskılayıcı etki göstermesine rağmen; akciğer, meme, kolon kanserlerinde ve pankreas kanser hücre serilerinde çoğunlukla Kindlin-1 mRNA seviyeleri artarak invazyon ve migrasyonu uyararak karsinogenezi indükler (65, 73, 74). Ayrıca kindlin-2 de, kindlin-1 e benzer şekilde tümör gelişimi veya inhibisyonu yönünde etkiler gösterebilir. Bu karşıt etkiler tümör tipine bağlı olarak gözlenmektedir (16). Meme kanserinde, pankreatik duktal adenokanserde, malign mezotelyomada ve mesane kanserinde kindlin-2 sentez seviyeleri; tümör invazyonu, lenf nodu metastazı ve kötü prognozla paralel seyretmektedir (75-78). Özefagus skuamöz hücreli kanserinde kindlin-2 düzeyi azalır ve tümör yayılımı gözlenir (79). Mezenkimal tümör hücrelerinde ise yüksek kindlin2 düzeyinin tümör yayılımını baskıladığı gözlenmiştir (80).

Solid tümörlerdeki kindlin-3 sentezinin de novo kindlin-3 gen aktivasyonundan ya da hematopoetik hücrelerin infiltrasyonundan kaynaklandığı bilinmemektedir (16). Kindlin-3 ün temel olarak tümör oluşumunu uyarıcı ya da tümör oluşumunu baskılayıcı fonksiyona sahip olduğu net değildir (67). Bunda muhtemelen sentezinin fizyolojik özelliği rol oynamaktadır (67). Kindlin-3'ün hematopoetik sistem hemoestazındaki önemli fonksiyonlarının yanında kan hücre malignitelerine vurgu yapan çok az sayıda yayın mevcuttur (16). Proteomik

analizlerde B hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve Hodgkin lenfoma gibi B hücre malignitelerinde artmış kindlin-3 sentezi gözlenmiş; fakat artmış düzeylerinin etkisi anlaşılamamıştır (81). Meme kanser dokusunda artmış kindlin-3 seviyesinin Beta-1-integrin aktivitesinin artması ve VEGF sentezinin artması sonucu primer tümör büyümesi, anjiogenez ve akciğer metastazını etkilediği gözlenmiştir (16). Normal meme dokusuyla karşılaştırıldığında insan meme tümör dokusunda 7 kat artmış kindlin-3 mRNA sentezi gözlenmiştir (68).



3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA AMACI

Araştırmamız; yeni tanı almış Non Hodgkin ve Hodgkin lenfoma hastalarında tanı anında serum kindlin-3 düzeyini ölçerek, tanı sırasında serum kindlin-3 düzeyinin lenfoma prognozu üzerindeki etkisini ve takip sürecinde febril nötropeni sıklığı üzerine etkisini göstermeyi amaçlayan, tek merkezli, müdahalesiz, prospektif kohort çalışmasıdır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE TARİHİ

Araştırmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine Mayıs 2021 - Eylül 2021 tarihleri arasında başvuran yeni tanı almış Hodgkin ve Non Hodgkin lenfoma hastaları alınmıştır. Belirlenen süre içerisinde 45 hasta lenfoma tanısı almış olup 2 hasta takipten çıktığı için çalışmaya dahil edilememiştir. Kırk üç hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların lenfoma tanısı aldığı gün Jelli serum tüpleri ile kan örnekleri alınıp ardından santrifüj işlemi ile serumları elde edilerek -80 °C de muhafaza edilmiştir.

3.3. ARAŞTIRMAYA ALINMA VE ALINMAMA KRİTERLERİ

3.3.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri

-18 yaşından büyük olması

- İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde Hodgkin veya Non Hodgkin lenfoma tanısı alıp , indüksiyon tedavisini merkezimizde alan kadın ve erkekler.

3.3.2. Araştırmaya Alınmama Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar

- Hodgkin Lenfoma ve Non Hodgkin Lenfoma tanısı merkezimizde konmuş olmasına rağmen tedavisinin dış merkezde verilmiş olması

3.4. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Tüm olguların kan örnekleri Sarstedt S-Monovette vacutainer'ları ile alındı (Sarstedt AG & Co. ,Germany, Lot no: 1030421). Sarı kapaklı tüpler pıhtılaşma tamamlanana kadar oda sıcaklığında 20 dk bekletildi. Daha sonra 1500 g'de 10 dakika santrifüj edildi ve serum eldesi sağlandı. Eppendorflara aktarılarak analiz gününe kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Analiz gününden 1 gün önce 2-8 °C'ye alındı ve analizden 1 saat önce de oda sıcaklığına getirildi. Tüm numuneler çözdürüldükten sonra iyice homojenize olması için vortexlendi.

Kindlin-3 seviyeleri (ng/ml) sandviç ELİSA metodu ile çalışılmıştır. (kitin ticari adı MyBioSource,USA, Katalog No'su:MBS164151)

Kitler ve standartlar örneklerde olduğu gibi, çalışmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir. Standartlar seri dilüsyonlarla hazırlandı.

41 kontrol, 45 hasta grubundan numuneler 96 kuyucuklu ELİSA pleytlerine pipetlendi. Standart kuyucuklarına 50 µl standart pipetlendi.

40 µl örnek tüm örnek kuyucuklarına pipetlendi. Daha sonra 10 µl **anti-KİNDLİN3** antikoru tüm örnek kuyucuklarına pipetlendi. Ardından hem standart hem de örnek kuyucuklarına 50 µl **streptavidin-HRP** eklendi. Üzerine kapak kapatılıp 37 °C'de 60 dk inkübe edildi. Daha sonra yıkama tamponu ile 5 kere yıkama yapıldı.

Daha sonra **Solüsyon A**'dan 50 µl her kuyucuğa pipetlendi, 50 µl de **substrat solüsyonu B** eklenerek 10 dk'da yine kapak kapatılarak karanlıkta 10 dk 37 °C'de inkübe edildi. Sonra her kuyucuğa 50 µl **stop solüsyonu** eklendi. Mavi rengin sarıya dönmesi gözlemlendi. Stop solüsyon eklendikten sonra 10 dk içinde mikropleyt okuyucuda 450 nm'de Optik dansiteleri tespit edildi. Konsantrasyona çevrilerek çalışma tamamlandı.

3.5. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Araştırmamız için Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. (Onaylandığı tarih: 21/05/2021, karar no: 2841).

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Tablo 3.1 : Ölçümlerin Betimsel İstatistikleri ve Normalliği

	Max-Min(M)	Ort±ss	Çarpıklık	Basıklık
Tanı yaşı	79-20 (59)	53,74±17	-0,50	-1,00
Takip süresi	233-22 (146)	138,63±61,74	-0,41	-0,91
IPI Skoru	5-0 (4)	3,44±1,4	-0,86	-0,05
WBC	20550-2050 (7890)	8451,63±4357,23	1,07	1,02
HG	16,2-6,6 (12)	11,79±2,24	-0,44	-0,08
PLT	649000-36000 (235000)	279069,77±137286,18	0,90	0,35
NEU	17530-670 (4860)	5639,05±3399,01	1,28	2,44
LYM	5400-250 (1390)	1723,02±1283,06	1,73	2,52
CRP	146,9-0 (23)	43,83±48,43	0,95	-0,54
PRC	0,7-0 (0,1)	0,15±0,2	1,88	2,45
KINDLIN3	27,1-0,3 (2,9)	6,57±6,78	1,41	1,03

Ölçümlerin basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (Groeneveld ve Meeden, 1984; Moors, 1986; Hopkins ve Weeks, 1990; De Carlo, 1997). Buna göre normalliğin sağlandığı tespit edilmiştir (Çarpıklık/Basıklık: -3:+3). Buna göre analizlerde parametrik yöntem kullanılması uygundur.

Verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n(%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma (Ort±ss), medyan (M) istatistikleri verilmiştir.

Çalışmada, kindlin-3 ile klinik ölçümlerin ilişkisinde Pearson korelasyon testi kindlin-3 düzeyi ile klinik özellikler arasındaki ilişkide Kikare testi, ölçümlerin Kindlin-3 düzeyine, gruba göre farklılık göstermesi bağımsız gruplar t, Tek yönlü ANOVA testleri ile analiz edilmiştir. Kindlin-3 ölçümünün kesme değerlerinin grubu tahmin etme düzeyleri, olasılıkları için ROC analizi kullanılmıştır. Duyarlılık (Hastalığı tespit edebilme oranı), özgüllük (sağlamlığı tespit edebilme oranı), pozitif

prediktif (ölçümün pozitif değerinin hasta oranı), negatif prediktif (ölçümün negatif değerinin sağlam olma oranı) olasılıkları hesaplanmıştır. Pearson korelasyon; iki nicel ölçüm arasındaki ilişkinin yönünün ve gücünün belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Kikare; iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Bağımsız gruplar t; bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Tek yönlü ANOVA; bağımsız k ($k > 2$) grubun nicel değişken bakımından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. ROC analizi; tanı testlerinde ilgili hastalık değişkeninin ölçümlerin kesme değerlerine göre tahmin edildiği test teknikleridir.

3.7. ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ

Araştırmanın bütçesi için bir kurum ya da kişiden destek alınmamıştır. Araştırmada kullanılan teknik olanaklar tamamen araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmamızda hasta grubuna 29 erkek ve 14 kadın olmak üzere toplam 43 hasta ve kontrol grubuna 16 erkek ve 25 kadın olmak üzere 41 sağlıklı erişkin alınmıştır. Hastaların %67,4'ü, kontrol grubundakilerin %39'u erkektir. Hasta grubunun yaş ortalaması 53.74±17 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 31,68±7,83 yıldır.

Tablo 4.1. Araştırmaya alınan toplam hasta ve kontrol grubu sayıları

	N	%
Hasta	43	51,2
Kontrol	41	48,8
Toplam	84	100,0

Hastaların %79,1'i NHL alt grubunda, bu grubun %85,3'ünün tipi B hücreli, ve hastaların %65,1'i 4.evredir. Hastaların %34,9'unda kemik iliği tutulumu, %72,1'inde extranodal tutulum, %32,6'sında 2 bölgede tutulum bulunmakta, tedavi ortasında %68,6'sı tedavi yanıtı, %34,9'unun febril nütropeni atağı bulunmakta, %20,9'unun 1 febril nütropeni atağı bulunmaktadır. Hastaların %20,9'unda alınan kan kültürlerinde etken saptanmış olup, tüm hastaların %16,3'ünde gram negatif, %9,3'ünde gram pozitif etken saptanmıştır. Hastaların %68,6'sı sonuçta tedavi yanıtı ve %86,0'sı sağdır.

Tablo 4.2. Demografik ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

	n (%)
HL/NHL	HL 9 (20,9)
	NHL 34 (79,1)
Lenfoma Alt Tipi	B-Hücre 29 (85,3)
	T-Hücre 5 (14,7)

	1	4 (9,3)
	2	4 (9,3)
Evre	3	7 (16,3)
	4	28 (65,1)
	Yok	28 (65,1)
Kemik iliği tutulumu	Var	15 (34,9)
	Yok	12 (27,9)
Ekstranodal tutulum	Var	31 (72,1)
	0	12 (27,9)
	1	10 (23,3)
Ekstranodal tutulum sayısı	2	14 (32,6)
	3	6 (14)
	4	1 (2,3)
	Deauville 1-3	24 (68,6)
Interim PET	Deauville 4-5	11 (31,4)
	Yok	28 (65,1)
Tedavi sırasında febril nötropeni atağı	Var	15 (34,9)
	0	28 (65,1)
	1	9 (20,9)
	2	1 (2,3)
Febril nötropeni sayısı	3	2 (4,7)
	4	2 (4,7)
	5	1 (2,3)
	Yok	34 (79,1)
Kan kültüründe etken üremesi	Var	9 (20,9)
	Yok	36 (83,7)
Gram negatif etken	Var	7 (16,3)
	Yok	39 (90,7)
Gram pozitif etken	Var	4 (9,3)
	Deauville 1-3	24 (68,6)
Son yanıt	Deauville 4-5	11 (31,4)
	Yok	37 (86)
Ex	Var	6 (14)

Hastaların kindlin-3 ölçümü ile tanı yaşı, takip süresi, laboratuvar ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Kindlin-3 ile Ölçümlerin İlişkisi

		KINDLIN-3
Tanı yaşı	R	-0,040
	P	0,798
Takip süresi	R	0,189
	P	0,225
IPI skoru	R	-0,097
	P	0,585
WBC	R	-0,128
	P	0,412
HG	R	0,073
	P	0,642
PLT	R	0,135
	P	0,388
NEU	R	-0,165
	P	0,290
LYM	R	0,083
	P	0,597
CRP	R	-0,013
	P	0,936
PRC	R	-0,136
	P	0,567

IPI: International Prognostic Index

*** $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Pearson korelasyon**

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında kindlin-3 ölçümü bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,01$). Kontrol grubunda kindlin-3 düzeyi daha yüksektir. Tedavi ortası (interim) ve tedavi sonu PET ile takip edilen hastalarda tedavi yanıtı (Deauville 0-3) ve tedavi yanıtı (Deauville 4-5) grup arasında

kindlin-3 düzeyinde anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yine febril nötropeni geçiren ve geçirmeyenler arasında kindlin-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Diğer klinik özelliklerde gruplar arasında kindlin-3 ölçümü bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Kindlin-3 Ölçümünün Gruba, Klinik Özelliklere göre Karşılaştırılması

		KINDLIN-3 (ng/ml)		P
		M	Ort±ss	
Grup	Hasta	1,90	2,9±4	0,000*
	Kontrol	9,74	10,42±7	
HL/NHL	HL	1,90	3,44±4,25	0,651
	NHL	1,89	2,75±3,99	
Lenfoma Alt Tipi	B-Hücre	1,93	2,9±4,27	0,612
	T-Hücre	1,46	1,9±1,56	
Evre	1-2	1,72	2,02±0,86	0,307
	3	1,93	4,98±8,53	
	4	2,03	2,63±2,67	
Kemik iliği tutulumu	Yok	1,89	3,14±4,83	0,585
	Var	1,90	2,43±1,63	
Ekstranodal tutulum	Yok	1,82	2,04±0,83	0,390
	Var	1,98	3,23±4,66	
Ekstranodal tutulum sayısı	0	1,82	2,04±0,83	0,156
	1	2,56	5,42±7,73	
	2	1,86	2,18±1,61	
	3-4	1,90	2,19±1,34	
Interim PET	Deauville 1-3	1,94	2,85±4,63	0,806
	Deauville 4-5	1,86	3,24±3,87	
Tedavi sırasında febril nötropeni atağı	Yok	1,84	3,27±4,81	0,406
	Var	1,93	2,19±1,61	
Febril nötropeni sayısı	0	1,84	3,27±4,81	0,684
	1	1,93	2,43±2	
	2 ve üstü	1,96	1,84±0,78	

Kan kültüründe etken üremesi	Yok	1,88	2,99±4,4	0,766
	Var	2,19	2,54±1,96	
Gram negatif etken	Yok	1,91	3±4,28	0,718
	Var	1,73	2,39±2,24	
Gram pozitif etken	Yok	1,86	2,93±4,2	0,878
	Var	2,68	2,6±0,66	
Son yanıt	Deauville 1-3	1,85	2,88±4,62	0,863
	Deauville 4-5	1,96	3,16±3,9	
Ex	Yok	1,86	2,95±4,22	0,821
	Var	2,04	2,55±2,42	

