

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**HEMATOLOJİ POLİKLİNİK TAKİBİNDE OLAN HODGKİN LENFOMALI
HASTALARDA SAĞ KALIM VE KEMOTERAPİ ETKİNLİĞİ VE YAN
ETKİLERİ**

DR.SENAR ŞAN

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HEMATOLOJİ POLİKLİNİK TAKİBİNDE OLAN HODGKİN LENFOMALI
HASTALARDA SAĞ KALIM VE KEMOTERAPİ ETKİNLİĞİ VE YAN
ETKİLERİ**

DR.Senar ŞAN

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Abdullah HACIHANEFİOĞLU

Ana Bilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Sadettin HÜLAGÜ

2016

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	6
KISALTMALAR	7
ÇİZELGE DİZELGESİ	10
ÇİZİMLER DİZELGESİ	12
GİRİŞ VE AMAÇ	13
2.GENEL BİLGİLER	14
2.1. HODGKİN LENFOMA TANIMI VE TARİHÇESİ	14
2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ	15
2.3. ETYOLOJİSİ	16
2.3.1 Genetik Yatkınlık	16
2.3.2 Enfeksiyöz Faktörler	16
2.3.3 İmmünite	17
2.3.4 Sigara ve Alkol	18
2.4. PATOFİZYOLOJİSİ	18
2.4.1 Mikroskobik Bulgular	18
2.4.2 Histopatolojik Sınıflandırma	21
2.5 HODGKİN LENFOMA KLİNİĞİ	23
2.6 LABORATUVAR BULGULARI	25
2.6.1 Hematolojik Bulgular	26
2.6.2 Biyokimyasal Bulgular	26
2.6.3 İmmunolojik Bulgular	26
2.7. HODGKİN LENFOMA AYIRICI TANISI	27
2.8. HODGKİN LENFOMA TANISI	27
2.9. HODGKİN LENFOMA EVRELEMESİ	28
2.9.1 Hodgkin lenfoma evrelemesinde PET-CT	31
2.10 HODGKİN LENFOMADA PROGNOZ	33
2.10.1 Labaratuvar bulguları ve prognoz	33
2.10.2 Histopatoloji ve prognoz	35
2.11 HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ	38
2.11.1 Kemoterapi	39

2.11.2 Radyasyon Tedavisi Esasları	40
2.11.2.1 Radyasyon Tedavisi Teknikleri	41
2.11.3 Klinik ve Evrelemeye Göre Tedavi Seçenekleri	42
2.11.3.1 Erken Evre İyi Prognostik Özelliklere Sahip Hodgkin Lenfoma Tedavisi	42
2.11.3.2 Erken Evre Kötü Prognostik Özelliklere Sahip Hodgkin Lenfoma Tedavisi	43
2.11.3.3 İleri Evre Hodgkin Lenfoma Tedavisi	44
2.11.3.4 Nüks/Refrakter Hodgkin Lenfoma Tedavisi	44
2.11.3.5 Kök Hücre Nakli	46
2.11.3.6 Nodüler Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma Tedavisi	47
2.11.4 Yeni İlaçlar	47
2.11.5 Yaşlılık	48
2.11.6 Gebelik	48
2.12. HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE YAN ETKİLER	49
2.12.1 Kemoterapiye Bağlı Akciğer ve Kardiyak Yan Etkiler	49
2.12.2 Radyoterapiye Bağlı Akciğer ve Kardiyak Yan Etkiler	52
2.12.3 Kemoterapi ve Radyoterapinin Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi	53
2.12.4 Sekonder malign hastalık	53
2.12.5 Gonadal disfonksiyon	54
2.13 TAKİP	54
3.YÖNTEM VE GEREÇLER	55
4.BULGULAR	56
4.1 Hastaların Özellikleri	56
4.2.Hastaların Histolojik alt tipleri	60
4.3. Hastaların hastalık evreleri	61
4.4. Hastaların laboratuvar değerleri	63
4.5. Hastaların prognostik belirteçleri	63
4.6. Hastaların tedavi protokolleri	63
4.6.1 Tedavi rejimleri ve yanıtları	64
4.6.2 Sağkalım oranları	66
5.TARTIŞMA	81

6.SONUÇ VE ÖNERİLER	84
7.ÖZET	85
8.İNGİLİZCE ÖZET	87
9.EKLER	89



TEŞEKKÜR

2004 Yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kapısından içeri girdiğim günden, uzman olarak ayrılmanın eşiğine geldiğim bu döneme kadar geçen süre içerisinde yanımda olan ve desteklerini hiç eksik etmeyen aileme; sınav dönemlerinde, sözlü öncelerinde tüm tıbbi bilgilere muhtemelen toksik düzeyde maruz kalmasına rağmen sabırla dinlemeye ve destek olmaya devam eden sevgili eşim Güfran ŞAN'a ve ailesine; tez hazırlıklarımın bir kısmına tanık olmasına rağmen farkında bile olmayan, sonrasında ise ayrılmamız için motivasyon kaynağım olan kızım Elif ŞAN'a; uzmanlık süremi unutulmayacak anılarla zihnime kazıyan, sıkıntılı zamanlarımda yanımdan hiç ayrılmamış olan can dostlarım Şirin Melis Sevil KARAPINAR'a ve Fatma Tuba ÇATAN'a, bir uzmandan çok bana asistanlık döneminde abla gibi ilgi gösterip yardımlarını esirgemeyen Alev SELEK'e, hastanedeyken bile evinde olmanın rahatlığını aratmayan endokrinoloji servis ve poliklinik ekibine teşekkür ederim.

