

Çocukluk Çağı Akut Lösemi ve Malign Lenfomalarında Serum Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta 1 Düzeylerinin Önemi

The Importance of Serum Transforming Growth Factor-Beta 1 Levels in Pediatric Patients with Acute Leukemia and Malignant Lymphoma

Çağlar ÖDEK,^a
Gülsan YAVUZ,^{a,b}
Handan DİNÇASLAN,^{a,b}
Derya ÖZYÖRÜK,^{a,b}
Nurdan TAÇYILDIZ,^{a,b}
Emel ÜNAL,^{a,b}
Deniz GÜLOĞLU,^{a,c}
Nazmiye KURŞUN,^d
Aydan İKİNCİÖĞULLARI^{a,c}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Onkoloji BD,
^cÇocuk İmmünoloji ve Allerji BD,
^dBiyostatistik AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.11.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 06.04.2016

Bu çalışma XVII.TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi (1-5 Mayıs 2012, Bolu)'nde ve "44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 2012" (5-8 Ekim 2012, Londra)'da poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Çağlar ÖDEK
Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
odek@ankara.edu.tr

ÖZET Amaç: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta [transforming growth faktör-beta (TGF-β)], hematolojik malignitelerin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu araştırmanın amacı, akut lösemi ve malign lenfoma tanısı almış çocuk hastalarda, tanı anındaki ve remisyondaki serum TGF-β1 düzeylerinin önemini belirlemesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2006-Aralık 2010 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı alıp tedavisi yapılan 12 akut lösemi ve 16 malign lenfomalı hasta araştırmaya alındı. Serum TGF-β1 düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi ve sonuçlar 20 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Akut lösemi grubunda, tanı anındaki ortalama TGF-β1 düzeyi (8,067±3,820 pg/mL), remisyondaki (17,663±9,547 pg/mL) ve kontrol grubundakilere (21,565±7,910 pg/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (sırasıyla p=0,015 ve p<0,001). Akut lösemi grubunda tanı anındaki serum TGF-β1 düzeyleri ile beyaz küre, hemoglobin, trombosit ve laktat dehidrogenaz düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Hodgkin lenfoma grubunda, tanı anındaki ortalama TGF-β1 düzeyi (19,015±4,035 pg/mL) remisyondakine (22,942±6,805 pg/mL) göre düşük bulundu. Non-Hodgkin lenfoma grubunda ise tanı anındaki ortalama TGF-β1 düzeyi (17,937±7,167 pg/mL) remisyondakine (16,055±7,435 pg/mL) göre yüksek bulundu. Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma gruplarında tanı anı ve remisyondaki TGF-β1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,173 ve 0,779). Malign lenfoma grubunda, tanı anındaki serum TGF-β1 düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızı ve laktat dehidrogenaz düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. **Sonuç:** Akut lösemi grubunun tanı anındaki serum TGF-β1 düzeyi, remisyondaki ve kontrol grubundakilere göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Serum TGF-β1 düzeyinin, çocukluk çağı akut lösemilerinde tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı bir parametre olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Lösemi; lenfoma; dönüştürücü büyüme faktörü beta