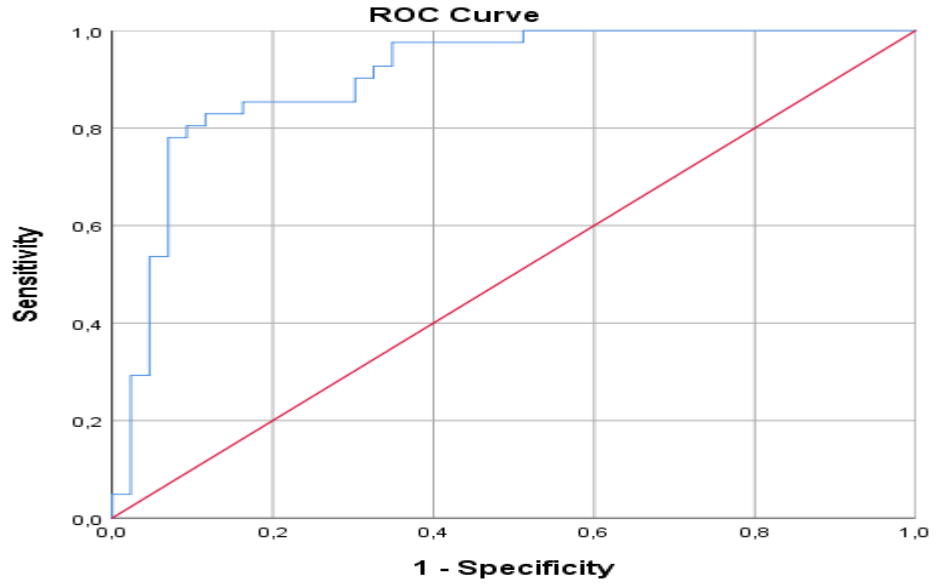
***p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; bağımsız gruplar t/Tek yönlü ANOVA testi**

Hasta/Kontrol için, kindlin-3, hastalığı tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı bir ölçümdür (p<0,05). Kesme değere (2,928 ng/ml) göre hastalığı tespit edebilme, sağlıklı kişiyi tespit edebilme oranları verilmiştir. ROC Analizi sonucuna göre hasta tespit edilen kişinin gerçekte hasta olma oranı %87,2, ölçümün hastaları tespit edebilme oranı %85,4'tür. Kesme değere göre kindlin-3, düşük ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 4.5. Kindlin-3 Ölçümü için ROC Analizi Sonuçları

	KINDLIN-3
Alan	0,905
Alan %98 CI	0,838-0,972
P	<0,001
Kesme Değer (ng/ml)	2,928
Özgüllük	0,854
Duyarlılık	0,837
Pozitif Prediktif	0,872
Negatif Prediktif	0,844

***p<0,05 ölçüm anlamlı tahmin edici, p>0,05 tahmin edici değil; ROC Analizi**



Kindlin-3 düzeylerinin hasta ve kontrolde ortalama, medyan kesme değerine göre ve ROC analizi sonucuna göre düzeylerinin gruplara göre dağılımı verilmiştir. Düşük ve yüksek sınıflandırması için en uygun yöntemin (hasta sayısının/frekansın yeterliliği olarak) ROC analizi ve hasta grubu ortalaması olduğu uygun grlmştir. Diğer yöntemlerde hasta/kişi sayısının düşük veya yüksek grupta yetersiz olduğu grlmştir.

Tablo 4.6. Kindlin-3 Düzeylerinin Gruplara göre Dağılımı

		Hasta	Kontrol
KINDLIN-3 (ROC)	Düşük	38 (88,4)	7 (17,1)
	Yüksek	5 (11,6)	34 (82,9)
KINDLIN-3 (Kontrol Medyan)	Düşük	41 (95,3)	23 (56,1)
	Yüksek	2 (4,7)	18 (43,9)
KINDLIN-3 (Hasta Medyan)	Düşük	36 (83,7)	6 (14,6)
	Yüksek	7 (16,3)	35 (85,4)
KINDLIN-3 (Kontrol Ortalama)	Düşük	41 (95,3)	20 (48,8)
	Yüksek	2 (4,7)	21 (51,2)
KINDLIN-3 (Hasta Ortalama)	Düşük	21 (48,8)	1 (2,4)
	Yüksek	22 (51,2)	40 (97,6)

Hasta ve kontrol grubu arasında kindlin-3 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Hasta grubunun %88,4'ünün kindlin-3 düzeyi düşük, kontrol grubunun %82,9'unun yüksektir. Diğer klinik özellikler ile kindlin-3 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 4.7. Kindlin-3 ROC Düzeylerinin Grup ve Klinik Özellikler ile İlişkisi

		KINDLIN-3 (ROC)		P
		Düşük	Yüksek	
Grup	Hasta	38 (88,4)	5 (11,6)	0,000*
	Kontrol	7 (17,1)	34 (82,9)	
HL/NHL	HL	7 (77,8)	2 (22,2)	0,277
	NHL	31 (91,2)	3 (8,8)	
Lenfoma Alt Tipi	B-Hücre	27 (93,1)	2 (6,9)	0,389
	T-Hücre	4 (80)	1 (20)	
Evre	1-2	8 (100)	0 (0)	0,216
	3	5 (71,4)	2 (28,6)	
	4	25 (89,3)	3 (10,7)	
Kemik iliği tutulumu	Yok	25 (89,3)	3 (10,7)	0,999
	Var	13 (86,7)	2 (13,3)	
Ekstranodal tutulum	Yok	11 (91,7)	1 (8,3)	0,999
	Var	27 (87,1)	4 (12,9)	
Ekstranodal tutulum sayısı	0	11 (91,7)	1 (8,3)	0,791
	1	8 (80)	2 (20)	
	2	13 (92,9)	1 (7,1)	
	3-4	6 (85,7)	1 (14,3)	
Interim PET	Deauville 1-3	22 (91,7)	2 (8,3)	0,575
	Deauville 4-5	9 (81,8)	2 (18,2)	
Tedavi sırasında febril nötropeni atağı	Yok	24 (85,7)	4 (14,3)	0,643
	Var	14 (93,3)	1 (6,7)	
Febril nötropeni sayısı	0	24 (85,7)	4 (14,3)	0,999
	1	8 (88,9)	1 (11,1)	
	2 ve üstü	6 (100)	0 (0)	
Kan kültüründe etken üremesi	Yok	30 (88,2)	4 (11,8)	0,999

	Var	8 (88,9)	1 (11,1)	
Gram negatif etken	Yok	32 (88,9)	4 (11,1)	0,999
	Var	6 (85,7)	1 (14,3)	
Gram pozitif etken	Yok	34 (87,2)	5 (12,8)	0,999
	Var	4 (100)	0 (0)	
Son yanıt	Deauville 1-3	22 (91,7)	2 (8,3)	0,575
	Deauville 4-5	9 (81,8)	2 (18,2)	
Ex	Yok	33 (89,2)	4 (10,8)	0,547
	Var	5 (83,3)	1 (16,7)	

***p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare testi**

Hasta ve kontrol grubunun kindlin-3 düzeyi ortalaması arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). Kontrol grubunun %97,6'sının kindlin-3 düzeyi daha yüksektir. Diğer klinik özellikler ile kindlin-3 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.8. Kindlin-3 Deney Ortalamasına göre Düzeylerinin Grup ve Klinik Özellikler ile İlişkisi