Tez hazırlıkları için bilgisi, desteği ve zamanını benim için harcamış olan saygıdeğer tez hocam Prof.Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU'na, sayın Prof.Dr. Meliha NALÇACI'ya, sayın Prof.Dr. Canan BAYDEMİR'e, sayın Uzm.Dr. Ayfer GEDÜK'e ve hematoloji poliklinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Tıp eğitimim için Kocaeli Üniversitesi çatısı altında bana ve arkadaşlarıma özverili ve şefkatli tavırları sebebiyle üniversitemiz öğretim üyelerine, yandal uzmanlık asistanlığı yapan abi ve ablalarıma teşekkür ederim.

Yetişirken çektiğimiz onca sıkıntılar, sevdiklerimizden ayrı kalmış olmamızın yarattığı eksiklikler, yorgunluktan kapanmak üzere olan gözlerimizle eve döndüğümüzde bize özlemlerle bakan gözler, özveriyle yapmaya çalıştığımız mesleğimizin kutsallığı için katlanılabilir olsa da sağlıkta şiddete maruziyet benim ve meslektaşlarımda üzerine ayrıca bir yük oluşturmakta.

Şiddetin hiçbir mecrada karşımıza çıkmaması ve daha güzel günlerde insalığa ve bilime hizmet edebilmek temennisiyle...

KISALTMALAR

HL : Hodgkin Lenfoma

HDL : Hodgkin Dışı Lenfoma

LAP : Lenfadenopati

NS : Nodüler Sklerozan

LZ : Lenfosit Zengin

MH : Mikst Hücreli

LY : Lenfosit Yoksun

NLPHL : Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

EBV : Epstein Barr Virüsü

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

RS : Reed Sternberg

BT : Bilgisayarlı Tomografi

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

KT : Kemoterapi

RT : Radyoterapi

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP : C-reaktif Proteini

β 2 μ : β 2 mikroglobulin

LDH : Laktat Dehidrogenaz

GHSg : German Hodgkin Lymphoma Study Group

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

MOPP : Nitrogen Mustard, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

ABVD : Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

COPP : Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

ABV : Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin

AML : Akut Miyeloid Lösemi

HIV : İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

AIDS : Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu

NFκB : Nükleer Faktör kappa B

TNF : Tümör nekroz faktör

TGFB : Transform Büyüme Faktörü Beta

IL : İnterlökin

INF : İnterferon

LIF : Lenfokin Baskılayı Faktör

PDGF : Platelet kaynaklı Büyüme Faktörü

GM-CSF : Granülosit Monosit Koloni Uyarıcı Faktör

M-CSF : Monosit Koloni Uyarıcı Faktör

CD : Farklılaşım Kümesi

EBER : Epstein Barr Erken RNA

EBNA : Epstein Barr Nükleer Antijen

LMP : Latent Membran Proteini

HLA : İnsan Lökosit Antijeni

FLIP : Fas Aracılı Apoptozis

FDG : Florodeoksiglukoz

NK : Dođal Öldürücü

IFRT : Tutulumuř Alan Radyoterapi

STLI : Subtotal Lenfoid Radyoterapi

IPS : Uluslararası Prognostik Skor

LAG : Lenfanjiografi



ÇİZELGE DİZELGESİ

SAYFA

	NO
Hodgkin Lenfoma Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı	15
Hodgkin Lenfoma Hücre Tipleri Ve Özellikleri	20
Histopatolojik Sınıflandırma	21
Tanı Ve Evrelendirme İçin Yapılması Gereken İşlemler	29
Hodgkin Lenfoma Evrelenmesi Ann-Arbor Ölçütlerinin Costwold Uyarlaması	30
PET-BT de Deauville Kriterleri	32
Lenfomada Uluslararası Uyum Projesinin Görüntüleme Alt Komitesi Kararları Uluslararası Prognostik Skor (IPS)	32
Prognostik Belirteçlerin Belirlendiği Çalışmalar	37
Birinci Basamak Kemoterapi Rejimleri	39
Nüks/Refrakter Hastalarda Kurtarma Tedavisi Rejimleri	40
Nüks /Refrakter Hastalarda Prognostik Faktörler	45
Nüks/Refrakter Hastalarda Transplantasyon Sırasında Kullanılan Yüksek Doz Kemoterapi Rejimleri	47
WHO/ECOG Performans Durum Değerlendirmesi	56
EORTC/Avrupa Kriterleri	56
Hastaların Özellikleri	58
Hastaların Evrelere Göre Dağılımı	61
Hastaların Labaratuvar Değerleri	63
44 İleri Evre Hastanın İPS e Göre Skorları	63
Birinci Basamak Tedavi Sonrası Yan Etki Profili	64