ABSTRACT Objective: Transforming growth factor-beta (TGF-β) seems to play an important role in the pathogenesis of hematological malignancies. The aim of this study was to evaluate the importance of serum levels of TGF-β1 in children with acute leukemia and malignant lymphoma at diagnosis and in remission. **Material and Methods:** The serum levels of TGF-β1 were studied by ELISA in 12 children with acute leukemia and 16 children with malignant lymphoma who were diagnosed and treated at Ankara University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Oncology between January 2006 and December 2010. Results were compared with 20 healthy controls. **Results:** In acute leukemia group, the mean level of TGF-β1 at diagnosis (8.067±3.820 pg/mL) was significantly lower compared with patients in remission (17.663±9.547 pg/mL) and control group (21.565±7.910 pg/mL) (p=0.015 and p<0.001, respectively). There were no relations between serum TGF-β1 levels and white blood cell count, hemoglobin level, platelet count, and lactate dehydrogenase level in acute leukemia patients. In Hodgkin's lymphoma group, the mean level of TGF-β1 at diagnosis (19.015±4.035 pg/mL) was lower than in remission (22.942±6.805 pg/mL). The mean level of TGF-β1 at diagnosis (17.937±7.167 pg/mL) was higher compared to remission (16.055±7.435 pg/mL) in non-Hodgkin's lymphoma group. There were no significant differences between serum levels of TGF-β1 at diagnosis and in remission in Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma patients (p=0.173 and 0.779, respectively). There were no relations between serum TGF-β1 levels and erythrocyte sedimentation rate and lactate dehydrogenase level in malignant lymphoma patients. **Conclusion:** In acute leukemia group, serum level of TGF-β1 at diagnosis was significantly lower compared with patients in remission and control group TGF-β1 might be a useful parameter in monitoring the treatment of childhood acute leukemias.

Key Words: Leukemia; lymphoma; transforming growth factor beta

doi: 10.5336/pediatr.2015-48592

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2016;25(2):82-8

Dönüştürücü büyüme faktörü-beta [Transforming growth faktör (TGF- β)] süper ailesi, yapısal olarak ilişkili 30'dan fazla çok işlevli proteinden oluşmaktadır. İnhibin/aktivin ailesi, kemik morfojenik proteinler (KMP), glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör [glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF)] ailesi, büyüme diferansiyasyon faktörleri (BDF) ve TGF- β 'nın üç izoformu (TGF- β 1, 2 ve 3) bu süper ailenin üyelerindedir.¹ TGF- β etkilerini, hücre yüzeyinde bulunan ve TGF- β almaç 1, 2 ve 3 olarak bilinen üç farklı almaca bağlanarak gerçekleştirmektedir. Hücre içerisinde ise SMAD ve SMAD dışı sinyal yollarını kullanmaktadır.²

TGF- β hücre diferansiyasyonu ve apoptozisi uyarak, hücre döngüsünü duraklatarak doku homeostazisinin ve genomik stabilitenin korunmasında önemli rol oynamaktadır.² Bu etkileri ile daha çok tümör baskılayıcı olarak görev yapsa da tümörün gelişiminin geç aşamalarında, tümör gelişimini kolaylaştırıcı etkisi vardır ve bu durum "TGF- β paradoksu" olarak anılmaktadır.³ Buna sebep olarak almaç düzeyindeki değişiklikler ve sinyal iletimindeki bozukluklar gösterilmektedir.⁴ Yapılan çalışmalar, TGF- β 'nın tümör dokusunda hücre dışı matriks depolanmasını artırdığını, anjiyogenez, invazyon ve metastaz gelişimini hızlandırdığını, tümör dokusunda immün tolerans gelişimine neden olduğunu göstermiştir.⁵ Solid tümörlerin birçoğunun, fazla miktarlarda TGF- β salgıladığı ve yüksek TGF- β düzeylerinin ileri evre hastalık ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁶ TGF- β 'nin paradoksal etkisi sadece solid tümörlerde değil, hematolojik malignitelerde de görülmektedir.^{7,8} SMAD sinyal iletimindeki bozuklukların lökomogenez, almaç düzeyindeki değişikliklerin ve TGF- β etkinliğindeki artışın ise malign lenfoma (ML) gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁸⁻¹⁴