		KINDLIN-3 (Ort)		p
		Düşük	Yüksek	
Grup	Hasta	21 (48,8)	22 (51,2)	0,000*
	Kontrol	1 (2,4)	40 (97,6)	
HL/NHL	HL	4 (44,4)	5 (55,6)	0,999
	NHL	17 (50)	17 (50)	
Lenfoma Alt Tipi	B-Hücre	14 (48,3)	15 (51,7)	0,999
	T-Hücre	3 (60)	2 (40)	
Evre	1-2	6 (75)	2 (25)	0,298
	3	3 (42,9)	4 (57,1)	
	4	12 (42,9)	16 (57,1)	
Kemik iliği tutulumu	Yok	14 (50)	14 (50)	0,999
	Var	7 (46,7)	8 (53,3)	
Ekstranodal tutulum	Yok	7 (58,3)	5 (41,7)	0,510

	Var	14 (45,2)	17 (54,8)	
	0	7 (58,3)	5 (41,7)	
Ekstranodal tutulum sayısı	1	4 (40)	6 (60)	0,827
	2	7 (50)	7 (50)	
	3-4	3 (42,9)	4 (57,1)	
Interim PET	Deauville 1-3	11 (45,8)	13 (54,2)	0,725
	Deauville 4-5	6 (54,5)	5 (45,5)	
Tedavi sırasında febril nötropeni atağı	Yok	14 (50)	14 (50)	0,999
	Var	7 (46,7)	8 (53,3)	
Febril nötropeni sayısı	0	14 (50)	14 (50)	0,999
	1	4 (44,4)	5 (55,6)	
	2 ve üstü	3 (50)	3 (50)	
Kan kültüründe etken üremesi	Yok	17 (50)	17 (50)	0,999
	Var	4 (44,4)	5 (55,6)	
Gram negatif etken	Yok	17 (47,2)	19 (52,8)	0,698
	Var	4 (57,1)	3 (42,9)	
Gram pozitif etken	Yok	20 (51,3)	19 (48,7)	0,607
	Var	1 (25)	3 (75)	
Son yanıt	Deauville 1-3	12 (50)	12 (50)	0,999
	Deauville 4-5	5 (45,5)	6 (54,5)	
Ex	Yok	19 (51,4)	18 (48,6)	0,664
	Var	2 (33,3)	4 (66,7)	

Kindlin-3 düzeyi yüksek olanlar ile düşük olanlar arasında kindlin-3 ölçümü (ROC kesme değeri) bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Tanı Yaşı, Takip Süresi, Laboratuvar Ölçümlerinin Kindlin-3 ROC Düzeyine göre Karşılaştırılması

KINDLIN-3 (ROC)				
Düşük		Yüksek		p
M	Ort±ss	M	Ort±ss	

Tanı yaşı	60,5	54,26±16,61	57,0	49,8±21,48	0,587
Takip süresi (gün)	151,0	138±60,62	133,0	143,4±77,48	0,857
IPI Skoru	4,0	3,42±1,41	4,0	3,67±1,53	0,775
WBC (/mcL)	7590,0	8269,21±4006,15	7890,0	9838±6940,7	0,456
HG (g/dL)	12,1	11,75±2,34	11,3	12,1±1,31	0,745
PLT (/mL)	232000,0	269342,11±131234,94	311000,0	353000±175665,88	0,204
NEU (/mcL)	4985,0	5578,95±3402,93	4810,0	6095,8±3728,3	0,753
LYM (/mcL)	1370,0	1648,42±1213,66	2120,0	2290±1790,49	0,299
CRP (mg/L)	20,0	43,45±49,85	27,6	46,65±40,75	0,892
PRC (ng/mL)	0,1	0,15±0,21	0,1	0,09±0,1	0,707

***p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; bağımsız gruplar t testi**

Kindlin-3 düzeyi yüksek olanlar ile düşük olanlar arasında kindlin-3 ölçümü (deney ortalama) bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.10. Tanı Yaşı, Takip Süresi, Laboratuar Ölçümlerinin Kindlin-3 Ortalama Düzeyine göre Karşılaştırılması

	KINDLIN-3 (Ort)				P
	Düşük		Yüksek		
	M	Ort±ss	M	Ort±ss	
Tanı yaşı	52,0	48,9±15,61	65,5	58,36±17,32	0,068
Takip süresi (gün)	156,0	134,95±61,55	140,0	142,14±63,17	0,708
IPI Skoru	4,0	3±1,46	4,0	3,88±1,22	0,065
WBC (/mcL)	8420,0	8337,14±3601,11	7200,0	8560,91±5059,14	0,869
HG (g/dL)	12,2	12,11±1,94	11,8	11,48±2,5	0,357
PLT (/mL)	220000,0	266714,29±133673,91	251500,0	290863,64±142754,3	0,570

NEU (/mcL)	5800,0	6107,14±2937,44	4665,0	5192,23±3802,72	0,384
LYM (/mcL)	1350,0	1546,67±1022,66	1395,0	1891,36±1495,21	0,385
CRP (mg/L)	20,8	38,87±44,66	26,9	48,35±52,24	0,533
PRC (ng/mL)	0,1	0,1851±0,2414	0,1	0,1131±0,1692	0,443

***p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; bağımsız gruplar t testi**



5. TARTIŞMA

Lenfomalar lenfositlerden köken alan, farklı etiyojileri, çeşitli tedavi alternatifleri ve farklı sağkalım oranları olan bir grup hematolojik malignitedir (11). DSÖ 2016 lenfoid maligniteler sınıflandırmasında 90 ın üzerinde farklı lenfoma alt tipi tanımlanmıştır (9). Lenfomalar klinik, morfolojik ve moleküler seviyede heterojendir ve ayrıca ortak özellikleri bulunmaktadır. Lenfomalar anormal genetik değişiklikler, uygunsuz epigenetik düzenlenme, anormal yolak aktivasyonu ve karmaşık tümör mikro çevre etkileşimlerinden etkilenmektedir (82-84). Bu nedenle farklı lenfomaların tanı ve sınıflandırılması zor olabilmektedir. Ayrıca lenfomaların agresifliğinin ve ilerlemesinin altında yatan moleküler çeşitlilik, benzer şekilde tedavi edilen hastalarda değişken tedavi yanıtına yol açmaktadır (85-87). Biyobelirteçler, özellikle de esas olarak immunohistokimya ve akış sitometrisi ile tespit edilen protein biyobelirteçleri yaygın olarak kullanılmasına ve lenfomaların teşhisine, sınıflandırılmasına ve prognozunun belirlenmesine büyük ölçüde katkıda bulunmasına rağmen; lenfoma teşhisi ve prognoz takibi için yeni klinik olarak uygulanabilir, güvenilir ve tekrarlanabilir biyobelirteçlere hala ihtiyaç duyulmaktadır (88).

Yeni tanı almış HL ve NHL hastalarında serum kindlin-3 düzeyinin tedavi yanıtı ve febril nötropeni sıklığı üzerine etkisi ile ilgili yaptığımız çalışmamızda, yeni tanı alan lenfoma hastalarından oluşan hasta grubu ile sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol grubunun serum kindlin-3 düzeyleri ölçülmüş olup, iki grup arasında kindlin-3 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.01$). Hasta grubunda serum kindlin-3 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktür (ortalama 2.9 ng/mL vs 10.42 ng/mL).