Relaps İzlenen Hastaların Histolojik Alt Tipleri, Evreleri Ve Cinsiyete Göre Dağılımı	65
Genel Sağkalım Oranlarını Etkileyen Faktörler	66
Relapssız Sağkalım Oranlarını Etkileyen Faktörler	74



ÇİZİMLER DİZELGESİ	SAYFA NO
Şekil 1: Hastaların Genel Yaş Dağılımı	57
Şekil 2: Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı	59
Şekil 3: Cinsiyete Göre Histopatolojik Alt Tipler	60
Şekil 4: Hastaların Evrelere Göre Cinsiyet Dağılımı	62
Şekil 5: Cinsiyete Göre Genel Sağkalım Grafiği	67
Şekil 6: Evrelere Göre Genel Sağkalım Grafiği	68
Şekil 7: Organ Tutulumuna Göre Genel Sağkalım Grafiği	69
Şekil 8: Dalak Tutulumuna Göre Genel Sağkalım Grafiği	70
Şekil 9: B Semptomu Varlığına Göre Genel Sağkalım Grafiği	71
Şekil 10: Albümin Değerlerine Göre Genel Sağkalım Grafiği	72
Şekil 11: LDH değerlerine Göre Genel Sağkalım Grafiği	73
Şekil 12: Cinsiyete Göre Relapssız Sağkalım Grafiği	75
Şekil 13: Evrelere Göre Relapssız Sağkalım Grafiği	76
Şekil 14: Dalak Tutulumuna Göre Relapssız Sağkalım Grafiği	77
Şekil 15: B Semptomuna Göre Relapssız Sağkalım Grafiği	78
Şekil 16: Albümin Değerlerine Göre Relapssız Sağkalım	79
Şekil 17: LDH Değerlerine Göre Relapssız Sağkalım Grafiği	80

GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin lenfoma, tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların yaklaşık %25'ini oluşturur.⁶ İki tepeli bir yaş dağılımı gösterir, 10 yaşından sonra sıklığı giderek artar ve 20'li yaşlarda bir zirve yapar, 45 yaşından sonra ise ikinci bir zirve görülür. Sosyoekonomik durumu iyi olan genç erişkinlerde Hodgkin Lenfoma (HL) sıklığı artmakta iken gelişmemiş ülkelerde azalmaktadır.⁷ Genç erişkin yaşta görülen HL insidansı ile sosyoekonomik durum arasındaki bu ilişki özellikle nodüler sklerozan klasik tip HL daha belirgindir.

Hem gelişmekte olan toplumlarda, hem de gelişmiş toplumlarda, düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerde mikst hücreli ve lenfositten fakir HL histolojik alt tiplerinin daha baskın olduğu dikkati çekmektedir.

Hodgkin lenfomada beklenen 5 yıllık genel sağ kalım oranları %85 civarında iken; bu oran Hodgkin dışı lenfomada %65'tir. 5 yıllık sağ kalım oranlarının hastalığın evresi ve histolojik alt tip de dahil olmak üzere birçok prognostik ölçüte göre değişkenlik gösterdiği unutulmamalıdır.

Bu nedenlerden dolayı poliklinik takibimizde olan hodgkin lenfomalı hastaların demografik özellikleri, etyolojide söz konusu olabilecek viral etyolojilerin sıklığının aydınlatılması, kemoterapi etkinliğinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesi, prognostik skorlarla sağkalım uygunluğunun belirlenmesi için planlanmış bir çalışmadır.

2.GENEL BİLGİLER

Tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturan lenfomalar hematolojik kanserler arasında en sık rastlanılan gruptur. Dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sorunu olan lenfomalar kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde dokuzuncu; kadınlarda altıncı sırada yer almaktadır.¹ Hodgkin Lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Coğrafi bölgelere ve etyolojik etkenlere göre dağılım farklılıkları göstermesine rağmen kabaca bakıldığında tüm lenfomaların yaklaşık %75'ini HDL, %25'ini HL oluşturmaktadır.² Türkiye için bu oran yaklaşık sırasıyla %80 ve %20 olarak bulunmuştur. Genel olarak lenfoma insidansında 20. yüzyılın 2. yarısında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Bu durum AIDS'in ortaya çıkışı ile ilişkilendirilse de çevresel koşullardaki değişiklikler, artan ve gelişen tanı koyma olanakları gibi etkenlerin de bu artışa katkı sağladığı düşünülmektedir.³