Yukarıda belirtilen çalışmalar çoğunlukla erişkin hastalarda yapılmış olup, çocukluk çağı hematolojik maligniteleri ile TGF- β ilişkisine ait veriler kısıtlıdır. Ayrıca erişkin ve çocukluk çağı lösemi ve ML'leri karşılaştırıldığında klinik özellikler, tedavi sonuçları ve prognoz açısından önemli farklılıklar vardır. Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı hema-

tolojik malignitelerinde serum TGF- β 1 düzeylerinin önemini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Ocak 2006-Aralık 2010 tarihleri arasında hastanemizde tanı alıp tedavisi yapılan 12 akut lösemi (AL) [sekiz akut lenfoblastik lösemi (ALL), dört akut miyeloid lösemi (AML)] ve 16 ML [altı Hodgkin lenfoma (HL), 10 non-Hodgkin lenfoma (NHL)] hastasına ait dosya verileri ile tanı ve remisyon dönemlerinde alınıp saklanmış olan serum örnekleri retrospektif olarak toplandı. Serum örneklerinden TGF- β 1 düzeyleri çalışıldı. Sonuçlar, hastanemizde belirli aralıklarla sağlık kontrolü ve/veya aşı için başvuran benzer yaşlarda 20 sağlıklı kontrolün serum TGF- β 1 düzeyleri ile karşılaştırıldı. AL ve ML tanısı için gerekli olan tetkikler ve evrendirme işlemleri genel prensiplere göre yapıldı.¹⁵⁻²⁰ Remisyon ölçütleri tedavi protokollerine uygun olarak belirlendi.²¹⁻²⁴ Çalışma için etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan alındı ve Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerinden "bilgilendirilmiş olur" alındı.

SERUM TGF- β 1 DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tanı ve remisyon dönemlerinde alınıp, -20°C'de saklanmış olan serum örnekleri kullanıldı. Serum TGF- β 1 düzeyleri özel kit (Bender MedSystems Human TGF- β 1 Instant ELISA kit; Viyana, Avusturya) kullanılarak ELISA yöntemi ile belirlendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS 11.5 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde değer (%) biçiminde gösterildi. Örneklem büyüklükleri göz önüne alınarak nonparametrik testler tercih edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığının araştırılmasında bağımsız gruplarda Mann-Whitney U,

bağımlı gruplarda ise Wilcoxon işaretli sıralar testleri kullanıldı. Grup içi değişkenlerin korelasyonu Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HASTA ÖZELLİKLERİ

AL hastalarında ortalama yaş $9,79 \pm 4,47$ (1,5-15,5) yıl idi ve hastaların %58'i erkekti (yedi erkek, beş kız). İki ALL hastası "Children Cancer Group's (CCG) 106" protokolü, altı ALL hastası ise CCG 1961 protokolüne göre tedavi edilirken, tüm AML hastaları CCG 2961 protokolüne göre tedavi edildi.^{22,25,26} Remisyon AL hastalarında "ilk remisyon" olarak alındı ve ALL hastalarında indüksiyon sonrası 28 ± 7 , AML hastalarında ise indüksiyon sonrası 35 ± 7 günde elde edildi. AL hastalarının tanı anındaki demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

ML hastalarında ortalama yaş $10,7 \pm 3,67$ (3,3-17,2) yıl idi ve hastaların %44'ü erkekti (yedi erkek, dokuz kız). Bir HL hastası kombine vinkristin, prokarbazin, prednizolon, adriamisin (OPPA) ve siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon (COPP) protokolleri ve etkilenmiş alan radyoterapi ile beş HL hastası ise adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) protokolü ve etki-

lenmiş alan radyoterapi ile tedavi edildi.^{27,28} Remisyon HL hastalarında "tam remisyon" olarak alındı ve tüm hastalarda başlangıç tedavisi sonrasında remisyon ulaşıldı. T-hücreli NHL olan bir hasta, Berlin-Frankfurt-Münih (BFM) NHL T-hücre protokolü, B-hücreli NHL olan dört hasta, Total Therapy B hücre protokolü ve yine B-hücreli NHL olan dört hasta, "Pediatric Oncology Group (POG) 9317" protokolüne göre tedavi edildi.²⁹⁻³¹ ML hastalarının tanı anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