Hasta grubunun genel özellikleri değerlendirildiğinde, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde lenfoma hastalarının yaklaşık %10 unu HL oluştururken (4), Türkiyede 2000 ve 2017 yılları arasında tanı alan 4239 lenfoma hastasının incelenmesinde tüm lenfomaların %20'sinin HL olduğu gözlenmiş (36). Bizim çalışmamızda da daha önceki türkiye verileriyle uyumlu olarak hasta grubunun %20,9'unu HL, %79,1'ini NHL hastaları oluşturmaktadır. Literatürde NHL hastalarının %10-15 inin T hücre kökenli olduğu belirtilmekte (4,

6). Bizim hasta grubumuzda da, literatürle uyumlu olarak 5 hastanın (%14,7) T hücreli lenfoma tanısı aldığı; %85,3 ünün B hücreli lenfoma tanısı aldığı gözlenmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunu (%65,1) evre 4 lenfoma hastaları oluşturmaktadır.

Tedavi ortası ve tedavi sonunda hastaların %68,6 sı tedavi yanıtıdır. Ayrıca tedavi ortası (interim) ve tedavi sonu PET ile değerlendirilen tedavi yanıtları karşılaştırıldığında tedavi yanıtı olan (Deauville 0-3) ve tedavi yanıtı olmayan (Deauville 4-5) grup arasında serum kindlin-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kindlin-3 düzeyi ile febril nötropeni gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; tanı sonrası takiplerimizde 28 hastada (%65,1) tedavi ve takip sırasında hiç febril nötropeni atağı gözlenmemiştir. Dokuz hastada (%20,9) sadece 1 febril nötropeni atağı gözlenmiş olup; 2 ve daha fazla febril nötropeni atağı geçiren hasta oranı sadece %14'tür. Bu grupların kindlin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hasta grubundan 6 kişi (%14'ü) takip süremiz içerisinde hastalığa ve hastalığın ikincil sonuçlarına bağlı ölmüştür. Ölüm ve serum kindlin-3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Literatür incelendiğinde sağ kalım çalışmaları genellikle 5 yıllık sağ kalımı değerlendirdiğinden bizim kısa süreli takibimizdeki ölüm oranı değerlendirmemizin yeterli bir veri olmayacağı düşünülebilir (11, 19, 89). Beş yıllık sağ kalımın değerlendirildiği bir çalışmada genel sağ kalım, 5 yılda tüm lenfomalar için %57,4 saptanmıştır (11). Çalışmamızdaki takibimiz sürecinde ise hastaların %86'sı yaşamaya devam etmektedir. Bu sağ kalım oranlarında hastaların lenfomalarının türü (HL vs NHL) ve düşük dereceli-agresif olması gibi özellikler ve evresi de önemlidir.(16,17) Hastalarımızın %81,4'ünün evre 3 ve 4 hastalardan oluşması da kısa bir sürede %14 gibi bir ölüm oranının görülmesinde etkili olabilir. Ayrıca hastaların tanı yaşı, takip süresi, prognoz değerlendirmesinde kullanılan IPI skorunda ve temel laboratuvar değerlerinde kindlin-3 düzeylerinde anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastaların tanı anı kindlin-3 düzeyi ile lenfoma hastalık ilişkisinin değerlendirilmesinde hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yeni tanı almış lenfoma hastalarında, kindlin-3 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel

olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Bunun dışında lenfomanın türü (HL vs NHL), alt tipi (B hücreli vs T hücreli), evresi, yayılımı (lenf nodu dışı tutulum), tedavi ortamı (interim PET) ve tedavi sonu PET yanıtı, tedavi sırasında febril nötropeni atağı gelişimi ve ölüm ile kindlin-3 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde kindlin-3 molekülü ve lenfoma ile yapılmış in vitro ya da in vivo çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle lenfoma hastalığında serum kindlin-3 düzeyinin lenfoma gelişimi ve prognozuna etkisini değerlendirebilecek öncül verilere ulaşılamamaktadır. Lenfoma hastalığında cut-off (kesme değeri) Kindlin-3 düzeyi bilinmemektedir. Hasta ve kontrol grubu değerlendirmesinde serum kindlin-3 hastalığı tahmin etmede anlamlı bir ölçümdür. Serum kindlin-3 düzeyi 2,928 altında olduğunda %99 güven aralığında (0,838 – 0,972) %85,4 özgüllük ve %83,7 duyarlılıkla lenfomayı tespit edebilmektedir. Ancak bizim çalışmamızdaki lenfoma hasta grubunda istatistiksel güçlü olarak anlamlı düşük bulunan serum kindlin-3 düzeyi ve ROC analizi sonuçlarına göre, kindlin-3 serum düzeyi ölçümünün lenfoma tanısında kullanılabilir bir marker olabileceğini düşündürmektedir.

Literatür incelemesinde kanser ve kindlin-3 arasındaki ilişki değerlendirmelerinde henüz kindlin-3 molekülünün kanserdeki rolü tam olarak bilinmemektedir (68). Kindlin-3 ve kanser ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kindlin-3 hematopoetik hücrelerin homeostazında önemli rol oynamasına rağmen, kan hücre malignitelerinde kindlin-3 ün etkisine yönelik çok az yayın vardır (16).

2003 yılında Boyd ve ark. Çeşitli B hücre malignitesinde yaptığı proteomik incelemede B hücreli lenfoma, KLL ve HL'yi de içeren çeşitli B hücre malignitelerinde yüksek kindlin-3 ekspresyonu görülmüş olup (81), 2015 yılında Qu ve ark. kronik myeloid lösemi (KML) hücrelerinde yaptığı moleküler çalışma (18) dışında bu alanda yapılmış başka bir moleküler ya da klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, insan KML hücre serisi K562 de kindlin-3 sentezinin susturulması c-myc protein sentezinde azalmaya neden olduğu gösterilmiş. Bunun sonucunda bu hücrelerde cyclin D1 protein ve mRNA sentezi azalmış olup sonuç olarak bu hücrelerin in vitro çoğalmasında azalma ve in vivo olarak tümör oluşum kapasitesinde azalma gözlenmiştir. Bu çalışma sonucuna göre,

kindlin-3 KML K562 hücrelerinde tümör gelişimini pozitif olarak düzenlemektedir (18). Bunun dışında solid tümörlerde yapılmış olan az sayıda çalışmada da çelişkili sonuçlar bulunmuştur (67, 68, 90, 91). Sossey ve ark. meme kanser dokusunda ve Lu ve ark. glioblastoma hücrelerinde yaptığı çalışmada kindlin-3 ün tümör gelişimini pozitif olarak düzenlediği bulunmuşken (67, 68), buna karşın Feng ve ark. melanom hücrelerinde yaptığı ve Djaafri ve ark. birkaç solid tümör cinsinde yaptığı çalışmalarda, kindlin-3 düzeyinin azalmasının tümör gelişiminde pozitif düzenleyici olarak etkili olabileceği bulunmuştur (90, 91). Ancak solid ve hematopoetik malignite oluşumu ve gelişiminde kindlin-3'ün net etkisini belirlemek için yeterli sayı ve nitelikte çalışma bulunmamaktadır. Bizim klinik çalışmamızda yeni tanı alan HL ve NHL hastalarında serum kindlin-3 düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunması bu alanda önemli bir bulgudur. Fakat gerek çalışmaya dahil edebildiğimiz hasta sayısının azlığı gerekse takip süresinin kısalığı sonuçlarımızı kısıtlamaktadır.

Bunun dışında çalışmamızın çıkış noktaları olan kindlin-3 düzeyinin tedavi yanıtı ve febril nütropeni sıklığını ön görmedeki etkisini daha detaylı değerlendirebilecek daha uzun süreli ve daha büyük hasta grubu ile yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Lenfoma tanısı koymada ve prognozunu değerlendirmede her geçen gün yeni biyobelirteçler keşfedilmektedir. Serum kindlin-3 düzeyi lenfoma tanı koyma sürecinde kullanılabilir bir biyobelirteç olarak görülebilmektedir.