2.1. HODGKİN LENFOMA TANIMI VE TARİHÇESİ

Thomas Hodgkin, ilk olarak Hodgkin Lenfoma ile ilişkili olarak Londra'daki Tıp ve Cerrahi Derneği Dergisinde postmortem olarak lenf bezlerinin makroskopik görünümünü vurguladığı 7 olguyu içeren “Tıbbi-Cerrahi Kesitlerde Absorbe Edici Bezler ve Dalakta Morbit Görünüm” isimli makalesini yayınlamıştır. Daha sonra 1856 yılında da Samuel Wilks 45 hastalık bir seriyi sunmuştur. Hodgkin Lenfoma, tedavi ile hastaların kayda değer bir kısmında şifa sağlanabilen hematopoietik/lenfoid dokulara ait tanımlanmış ilk malign hastalık olması sebebiyle önemli bir yere sahiptir.⁴

Hodgkin Lenfomanın histolojik olarak sınıflandırılması ilk olarak Jackson ve Parker tarafından 1944 yılında yapılmıştır. Carl Sternberg ve Dorothy Reed Hodgkin Lenfomanın ilk tanımını yapmıştır. 1930'lu yıllardan sonra tedavide radyoterapinin etkinliği gösterilmiştir. İlk kez 1950 yılında klinik evrelendirme yapılmış ve 1970'li yıllardan itibaren de De Vita ve arkadaşları kombine kemoterapi ile tedavi sonuçlarını yayınlamıştır.⁵

Hodgkin Lenfomada hastalığın anatomik yayılımı ve daha az oranda histolojik alt tipi prognozu belirlemede ve optimal tedavi seçiminde belirleyici faktörlerdir. Tedavide amaç; hastalarda minimal komplikasyon ile kür elde etmektir. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi

(RT) ile tek başına kür elde edilebilmekle birlikte, kombine tedavi ile optimal sonuç elde edilmektedir.

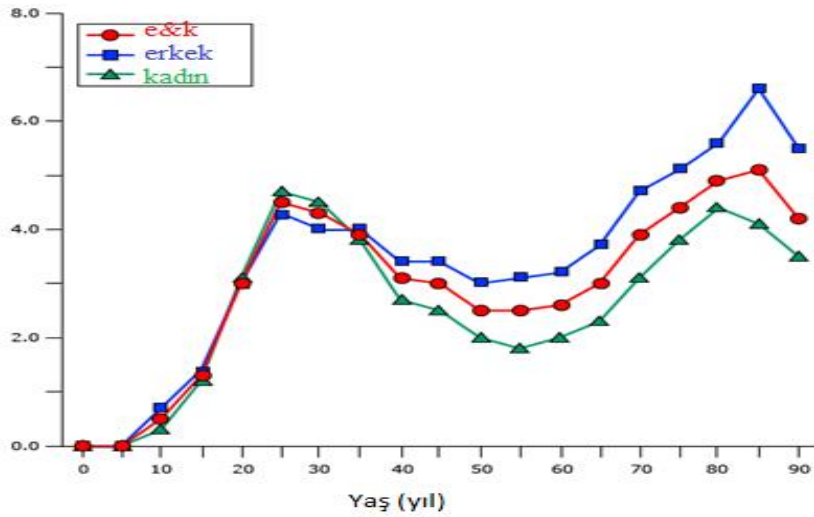
HL ile HDL arasında klinik davranış, tedaviye yanıt ve prognoz açısından önemli farklılıklar vardır. En belirgin farklılıklardan biri HL'nın lenfatik drenaj yoluna uygun olarak sıralı bir şekilde bir lenf bezinden diğerine yayılmasıdır. HDL'de tipik olarak görülen eş zamanlı birçok lenf bölgesinin tutulumu HL için nadirdir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ

Hodgkin Lenfoma, tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların yaklaşık %25'ini oluşturur.⁶ İki tepeli bir yaş dağılımı gösterir, 10 yaşından sonra sıklığı giderek artar ve 20'li yaşlarda bir zirve yapar, 45 yaşından sonra ise ikinci bir zirve görülür. Hodgkin Lenfomanın yıllık insidansı 2-3/100.000 olup; erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenir. Hodgkin lenfomada erkek / kadın oranı 1.4/1 olarak bildirilmektedir.⁶

Hodgkin Lenfoma Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı

insidans(100000 kişi/yıl)



Data from: National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. Surveillance Epidemiology and End Results. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/index.html (Accessed February 16, 2012).