SERUM TGF- β 1 DÜZEYLERİ

AL hastalarının üçü remisyon girmedikten dolayı, serum TGF- β 1 düzeyi sadece tanı anında çalışıldı. Tanıdaki ortalama serum TGF- β 1 düzeyi ($8,067 \pm 3,820$ pg/mL) hem remisyondaki düzeye ($17,663 \pm 9,547$ pg/mL) hem de kontrol grubuna ($21,565 \pm 7,910$ pg/mL) göre anlamlı şekilde düşüktü (sırasıyla $p=0,015$ ve $p < 0,001$) (Şekil 1). Tanı anındaki serum TGF- β 1 düzeyleri ile hemoglobin değeri, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,457$, $p=0,948$, $p=0,175$ ve $p=0,391$).

HL hastalarının tanı anındaki ortalama serum TGF- β 1 düzeyi ($19,015 \pm 4,035$ pg/mL), hem remisyondaki düzeye ($22,942 \pm 6,805$ pg/mL) hem de

TABLO 1: Akut lösemi hastalarının tanı anındaki demografik ve laboratuvar özellikleri.

Hasta no	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Tanı	Beyaz küre ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dL)	Trombosit ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	LDH (U/L)
1	15,5	E	ALL, Pre-B hücreli	24,6	12,9	37,5	324
2	1,5	K	ALL, Pre-B hücreli	226	9,3	31	755
3	7,1	E	ALL, Pre-B hücreli	1,7	8,3	30	344
4	9,6	E	ALL, Pre-B hücreli	71	8,4	103	1,055
5	15	E	ALL, B hücreli	215	8	19	18,919
6	3,5	K	ALL, B hücreli	13,2	8,5	95	4,636
7	8,2	E	ALL, T hücreli	41,2	12,3	147	1,064
8	15	E	ALL, T hücreli	210	10,7	27	2,698
9	8,6	E	AML, M ₀	1,2	8,9	134	735
10	9,1	K	AML, M ₀	65	10,3	36	2,053
11	13,5	K	AML, M ₀	0,5	9,1	12	246
12	10,6	K	AML, M ₄	66	7,2	11	607

ALL: Akut lenfoblastik lösemi; AML: Akut miyeloid lösemi; E: Erkek; Hb: Hemoglobin; K: Kız; LDH: Laktat dehidrogenaz.

TABLO 2: Malign lenfoma hastalarının tanı anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

Hasta no	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Tanı	Evre	ESH (mm/h)	LDH (U/L)
1	17,2	E	NS-HL	IV	16	386
2	6,9	E	NS-HL	IV	145	4,181
3	14	K	NS-HL	III	105	354
4	17	E	NS-HL	III	124	382
5	8,8	K	NS-HL	II	58	537
6	13,7	K	MS-HL	III	30	168
7	4,8	E	BL	II	4	379
8	7	K	BL	IV	18	1,570
9	11,5	K	BL	IV	86	343
10	10	K	BL	IV	100	1,200
11	3,3	K	BL	III	54	1,987
12	7,5	E	BL	II	10	204
13	6,6	K	BL	III	54	606
14	13,1	E	BL	IV	86	1,763
15	10,1	K	BL	IV	8	241
16	10,2	E	T-hücreli	III	30	1,778

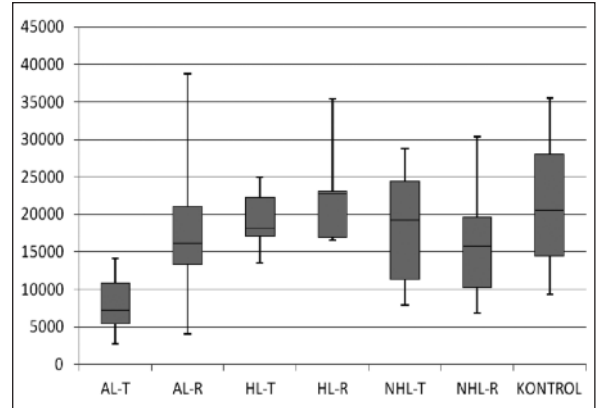
BL: Burkitt lenfoma; E: Erkek; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; HL: Hodgkin lenfoma; K: Kız; LDH: Laktat dehidrogenaz; MS: Mikst sellüler; NS: Nodüler sklerozan.

kontrol grubuna ($21,565 \pm 7,910$ pg/mL) göre düşüktü, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,173$ ve $p>0,05$). Tanı anındaki serum TGF- β 1 düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon (ESH) hızı ve LDH düzeyi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,072$ ve $0,872$).