Araştırmamızın sonuçlarına göre;

- HL ve NHL tanısı alan hastaların, tanı aldıkları sırada ölçülen serum kindlin-3 düzeyleri sağlıklı erişkinlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. ($p<0,01$)
- Lenfoma tanısı alan hastalarda serum kindlin-3 düzey ölçümünde 2,928 ng/ml kesme değeri olarak alındığında, %85,4 özgüllük ve %83,7 duyarlılık ile serum kindlin-3 düzey düşüklüğü lenfoma tanısı ile uyumludur.
- Tedavi ortası ve sonundaki PET ile tedavi yanıtı değerlendirmelerinde tedavi yanıtı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi serum kindlin-3 düzeyi arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
- Tanı sonrası takiplerinde febril nütropeni gelişim sıklığı üzerine tedavi öncesi serum kindlin-3 düzeyinin etkisi bulunmamaktadır.

Öneriler;

- Daha fazla sayıda hasta ile tasarlanacak daha uzun süreli bir çalışmada HL ve NHL hastalarında serum kindlin-3 düzeyi karşılaştırılabilir.
- Araştırmamıza aldığımız hastaların 12 ay, 3 yıl ve 5 yıl takiplerinde tedavi sonrası sağkalım oranlarıyla kindlin-3 düzeyleri karşılaştırılabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Yoo KH, Lee H, Suh C; CISL. Lymphoma epidemiology in Korea and the real clinical field including the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) trial. *Int J Hematol*. 2018 Apr;107(4):395-404. doi: 10.1007/s12185-018-2403-9. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29357080.
2. David C. Linch; Chapter 94: General Considerations of Lymphomas: Incidence Rates, Etiology, Diagnosis, Staging, and Primary Extranodal Disease. *Williams Hematology*, 10th edition.
3. Shankland KR, Armitage Jo, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22835603.
4. Armitage Jo, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153383.
5. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care*. 2016 Dec;43(4):661-675. doi: 10.1016/j.pop.2016.07.012. PMID: 27866584.
6. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol*. 2017 May;10(5):405-415. doi: 10.1080/17474086.2017.1318053. Epub 2017 Apr 24. PMID:28395545
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994 Sep 1;84(5):1361-92. PMID: 8068936.
8. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019-32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050. Epub 2011 Feb 7. PMID: 21300984; PMCID: PMC3109529.
9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26980727; PMCID: PMC4874220.
10. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol*. 2017 Mar;10(3):239-249. doi: 10.1080/17474086.2017.1281122. Epub 2017 Jan 29. PMID: 28133975; PMCID: PMC5514564.

11. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015 Apr 28;112(9):1575-84. doi: 10.1038/bjc.2015.94. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25867256; PMCID: PMC4453686.
12. Flowers CR, Armitage JO. A decade of progress in lymphoma: advances and continuing challenges. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Dec;10(6):414-23. doi: 10.3816/CLML.2010.n.086. PMID: 21156459.
13. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265-76. doi: 10.1182/blood-2005-06-2508. Epub 2005 Sep 8. PMID: 16150940; PMCID: PMC1895348.
14. Lai-Cheong JE, Parsons M, McGrath JA. The role of kindlins in cell biology and relevance to human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010 May;42(5):595-603. doi: 10.1016/j.biocel.2009.10.015. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19854292.
15. Fagerholm SC, Lek HS, Morrison VL. Kindlin-3 in the immune system. *Am J Clin Exp Immunol*. 2014 Feb 27;3(1):37-42. PMID: 24660120; PMCID: PMC3960760.
16. Ragnoni E, Ruppert R, Fässler R. The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. *J Cell Sci*. 2016 Jan 1;129(1):17-27. doi: 10.1242/jcs.161190. PMID: 26729028.
17. Plow EF, Das M, Bialkowska K, Sossey-Alaoui K. Of Kindlins and Cancer. *Discoveries (Craiova)*. 2016 Apr-Jun;4(2):e59. doi: 10.15190/d.2016.6. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27500205; PMCID: PMC4971757.
18. Qu J, Ero R, Feng C, Ong LT, Tan HF, Lee HS, Ismail MH, Bu WT, Nama S, Sampath P, Gao YG, Tan SM. Kindlin-3 interacts with the ribosome and regulates c-Myc expression required for proliferation of chronic myeloid leukemia cells. *Sci Rep*. 2015 Dec 18;5:18491. doi: 10.1038/srep18491. PMID: 26677948; PMCID: PMC4683439.
19. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620402.
21. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol*. 2015 Sep;90(9):790-5. doi: 10.1002/ajh.24086. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26096944.

22. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Aug 2;92(15):1240-51. doi: 10.1093/jnci/92.15.1240. PMID: 10922409.
23. Skrabek P, Turner D, Seftel M. Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Transfus Apher Sci.* 2013 Oct;49(2):133-8. doi: 10.1016/j.transci.2013.07.014. Epub 2013 Aug 16. PMID: 23958141.
24. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas.(Version 5.2022, July 12, 2022). 17 August 2022
25. National Comprehensive Cancer Network. T-Cell Lymphomas.(Version 2.2022, March 7, 2022). 17 August 2022
26. Caron A. Jacobson; Dan L. Longo; Chapter 108: NonHodgkin's Lymphoma. *Harrison's Principles of Internal Medicine 21e*
27. Dunphy CH. Applications of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 Sep;128(9):1004-22. doi: 10.5858/2004-128-1004-AOFCAI. PMID: 15335254.
28. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, Chan AT, Mok TS, Lee JJ, Leung TW, Zhong S, Johnson PJ. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):927-34. doi: 10.1200/JCO.2004.05.161. PMID: 14990649.
29. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer.* 2005 Sep 1;104(5):1066-74. doi: 10.1002/cncr.21253. PMID: 16047335.
30. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800. PMID: 25113753; PMCID: PMC4979083.
31. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.*

- 2014 Sep 20;32(27):3048-58. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229. Erratum in: J Clin Oncol. 2016 Jul 20;34(21):2562. PMID: 25113771; PMCID: PMC5015423.
32. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma.(Version 2.2022, February 23, 2022). 17 August 2022
 33. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724-34. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632. Epub 2010 Jul 27. Erratum in: *Blood*. 2011 Mar 24;117(12):3477. PMID: 20664057.
 34. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011 Nov 22;105(11):1684-92. doi: 10.1038/bjc.2011.450. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22045184; PMCID: PMC3242607.
 35. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26742998.
 36. Sağlam A, Esin E, Hayran M, Boyraz B, Üner A. Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. *Turk J Med Sci*. 2018 Oct 31;48(5):1013-1023. doi: 10.3906/sag-1804-107. PMID: 30384569.
 37. Berber İ, Sarıcı A. Hodgkin lenfomada epidemiyoloji ve etiyoloji. Kaya E, editör. *Hodgkin Lenfoma*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-5.
 38. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(4):434-42. doi: 10.1002/ajh.24272. PMID: 27001163.
 39. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol*. 2004 Mar;22(1):11-26. doi: 10.1002/hon.723. PMID: 15152367.
 40. Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, Orentreich N, Polk BF, Vogelmann J. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med*. 1989 Mar 16;320(11):689-95. doi: 10.1056/NEJM198903163201103. PMID: 2537928.
 41. Mozaheb Z. (2013) Epidemiology of hodgkin's lymphoma. *Health*, 5, 17-22. doi: 10.4236/health.2013.55A003
 42. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S; Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active

- antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 16;97(6):425-32. doi: 10.1093/jnci/dji072. PMID: 15770006.
43. Grulich AE, Li Y, McDonald A, Correll PK, Law MG, Kaldor JM. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS.* 2002 May 24;16(8):1155-61. doi: 10.1097/00002030-200205240-00009. PMID: 12004274.
44. Özkan M. Hodgkin lenfomada evreleme ve prognoz belirleyiciler. Kaya E, editör. *Hodgkin Lenfoma. 1. Baskı.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.11-5.
45. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Crump M, Gascoyne RD, Wagner H Jr, Stiff PJ, Cheson BD, Stewart DA, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ, Advani RH. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2015 Nov;171(4):530-8. doi: 10.1111/bjh.13634. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26343802; PMCID: PMC4881845.
46. Atalay F. Hodgkin lenfomada klinik bulgular, tanı ve sınıflandırma. Kaya E, editör. *Hodgkin Lenfoma. 1. Baskı.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.6-10.
47. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011 May 10;29(14):1844-54. doi: 10.1200/JCO.2010.32.5225. Epub 2011 Apr 11. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2011 Jul 1;29(19):2739. PMID: 21482982.
48. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Iyer V, Hjorthaug K, Nielsen AL, Christiansen I, Madsen C, Johnsen HE, Hutchings M. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 20;30(36):4508-14. doi: 10.1200/JCO.2012.42.4036. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23150698.
49. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell.* 2002 Sep 20;110(6):673-87. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00971-6. PMID: 12297042.
50. Humphries JD, Byron A, Humphries MJ. Integrin ligands at a glance. *J Cell Sci.* 2006 Oct 1;119(Pt 19):3901-3. doi: 10.1242/jcs.03098. PMID: 16988024; PMCID: PMC3380273.
51. Calderwood DA. Talin controls integrin activation. *Biochem Soc Trans.* 2004 Jun;32(Pt3):434-7. doi: 10.1042/BST0320434. PMID: 15157154.
52. Calderwood DA, Zent R, Grant R, Rees DJ, Hynes RO, Ginsberg MH. The Talin head domain binds to integrin beta subunit cytoplasmic tails and regulates integrin activation. *J Biol Chem.* 1999 Oct 1;274(40):28071-4. doi: 10.1074/jbc.274.40.28071. PMID: 10497155.

53. Nieswandt B, Moser M, Pleines I, Varga-Szabo D, Monkley S, Critchley D, Fässler R. Loss of talin1 in platelets abrogates integrin activation, platelet aggregation, and thrombus formation in vitro and in vivo. *J Exp Med*. 2007 Dec 24;204(13):3113-8. doi: 10.1084/jem.20071827. Epub 2007 Dec 17. PMID: 18086864; PMCID: PMC2150972.
54. Petrich BG, Fogelstrand P, Partridge AW, Yousefi N, Ablooglu AJ, Shattil SJ, Ginsberg MH. The antithrombotic potential of selective blockade of talin-dependent integrin alpha IIb beta 3 (platelet GPIIb-IIIa) activation. *J Clin Invest*. 2007 Aug;117(8):2250-9. doi: 10.1172/JCI31024. PMID: 17627302; PMCID: PMC1906732.
55. Petrich BG, Marchese P, Ruggeri ZM, Spiess S, Weichert RA, Ye F, Tiedt R, Skoda RC, Monkley SJ, Critchley DR, Ginsberg MH. Talin is required for integrin-mediated platelet function in hemostasis and thrombosis. *J Exp Med*. 2007 Dec 24;204(13):3103-11. doi: 10.1084/jem.20071800. Epub 2007 Dec 17. PMID: 18086863; PMCID: PMC2150986.
56. Vinogradova O, Vaynberg J, Kong X, Haas TA, Plow EF, Qin J. Membrane-mediated structural transitions at the cytoplasmic face during integrin activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 23;101(12):4094-9. doi: 10.1073/pnas.0400742101. Epub 2004 Mar 15. PMID: 15024114; PMCID: PMC384700.
57. Wegener KL, Partridge AW, Han J, Pickford AR, Liddington RC, Ginsberg MH, Campbell ID. Structural basis of integrin activation by talin. *Cell*. 2007 Jan 12;128(1):171-82. doi: 10.1016/j.cell.2006.10.048. PMID: 17218263.
58. Theodosiou M, Widmaier M, Böttcher RT, Rognoni E, Veelders M, Bharadwaj M, Lambacher A, Austen K, Müller DJ, Zent R, Fässler R. Kindlin-2 cooperates with talin to activate integrins and induces cell spreading by directly binding paxillin. *Elife*. 2016 Jan 27;5:e10130. doi: 10.7554/eLife.10130. PMID: 26821125; PMCID: PMC4749545.
59. Calderwood DA, Campbell ID, Critchley DR. Talins and kindlins: partners in integrin-mediated adhesion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013 Aug;14(8):503-17. doi: 10.1038/nrm3624. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23860236; PMCID: PMC4116690.
60. Shi X, Wu C. A suppressive role of mitogen inducible gene-2 in mesenchymal cancer cell invasion. *Mol Cancer Res*. 2008 May;6(5):715-24. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2026. PMID: 18505917.
61. Kloeker S, Major MB, Calderwood DA, Ginsberg MH, Jones DA, Beckerle MC. The Kindler syndrome protein is regulated by transforming growth factor-beta and involved in integrin-mediated adhesion. *J Biol Chem*. 2004 Feb 20;279(8):6824-33. doi: 10.1074/jbc.M307978200. Epub 2003 Nov 21. PMID: 14634021.
62. Yates LA, Füzéry AK, Bonet R, Campbell ID, Gilbert RJ. Biophysical analysis of Kindlin-3 reveals an elongated conformation and maps integrin binding to the membrane-distal β -subunit

- NPXY motif. *J Biol Chem*. 2012 Nov 2;287(45):37715-31. doi: 10.1074/jbc.M112.415208. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22989875; PMCID: PMC3488048.
63. Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, Lee JV, Feiler HS, Wilhelmsen KC, South AP, Smith FJ, Prescott AR, Wessagowit V, Oyama N, Akiyama M, Al Aboud D, Al Aboud K, Al Githami A, Al Hawsawi K, Al Ismaily A, Al-Suwaid R, Atherton DJ, Caputo R, Fine JD, Frieden IJ, Fuchs E, Haber RM, Harada T, Kitajima Y, Mallory SB, Ogawa H, Sahin S, Shimizu H, Suga Y, Tadini G, Tsuchiya K, Wiebe CB, Wojnarowska F, Zaghoul AB, Hamada T, Mallipeddi R, Eady RA, McLean WH, McGrath JA, Epstein EH. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul;73(1):174-87. doi: 10.1086/376609. Epub 2003 Jun 3. PMID: 12789646; PMCID: PMC1180579.
 64. Larjava H, Plow EF, Wu C. Kindlins: essential regulators of integrin signalling and cell-matrix adhesion. *EMBO Rep*. 2008 Dec;9(12):1203-8. doi: 10.1038/embor.2008.202. Epub 2008 Nov 7. PMID: 18997731; PMCID: PMC2603460.
 65. Weinstein EJ, Bourner M, Head R, Zakeri H, Bauer C, Mazzaella R. URP1: a member of a novel family of PH and FERM domain-containing membrane-associated proteins is significantly over-expressed in lung and colon carcinomas. *Biochim Biophys Acta*. 2003 Apr 17;1637(3):207-16. doi: 10.1016/s0925-4439(03)00035-8. PMID: 12697302.
 66. Plow EF, Qin J. The Kindlin Family of Adapter Proteins. *Circ Res*. 2019 Jan 18;124(2):202-204. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314362. PMID: 30653443; PMCID: PMC6400466.
 67. Lu C, Cui C, Liu B, Zou S, Song H, Tian H, Zhao J, Li Y. FERMT3 contributes to glioblastoma cell proliferation and chemoresistance to temozolomide through integrin mediated Wnt signaling. *Neurosci Lett*. 2017 Sep 14;657:77-83. doi: 10.1016/j.neulet.2017.07.057. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778805.
 68. Sossey-Alaoui K, Pluskota E, Davuluri G, Bialkowska K, Das M, Szpak D, Lindner DJ, Downs-Kelly E, Thompson CL, Plow EF. Kindlin-3 enhances breast cancer progression and metastasis by activating Twist-mediated angiogenesis. *FASEB J*. 2014 May;28(5):2260-71. doi: 10.1096/fj.13-244004. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24469992; PMCID: PMC3986835.
 69. Zhan J, Zhang H. Kindlins: Roles in development and cancer progression. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018 May;98:93-103. doi: 10.1016/j.biocel.2018.03.008. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29544897.
 70. Margraf A, Zarbock A. Kindlin-3: at the right place at the right time. *Blood*. 2021 Jan 7;137(1):1-2. doi: 10.1182/blood.2020008359. PMID: 33410897.