Sosyoekonomik durumu iyi olan genç erişkinlerde Hodgkin Lenfoma sıklığı artmakta iken gelişmemiş ülkelerde azalmaktadır. Çocukluk çağında kreşe gidenlerde, bakımevinde

olanlarda, oyun arkadaşları çok olanlarda, yatılı okula gidenlerde erken yaşta görülen Hodgkin Lenfoma ortaya çıkma ihtimali daha azdır.⁷

2.3. ETYOLOJİSİ

Hodgkin Lenfoma'nın etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak etiyolojisinde rol alan risk faktörleri immünite, enfeksiyöz faktörler ve genetik yatkınlık olarak 3 alt grupta toplanabilir.⁸

2.3.1 Genetik Yatkınlık

Ailesel HL tüm vakaların yaklaşık % 5'i kadardır. Birinci derece akrabalarda HL gelişim riski 3 kat daha artmıştır. Bu bağlantı genç yaştaki hastalarda, erkeklerde ve kardeşlerde daha güçlüdür.⁹ HL gelişim riski monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazladır.¹⁰ Birden fazla çocuğunda HL saptanan ailelerde HLA gruplarından A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin sık görüldüğü de bildirilmiştir.¹¹

Ailesel nodüler sklerozan tip ile HLA DRB1; 1501, DQA1;0102, DQB1, 0602 alleleri ve TAP geni arasında korelasyon olduğu rapor edilmiştir.¹² Finlandiya'da yapılan bir çalışmada risk faktörleri bilinmeyen nodüler lenfositten zengin Hodgkin hastalığında aile bireyleri arasında hastalığın yüksek oranda görüldüğü ve nükleer protein ataksia-telanjiektazi lokusu (NPAT) ile ilişki gösterilmiştir.¹³

2.3.2 Enfeksiyöz Faktörler

HL'nin epidemiyolojik özellikleri hastalığın etiyolojisinin tanı yaşı ile değiştiğini bildirmektedir. Genç erişkin tipinin parolitik poliomyelite benzer özellikleri olduğu için enfeksiyöz ajanlara gecikmiş maruziyetin HL gelişimi için risk oluşturduğu düşünülmüştür.¹⁴

Epstein Barr Virüsün (EBV) HL ile birlikteliği birçok epidemiyolojik ve serolojik çalışmada gösterilmiştir.¹⁵ HL biyopsi materyallerinin yaklaşık %25-50'sinde, Reed Sternberg (RS) hücrelerinde EBV DNA ve gen ürünleri pozitif bulunmuştur; bu da HL ve EBV arasındaki ilişkinin bir göstergesi olarak kabul görmüştür.¹⁶

HL EBV haricinde kızamık virüsü ile de ilişkili bulunmuştur. Benharroch ve ark. çocukluk çağında kızamık virüsüne maruz kalmanın, 15-34 yaş arası genç erişkin dönemde

HL gelişim riskini arttırdığını ve çalışmalarındaki % 50'den fazla hastada HL tümör dokusunda veya lenf nodunda kızamık virüsü antijenin pozitif olduğunu göstermiştir.¹⁷

Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir çalışmada HL gelişen hastaların barsak mikroorganizmalarında eksiklik saptanmıştır.¹⁸ HIV ile enfekte kişilerde AIDS olmaksızın bilhassa CD4+ lenfosit sayısının azlığı ile yakından ilişkili olmak üzere Hodgkin lenfoma gelişme riski 10 kat artmıştır.¹⁹

2.3.3 İmmünite

Çocuk ve gençlerde görülen HL ile orta ve ileri yaşlarda saptanan hastalığın farklı epidemiyolojik nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir. HL immünolojik bozukluklarla birlikte yüksek oranda görülmektedir. Bazı araştırmacılar dual etiyoloji varsayımını ileri sürmektedir.

Primer immün yetmezliği olan hastalarda lenfoma gelişme riski çok fazladır. Bu immün yetmezlik durumları: Ataksi Telenjektazi, Wiskott Aldrich Sendromu, Chediak Higashi Sendromu, Ig A eksikliği, Kombine immün yetmezlik, X'e bağlı lenfoproliferatif Sendromdur. Primer immün yetmezlik sendromları dışında immün-supresif tedavi verilen böbrek ve kalp transplantasyonu yapılan hastalarda veya AIDS dahil çeşitli kazanılmış immünite bozukluğu olan bireylede de HL'yi de içeren çeşitli malign lenfomalar artmış oranlarda saptanmaktadır.²⁰

Son yıllarda mikrodiseksiyon ve polimeraz zincir reaksiyonu tekniklerinin gelişmesi tümör hücre sayısının in vitro olarak artırılmasını ve tümör hücrelerinin benign poliklonal zeminden ayrılabilmesini sağlamıştır. Bu çalışmalar sonucunda RS hücrelerinin klonal immüngloblin (Ig) rearanjmanları içerdiği ve bu sebeple neoplazinin B hücre kökenli olduğu gösterilmiştir.²¹ Hodgkin Lenfomada neoplastik hücrelerin çeşitli sitokinler saldığı tespit edilmiş; bu salınımın özellikle hastalığın iki ana alt tipinde belirgin bir histopatolojik görünüm ve klinik bulgularla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. RS hücrelerinde CD30 ve CD40 ekspresyonundaki artış NFkB ve c-jun N-terminal kinaz yolunun aktivasyonuna sebep olduğu için; RS hücre proliferasyonu, adhezyon moleküllerinin ekspresyonu, sitokin salınımı ile ilişkilendirilmiştir. Klasik Hodgkin Lenfomada (cHL) eozinofili ve kollajen skleroz gibi histopatolojik bulgular IL-4, IL-5, eotaksin, IL-6, IL-7, IL-13, Tümör nekroz faktör (TNF), lenfotoksin, Transform Büyüme Faktörü Beta (TGF- β) ve basic fibroblast