NHL'li iki hasta remisyona girmediğinden dolayı, serum TGF- β 1 düzeyi sadece tanı anında çalışıldı. Tanıdaki ortalama serum TGF- β 1 düzeyi ($17,937 \pm 7,167$ pg/mL) remisyondaki düzeye ($16,055 \pm 7,435$ pg/mL) göre yüksek, kontrol grubuna ($21,565 \pm 7,910$ pg/mL) göre düşüktü, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,779$ ve $p>0,05$). Tanı anındaki serum TGF- β 1 düzeyleri ile ESH hızı ve LDH düzeyi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,854$ ve $0,934$).

TARTIŞMA

Stimüle edici büyüme faktörlerine artmış duyarlılık veya inhibitör özellikteki büyüme faktörlerine karşı duyarlılık kaybı, normal hücrelerin lösemi hücrelerine dönüşümüne neden olabilmektedir.⁸ TGF- β hematopoez üzerinde genel olarak baskılayıcı etki göstermekle birlikte, lösemi hücrelerinin in vitro olarak TGF- β 'ya karşı daha az duyarlı



ŞEKİL 1: Akut lösemi, malign lenfoma ve kontrol gruplarının serum TGF- β 1 düzeyleri.

AL-T: Akut lösemi-tanı; AL-R: Akut lösemi-remisyon; HL-T: Hodgkin lenfoma-tanı; HL-R: Hodgkin lenfoma-remisyon; NHL-T: Non-Hodgkin lenfoma-tanı; NHL-R: Non-Hodgkin lenfoma-remisyon.

oldukları saptanmıştır.³² Bu duyarlılık kaybına neden olan farklı mekanizmalar tanımlanmıştır. SMAD proteinlerindeki mutasyonların, TGF- β almaçlarının kaybının ve SMAD dışı sinyal yollarının etkinleşmesinin lösemi hücrelerinin sağkalımına yol açabileceği düşünülmüştür. Lin ve ark., akut promiyelositik lösemide TGF- β sinyal iletiminin bozuk olduğunu göstermişlerdir.¹²

SMAD4 genindeki mutasyonlar AML gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.¹⁴ AML/ETO onkoproteini SMAD proteinleri ile etkileşmekte ve TGF- β gen transkripsiyonunu engellemektedir.³³ SMAD3 ekspresyonundaki azalmanın T-hücreli lösemi gelişiminde rol oynadığı bulunmuştur.¹³

AL hastalarında, serum TGF- β düzeylerini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların sonuçları birbirlerinden farklıdır. Chen ve ark., AL tanısı alan erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada, serum TGF- β 1 düzeyinin tanı anında anlamlı şekilde düşük olduğunu, remisyona giren hastalarda normale döndüğünü ve rekürrens geliştiğinde tekrar düştüğünü göstermişlerdir.³⁴ TGF- β 1'in, lösemi tedavisinin izleminde değerli bir ölçüm olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir.³⁴ ALL tanısı alan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada ise serum TGF- β 1 düzeyleri anlamlı olmakla birlikte, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada ALL hastalarının serum TGF- β 3 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuş, ancak prognoz açısından önemi olmadığı belirtilmiştir.³⁵