71. Plow EF, Qin J, Byzova T. Kindling the flame of integrin activation and function with kindlins. *Curr Opin Hematol*. 2009 Sep;16(5):323-8. doi: 10.1097/MOH.0b013e32832ea389. PMID: 19553810; PMCID: PMC3628604.
72. Fagerholm SC, Lek HS, Morrison VL. Kindlin-3 in the immune system. *Am J Clin Exp Immunol*. 2014 Feb 27;3(1):37-42. PMID: 24660120; PMCID: PMC3960760.
73. Sin S, Bonin F, Petit V, Meseure D, Lallemand F, Bièche I, Bellahcène A, Castronovo V, de Wever O, Gespach C, Lidereau R, Driouch K. Role of the focal adhesion protein kindlin-1 in breast cancer growth and lung metastasis. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Sep 7;103(17):1323-37. doi: 10.1093/jnci/djr290. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21832234.
74. Mahawithitwong P, Ohuchida K, Ikenaga N, Fujita H, Zhao M, Kozono S, Shindo K, Ohtsuka T, Aishima S, Mizumoto K, Tanaka M. Kindlin-1 expression is involved in migration and invasion of pancreatic cancer. *Int J Oncol*. 2013 Apr;42(4):1360-6. doi: 10.3892/ijo.2013.1838. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23440354.
75. Gozgit JM, Pentecost BT, Marconi SA, Otis CN, Wu C, Arcaro KF. Use of an aggressive MCF-7 cell line variant, TMX2-28, to study cell invasion in breast cancer. *Mol Cancer Res*. 2006 Dec;4(12):905-13. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0147. PMID: 17189381.
76. Mahawithitwong P, Ohuchida K, Ikenaga N, Fujita H, Zhao M, Kozono S, Shindo K, Ohtsuka T, Mizumoto K, Tanaka M. Kindlin-2 expression in peritumoral stroma is associated with poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2013 May;42(4):663-9. doi: 10.1097/MPA.0b013e318279bd66. PMID: 23508013.
77. An Z, Dobra K, Lock JG, Strömblad S, Hjerpe A, Zhang H. Kindlin-2 is expressed in malignant mesothelioma and is required for tumor cell adhesion and migration. *Int J Cancer*. 2010 Nov 1;127(9):1999-2008. doi: 10.1002/ijc.25223. PMID: 20127858.
78. Talaat S, Somji S, Toni C, Garrett SH, Zhou XD, Sens MA, Sens DA. Kindlin-2 expression in arsenite- and cadmium-transformed bladder cancer cell lines and in archival specimens of human bladder cancer. *Urology*. 2011 Jun;77(6):1507.e1-7. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.040. PMID: 21624607; PMCID: PMC3105253.
79. Zhang HF, Zhang K, Liao LD, Li LY, Du ZP, Wu BL, Wu JY, Xu XE, Zeng FM, Chen B, Cao HH, Zhu MX, Dai LH, Long L, Wu ZY, Lai R, Xu LY, Li EM. miR-200b suppresses invasiveness and modulates the cytoskeletal and adhesive machinery in esophageal squamous cell carcinoma cells via targeting Kindlin-2. *Carcinogenesis*. 2014 Feb;35(2):292-301. doi: 10.1093/carcin/bgt320. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24064224.
80. Shi X, Wu C. A suppressive role of mitogen inducible gene-2 in mesenchymal cancer cell invasion. *Mol Cancer Res*. 2008 May;6(5):715-24. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2026. PMID: 18505917.

81. Boyd RS, Adam PJ, Patel S, Loader JA, Berry J, Redpath NT, Poyser HR, Fletcher GC, Burgess NA, Stamps AC, Hudson L, Smith P, Griffiths M, Willis TG, Karran EL, Oscier DG, Catovsky D, Terrett JA, Dyer MJ. Proteomic analysis of the cell-surface membrane in chronic lymphocytic leukemia: identification of two novel proteins, BCNP1 and MIG2B. *Leukemia*. 2003 Aug;17(8):1605-12. doi: 10.1038/sj.leu.2402993. PMID: 12886250.
82. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
83. Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer*. 2014 Aug;14(8):517-34. doi: 10.1038/nrc3774. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25008267.
84. Shaffer AL 3rd, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of human B cell lymphomas. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:565-610. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075027. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22224767; PMCID: PMC7478144.
85. Iqbal J, Shen Y, Huang X, Liu Y, Wake L, Liu C, Deffenbacher K, Lachel CM, Wang C, Rohr J, Guo S, Smith LM, Wright G, Bhagavathi S, Dybkaer K, Fu K, Greiner TC, Vose JM, Jaffe E, Rimsza L, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Campo E, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Armitage JO, Weisenburger DD, Staudt LM, Gascoyne RD, McKeithan TW, Chan WC. Global microRNA expression profiling uncovers molecular markers for classification and prognosis in aggressive B-cell lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 12;125(7):1137-45. doi: 10.1182/blood-2014-04-566778. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25498913; PMCID: PMC4326773.
86. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, Greiner TC, Smith L, Guo S, Wilcox RA, Teh BT, Lim ST, Tan SY, Rimsza LM, Jaffe ES, Campo E, Martinez A, Delabie J, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Ott G, Geissinger E, Gaulard P, Piccaluga PP, Pileri SA, Au WY, Nakamura S, Seto M, Berger F, de Leval L, Connors JM, Armitage J, Vose J, Chan WC, Staudt LM; Lymphoma Leukemia Molecular Profiling Project and the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2915-23. doi: 10.1182/blood-2013-11-536359. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24632715; PMCID: PMC4014836.
87. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):1812-26. doi: 10.1200/JCO.2010.32.8401. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21483001.
88. Sun R, Medeiros LJ, Young KH. Diagnostic and predictive biomarkers for lymphoma diagnosis and treatment in the era of precision medicine. *Mod Pathol*. 2016 Oct;29(10):1118-42. doi: 10.1038/modpathol.2016.92. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27363492.

89. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? *Int J Cancer*. 2008 Oct 15;123(8):1917-23. doi: 10.1002/ijc.23722. PMID: 18688859.
90. Feng C, Wee WK, Chen H, Ong LT, Qu J, Tan HF, Tan SM. Expression of kindlin-3 in melanoma cells impedes cell migration and metastasis. *Cell Adh Migr*. 2017 Sep 3;11(5-6):419-433. doi: 10.1080/19336918.2016.1243645. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27715393; PMCID: PMC5810813.
91. Djaafri I, Khayati F, Menashi S, Tost J, Podgorniak MP, Sadoux A, Daunay A, Teixeira L, Soulier J, Idbaih A, Setterblad N, Fauvel F, Calvo F, Janin A, Lebbé C, Mourah S. A novel tumor suppressor function of Kindlin-3 in solid cancer. *Oncotarget*. 2014 Oct 15;5(19):8970-85. doi: 10.18632/oncotarget.2125. PMID: 25344860; PMCID: PMC4253411.