growth faktör salınımına bağlanmıştır. Sitokinler tarafından düzenlenen adhezyon moleküllerinin de RS hücrelerine ve çevreleyen komşu T lenfositlere etki ederek hastalığın metastatik kapasitesini belirlediği düşünülmüştür. Sistemik semptomlar en fazla artmış IL-6 seviyesi ile ve tedavi almamış hastalardaki immünsüpresyon da en fazla TGF- β seviyesi ile korelasyon göstermiştir.²²

2.3.4 Sigara ve Alkol

Hodgkin hastalığı ile sigara ilişkisini inceleyen meta-analizde 30-40 yaşından büyüklerde özellikle erkeklerde, günlük sigara sayısı ve sigara kullanılan yıl süresi ile hastalık gelişme riski artmakta; sigarayı bıraktıktan sonra zamanla risk azalmaktadır.²³ Alkol kullanımının Hodgkin hastalığı üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir.²⁴

2.4. PATOFİZYOLOJİSİ

HL yayılımı sıklıkla bir lenf nodundan komşu bir lenf noduna sıçrama şeklindedir. Genelde sol supraklaviküler lenf nodu tutulumunu abdominal paraaortik lenf nodu tutulumu takip eder. Sağ supraklaviküler lenf nodu tutulumu mediastinal adenopati ile ilişkili olmaya eğilimlidir. Paraaortik lenf nodu tutulumu sıklıkla dalak tutulumu ile birlikte ve takiben karaciğer ve/veya kemik iliği tutulumuyla da birlikte görülür. Histopatolojik tiplerin içinde komşuluk yoluyla yayılım eğilimi en sık nodüler sklerozan tiptedir.²⁵

2.4.1 Mikroskopik Bulgular


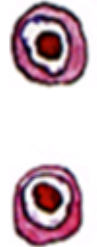

Tümör hücrelerinin çoğu sitokin salınımı sonucu gelişen inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ör: histiyositler, plazma hücreleri, lenfositler, eozinofiller, nötrofiller) ve fibrozis yapısındadır. Diagnostik Reed-Sternberg hücresi büyük, (15-45 μ m çapında ya da daha büyük) hafif bazofilik sitoplazmalı, iki nükleus veya iki nükleer lobu olan hücrelerdir. Bu hücreler kalın bir nükleer membrana, soluk boyanan kromatine ve iki geniş eozinofilik nükleolusa sahiptir. Nükleoluslar karakteristik olarak makronükleolus görünümünde olup, büyüklükleri komşu lenfositlere eşittir.

Reed Sternberg hücrelerinin variantları da vardır. Bunlar laküner hücre, mumya hücre ve L&H hücre (popcorn hücre) olarak adlandırılırlar.²⁴ Patogenezinde germinal merkezlerdeki B-hücrelerinden köken alan RS hücreleri istenmeyen mutasyonlar sonucu B-hücre reseptör afinite kapasitesini kaybetmiş, klonal seleksiyona karşı koyarak

apoptozisten (programlı hücre ölümünden) kaçmayı başarmıştır. Apoptozdan bu kaçışta, sinyal aktivasyonu yolundaki fas aracılı apoptoz inhibitörü (FLIP) reseptörünün artması ve transkripsiyon faktörlerinden nükleer faktör κ (NF- κ) seviyesinde artma sorumlu tutulmaktadır.²⁶



Hodgkin Lenfoma Hücre Tipleri Ve Özellikleri

Hodgkin Lenfoma Hücre Tipleri	Klasik	Lp Varyantı	Pleomrofik Varyant	Mononükleer	Laküner
<i>Morfoloji</i>					
<i>Nükleer konfigürasyon</i>	MULTILOBULE ÇOKLU NÜKLEUS	MULTILOBULE (POPCORN HÜCRE)	TEKLI-ÇOKLU NÜKLEUS VEYA MULTILOBÜLE	TEKLI NÜKLEUS	TEKLI - MULTILOBÜLE
<i>Nükleolus</i>	NUKLEUSUN 1/3 ÜNDEN BÜYÜK; EOSONOFİLİK	KUÇUK, NOKTASAL	DEĞİŞKEN	NUKLEUSUN 1/3 ÜNDEN BÜYÜK; EOSONOFİLİK	DEĞİŞKEN 1/3 ÜNDEN KÜÇÜK EOSONOFİLİK
<i>Kromatin</i>	BERRAK	İNCE	DEĞİŞKEN (BERRAK/KOYU)	YOGUN VE BERRAK	İNCE VE BERRAK
<i>Stoplazma</i>	PEMBE SOLUK	KİSMEN NODÜLER	KİSMEN EOSİNOFİLİK	PEMBE SOLUK	YOGUN SOLUK
<i>Alt tip ilişkisi</i>	MIKS SELULER (LY,NS)	LENFOSİT PREDOMİNANT	LENFOSİT YOKSUN (LY)	HER ALT TIP	NODULER SKLEROZ (NS)