Bizim çalışmamızda AL hastalarının tanı anındaki serum TGF- β 1 düzeyi remisyondaki düzeye ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Lin ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, düşük endojen TGF- β 1 düzeyinin, onkogenik moleküler değişikliklerin de varlığında, lösemi gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür.¹² Tanı anındaki düşük serum düzeyi, kemik iliği stromasının lösemi hücreleri tarafından infiltre edilmesine ve hastalığın ilerlemesi aşamasında lösemi hücreleri tarafından otokrin/parakrin yollarla tüketilmesine bağlı olabilir. Sağlıklı kemik iliğinde TGF- β 1 nötrofiller, monositler, dendritik hücreler, mast hücreleri ve trombositlerden salgılanmaktadır.⁵ Bu nedenle remisyonda yükselen TGF- β 1 düzeyi, kemik iliğinin sağlıklı hücreler tarafından tekrar oluşturulması ile ilişkilendirilmiştir. Serum TGF- β 1 düzeyinin tedaviye alınan yanıtın izleminde kullanılacak değerli bir parametre olabileceği düşünülmüştür.

TGF- β 'nın sağlıklı lenfoid hücrelerde antiproliferatif ve proapoptotik etkileri bulunmaktadır.³⁶ ML'lerde TGF- β 'nın bu etkilerini kaybettiği,

tümör hücrelerinin TGF- β salgıladığı, ancak tümör baskılayıcı etkilerine duyarsız oldukları saptanmıştır.³⁷ Bu duyarsızlığın TGF- β almaçları ve sinyal moleküllerindeki değişikliklere bağlı olabileceği belirtilmiştir.^{38,39} Ayrıca TGF- β 'nın tümör dokusu içerisinde anjiyogenezi artırarak ve immün tolerans yaratarak tümörün büyümesinde ve metastaz yapmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir.^{40,41}

HL için karakteristik olan malign Reed-Stenberg hücreleri, birçok sitokin ve büyüme faktörleri salgıladığı gibi TGF- β da salgılamaktadır. TGF- β özellikle nodüler sklerozan tip HL'de yüksek aktiviteye sahip olup anjiyogenez, immün tolerans gelişimi ve fibröz bantların oluşumundan sorumludur.^{40,42} HL hastalarında serum TGF- β düzeylerini araştıran çalışmalar ise oldukça kısıtlıdır.

Bizim çalışmamızda, HL hastalarında tanı anındaki serum TGF- β 1 düzeyi, remisyondaki düzeye ve kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, ancak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların %83'ünün nodüler sklerozan tip HL olduğu göz önüne alındığında; TGF- β 1'in tümör dokusu içerisinde tüketildiği, fibröz bant gelişimini ve hastalığın ilerlemesini sağladığı düşünülmüştür. Serum TGF- β 1 düzeyi ile ESH, LDH ve hastalığın evresi arasında korelasyon saptanmamıştır.

TGF- β NHL patogenezinde de rol almaktadır. Woszczyk ve ark., yüksek dereceli NHL'lerde TGF- β 1 etkinliğinin ve almaç ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir.⁹ Artmış serum TGF- β 1 düzeyinin düşük sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiş ve TGF- β 'nın tümör dokusundaki anjiyogenezden ve metastazdan sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda, erişkin çalışmalarına benzer şekilde, NHL hastalarında tanı anındaki serum TGF- β 1 düzeyleri, remisyondaki düzeylere ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, ancak anlamlı fark saptanmamıştır. TGF- β 1'in tümör dokusunda anjiyogenezden, büyümeden, immün toleranstan ve metastazdan sorumlu olduğu düşünülmüştür. Remisyonda serum düzeylerindeki düşme ise azalan tümör yüküne bağlanmıştır. Serum TGF- β 1 düzeyleri ile ESH, LDH ve hastalığın evresi arasında korelasyon saptanmamıştır.