Kaynak: Up to date ten revize edilmiştir.²⁷

2.4.2 Histopatolojik Sınıflandırma

Hodgkin lenfoma için güncel olarak kullanılan sınıflama, WHO sınıflamasıdır. WHO'ya göre yeniden düzenlenen HL sınıflaması da 1966 dan beri kullanılan Rye sınıflamasının modifiye edilmiş halidir. Nodüler Lenfosit Zengin Hodgkin Hastalığı (nodular lymphocyte predominant Hodgkin's Disease (NLPHD)) klasik HL başlığı altında toplanan diğer alt tiplerden ayrı tutulmuş, Klasik HL başlığı altında ise Lenfosit Zengin Nodüler Sklerozan, Mikst Hücreli ve Lenfosit Yoksun tipler yer almıştır.

Histopatolojik sınıflandırma

Jakson/Parker	Lukes/Butler	Reye Konferansı	WHO
PARAGRANÜLOM	LENFOSİTİK/HİSTİOSİTİK+ NODÜLER	LENFOSİT PREDOMİNANT	NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HL
	LENFOSİTİK/HİSTİOSİTİK+ DİFFÜZ		LENFOSİT ZENGİN KLASİK HL
GRANÜLOM	NODÜLER SKLEROZ	NODÜLER SKLEROZ	NODÜLER SKLEROZ KLASİK HL
	MİKS SELÜLER	MİKS SELÜLER	MİKS SELÜLER KLASİK HL
SARKOM	DİFFÜZ FİBROZİS	LENFOSİTTEN FAKİR	LENFOSİTTEN FAKİR KLASİK HL
	RETİKÜLER		

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL); Nodüler lenfosit hakim tip Hodgkin lenfoma herhangi bir yaş gurubunda ve genellikle erkeklerde ortaya çıkabilir. Tanı anında hastalar genellikle erken evrededir. Kemik iliği tutulumu nadirdir. Periferik lenf bezleri yerine derin dokulara yakın bölgedeki lenf bezleri daha çok hastalığa yakalanır. Klinik gidişat, immünfenotipik özellikleri, hastalık seyri ve prognoz bakımından HL'nın diğer formlarından farklıdır. NLPHL'da neoplastik hücrelerin CD 20 ekspresyonu bilinmektedir.²⁸⁻³¹ Hastaların çok büyük bir kısmına evre IA döneminde tanı konmaktadır. Klinik seyir, prognoz ve yaşam süresi, diğer HL tiplerinden daha iyidir.³²⁻³⁴

Lenfositten Zengin Tip (LZ): Klasik HL'nın en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır. Genellikle erken evrede tanı konur. Periferik lenf nodundan başlar, mediasten tutulumu nadirdir. Hodgkin dışı lenfomaya özellikle de diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşme riski veya nüks gelişme riski diğer histopatolojik alt gruplardan daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir.³⁵⁻³⁷

Nodüler Sklerozan Tip (NS): Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Mediasten ve servikal lenf nodu tutulumu siktir. Daha çok genç bayanlarda görülür. İyi prognozlu histopatolojik alt gruplardan biridir.³⁵⁻³⁷ Nodüler sklerozan (NSHL) ve miks sellüler (MH) tiplerde lenf bezi büyümesi merkezi (servikal, mediastinal ve paraaortik) olma eğilimindedir.

Mikst Hücreli Tip (MH): Gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. Her yaşta, özellikle de orta yaşlarda görülür. LZ ve NS histopatolojik tiplere göre daha kötü seyir gösterir.³⁵⁻³⁷ Genellikle subdiafragmatik, dalak ve diğer organ tutulumu şeklinde ortaya çıkar; bu durum genellikle ileri evrede kendini gösterir.

Lenfositten Yoksun Tip (LY): Lenfositten yoksun tip en az görülen ve prognozu en kötü olan histopatolojik tiptir. Tanı konduğunda sıklıkla ileri evrededir, ileri yaşta görülür ve genellikle yaygın hastalık şeklindedir.³⁵⁻³⁷