SONUÇ

TGF- β hematolojik malignitelerin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, çocukluk çağı hematolojik malignitelerinde tanı ve remisyonadaki serum TGF- β 1 düzeyleri araştırılmıştır. ML hastalarımızdaki sonuçların istatistiksel olarak anlamlı bulunmayışının en olası nedeni, çalışmamızın en önemli kısıtlayıcısı olan düşük hasta sayısıdır.

Ancak, bildiğimiz kadarıyla çocukluk çağı ML'de serum TGF- β düzeyini araştıran ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir. AL hastalarındaki anlamlı sonuçlar da dikkate alındığında, çalışmamızın sonuçları gelecekte yapılacak çalışmalar açısından değer taşımaktadır. TGF- β serum düzeyi ile birlikte TGF- β mRNA, TGF- β almaç ekspresyonu ve sinyal moleküllerini de değerlendiren çok-merkezli ve geniş örnekleme sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Otten J, Bokemeyer C, Fiedler W. TGF- β superfamily receptors-targets for antiangiogenic therapy? *J Oncol* 2010;2010:317068.
- Kubiczkova L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF- β -an excellent servant but a bad master. *J Transl Med* 2012;10:183.
- Tian M, Schiemann WP. The TGF- β paradox in human cancer: an update. *Future Oncol* 2009;5(2):259-71.
- Yang L. TGF- β and cancer metastasis: an inflammation link. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29(2):263-71.
- Korpal M, Kang Y. Targeting the transforming growth factor-beta signalling pathway in metastatic cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(7):1232-40.
- Teicher BA. Transforming growth factor-beta and the immune response to the malignant disease. *Clin Cancer Res* 2007;13(21):6247-51.
- Ruscetti FW, Akel S, Bartelmez SH. Autocrine transforming growth factor-beta regulation of hematopoiesis: many outcomes that depend on the context. *Oncogene* 2005;24(37):5751-63.
- Isufi I, Seetharam M, Zhou L, Sohal D, Opalinska J, Pahanish P, et al. Transforming growth factor-beta signaling in normal and malignant hematopoiesis. *J Interferon Cytokine Res* 2007;27(7):543-52.
- Woszczyk D, Gola J, Jurzak M, Mazurek U, Mykała-Cieśla J, Wilczok T. Expression of TGF beta 1 genes and their receptor types I, II, and III in low- and high-grade malignancy non-Hodgkin's lymphomas. *Med Sci Monit* 2004;10(1):CR33-7.
- Wu Y, Chen P, Huang HF, Huang MJ, Chen YZ. Reduction of transforming growth factor- β 1 expression in leukemia and its possible role in leukemia development. *Leuk Lymphoma* 2012;53(1):145-51.
- Yang ZZ, Grote DM, Ziesmer SC, Xiu B, Yates NR, Secreto FJ, et al. Soluble and membrane-bound TGF- β -mediated regulation of intratumoral T cell differentiation and function in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *PLoS One* 2013;8(3):e59456.
- Lin HK, Bergmann S, Pandolfi PP. Deregulated TGF-beta signaling in leukemogenesis. *Oncogene* 2005;24(37):5693-700.
- Wolfraim LA, Fernandez TM, Mamura M, Fuller WL, Kumar R, Cole DE, et al. Loss of Smad3 in acute T-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(6):552-9.
- Winkler B, Taschik J, Haubitz I, Eyrich M, Schlegel PG, Wiegner V. TGF β and IL10 have an impact on risk group and prognosis in childhood ALL. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):72-9.
- Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2016. p.463-96.
- Arceci RJ, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2016. p.497-543.
- Metzger ML, Krasin MJ, Choi JK, Hudson MM. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2016. p.567-85.
- Allen CE, Kamdar KY, Bollard CM, Gross TG. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2016. p.586-602.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860-1.
- Murphy SB. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1978;299(26):1446-8.
- Woods WG, Kobrinsky N, Buckley JD, Lee JW, Sanders J, Neudorf S, et al. Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1996;87(12):4979-89.
- Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111(5):2548-55.
- Creutzig U, Berthold F, Boos J, Fleischhack G, Gadner H, Gnekow A, et al. [Improved treatment results in children with AML: Results of study AML-BFM 93]. *Klin Pediatr* 2001; 213(4):175-85.
- Sandlund JT, Pui CH, Zhou Y, Behm FG, Onciu M, Razzouk BI, et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia* 2009;23(6):1127-30.
- Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA, Ablin AR, Albo VC, Finklestein JZ, et al. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the Children's Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol* 1993; 11(11):2234-42.
- Lange BJ, Smith FO, Feusner J, Barnard DR, Dinndorf P, Feig S, et al. Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *Blood* 2008;111(3):1044-53.
- Schellong G, Hörnig I, Brämswig J, Böckerink JP, Steinhoff A, Ludwig R, et al. [Significance of procarbazine in the chemotherapy of Hodgkin's disease-a report of the Cooperative Therapy Study DAL-HD-85]. *Klin Pediatr* 1988;200(3):205-13.

28. Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, Nachman J, Kralio MD, O'Brien RT, et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1998;16(3):897-906.
29. Reiter A, Shrappe M, Ludwig W, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000;95(2):416-21.
30. Griffin TC, Bowman WP, Winick NJ, Buchanan GR. Treatment of advanced stage diffuse, small non-cleaved cell lymphoma in childhood: further experience with total therapy B. *Med Pediatr Oncol* 1994;23(5):393-9.
31. Laver JH, Kravka JM, Hutchison RE, Chang M, Kepner J, Schwenn M, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23(3):541-7.
32. Hu X, Zuckerman KS. Transforming growth factor: signal transduction pathways, cell cycle mediation, and effects on hematopoiesis. *J Hematother Stem Cell Res* 2001;10(1):67-74.
33. Jakubowiak A, Pauponnot C, Berguido F, Frank R, Mao S, Massaquet J, et al. Inhibition of the transforming growth factor beta 1 signaling pathway by the AML1/ETO leukemia-associated fusion protein. *J Biol Chem* 2000;275(51):40282-7.
34. Chen Y, Lu L, Wang L. [Study on gene expression of TGF beta 1 and its receptor in leukemia cells and the serum TGF beta 1 level in the patients with acute leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 1998;19(11):576-80.
35. Al-Mowallad A, Carr T, Al-Qouzi A, Li C, Byers R, Kumar S. Plasma CD105, TGFβ-1, TGFβ-3 and the ligand/receptor complexes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Res* 2006;26(1B):543-7.
36. Leberman DA, Edmiston JS. The role of TGFβ in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes. *Microbes Infect* 1999;1(15):1297-304.
37. Sebestyén A, Barna G, Nagy K, Jánosi J, Paku S, Kohut E, et al. Smad signal and TGF-beta induced apoptosis in human lymphoma cells. *Cytokine* 2005;30(5):228-35.
38. Chen G, Ghosh P, Osawa H, Sasaki CY, Rezanka L, Yang J, et al. Resistance to TGF-beta 1 correlates with aberrant expression of TGF-beta receptor II in human B-cell lymphoma cell lines. *Blood* 2007;109(12):5301-7.
39. Go JH. Decreased expression of TGF-beta type 2 receptor in primary B-cell lymphomas of the stomach. *Pathol Res Pract* 2002;198(5):333-7.
40. Maggio E, van den Berg A, Diepstra A, Kluiver J, Visser L, Poppema S. Chemokines, cytokines and their receptors in Hodgkin's lymphoma cell lines and tissues. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 1):52-6.
41. Chemnitz JM, Eggle D, Driesen J, Classen S, Riley JL, Debey-Pascher S, et al. RNA fingerprints provide direct evidence for the inhibitory role of TGF beta and PD-1 on CD34+ T cells in Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2007;110(9):3226-33.
42. Newcom SR, Gu L. Transforming growth factor beta 1 messenger RNA in Reed-Sternberg cells in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *J Clin Pathol* 1995;48(2):160-3.