2.5 HODGKİN LENFOMA KLİNİĞİ

Hodgkin lenfomada en sık belirti vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkan lenf bezinde patolojik büyümedir ve hastaların %15-20'sinde ilk belirtidir. Hastaların 1/10'unda alkol aldıktan sonra lenf bezlerinde ağrı görülebilir. Tutulan lenf nodları sıklıkla ele ayrı ayrı, lastik kıvamında gelir. Hassasiyet enderdir. İlk gelişte mediastinal bölgenin %60, aksiller bölgenin %6-20, inguinal bölgenin %6 oranında tutulduğu bildirilmiştir.³⁸ Hastaların %20'sinde ise lenfadenopati (LAP) diyafragma altındadır.³⁹ Hastaların %60-70'inde servikal, supraklaviküler LAP varken; subdiaframatik lenf bezi büyümesi %15-20 olguda mevcuttur. Sağ supraklaviküler lenfadenopatisi olanlarda abdominal lenfadenopati mevcut olma olasılığı %8 iken; sol supraklaviküler lenfadenopatisi olanlarda abdominal lenfadenopati oranı %40'tır. Geniş mediastinal kiteli hastalarda -bulky mediastinal hastalık- (mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5-T6 daki transvers çapına oranının 0.33'den büyük olması) daha küçük kiteli hastalara göre nüks daha sıktır. Hastalarda sürekli bir kuru öksürük olabileceği gibi Superior Vena Kava Sendromu (boyun venlerinde genişleme, boğuk ses, dispne, disfaji) da olabilir.

Hastaların %10-38'inde konstitüsyonel semptomlar oluşabilir. Konstitüsyonel semptomların sıklığı hastalığın evresi ilerledikçe artar. Prognostik önemi olmayan yaygın ve inatçı kaşıntı olabilir. Halsizlik olabilir, oranı o toplumun 1-7 katı fazladır.⁴⁰

Ateş 38°C yi geçebilir. Sıklıkla irregüler seyir izler, nadiren 1-2 hafta devamlı olup daha sonra 1-2 hafta ateşsiz dönem gelişir (Pel-Ebstein tipi ateş). Ateş yalnız başına hastaların %25-50'sinde görülebilir. Ateş tanı anında hastaların %27'sinde görülür ve genellikle düşük derecede ve düzensizdir.⁴¹

Lenfomalarda ateş, terleme ve kilo kaybının mevcudiyeti B semptomlarının varlığı olarak değerlendirilir. Terleme belirgin olabilir, genellikle iç çamaşırları ıslatacak, yatağa geçecek düzeydedir. Kilo kaybı oluşabilir. Hodgkin lenfomada %25-40 olguda B semptomları saptanır. En sık saptanan bulgu ateştir. B semptomları yaşlı hastalarda ve ileri evre hastalıkta daha sık görülmektedir.⁴¹

Hodgkin lenfoma bir sonraki lenf düğümü bölgesine aşama aşama yayılır. Genellikle gidiş şekli boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, buradan da dalak, karaciğer ve

kemik iliğine doğrudur.³⁵⁻³⁷ Hodgkin lenfomada diffüz hematojen yayılımdan önceki son aşama dalak tutulumudur. Bu nedenle karaciğer tutulumu varsa dalak da mutlaka tutulmuştur. Kemik iliği tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır. Ender olarak kemik (genellikle osteolitik), böbrek ve akciğer parankim tutulumu da olabilir. Ancak Hodgkin lenfomada primer ektranodal hastalık çok nadirdir.³⁵⁻³⁷

Dalak ve karaciğerin tutulması subdiyafragmatik lenfadenopati varlığında oluşur. Dalak tutulumu diğer organlara göre daha sık gözlenir. % 13 vakada dalak subdiyafragmatik olarak tutulan tek yerdir. Karaciğerin tutulumu hemen daima dalak tutulumu ile birlikte dir. Karaciğer boyutları ve karaciğer fonksiyon testleri de hepatik hastalıkla ilgili güvenilmeyen belirleyicilerdir ve organ boyutu ve tutulum derecesi ile sıkı bir korelasyon göstermez; çünkü tümör hücrelerinin birikimi 1 cm çapından küçükse teşhis sırasında çekilen görüntülemelerde tespit edilemeyebilir. Teşhis sırasında kullanılan görüntüleme yöntemlerindeki sınırlamalar sebebiyle dalak ve karaciğer incelenmesinde en kesin değerlendirme histolojik olarak yapılır. Ancak teşhiste kullanılan görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ve standard sistemik kemoterapötik rejimler sayesinde, organların cerrahi evrelemesinin günümüzde kullanımı çok sınırlı endikasyonlardandır. Dalak tutulumunun sıklığı histopatolojik tip ile korelasyon gösterir; Lenfosit predominant - % 16, Noduler sklerozan - % 35, Miks sellüler - % 59, Lenfositlen yoksun- % 83.²⁵

Devamlı lezyonlar, peribronkovasküler hastalık, plak benzeri plevral kalınlaşma ve effüzyon ile giden subplevral yayılım, noduler veya alveoler olan intraparakimal tutulum olmak üzere dört farklı akciğer tutulumu mevcuttur. HL akciğerlere mediastinal ve hiler lenf nodları yoluyla sıçrar. Akciğerde hastalık mediastinal veya hiler tutulum olmadan oluşmaz. HL'li hastaların üçte ikisinde intratorasik tutulum vardır. Bu sebeple hiler veya mediastinal tutulumlu hastalarda bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Noduler sklerozan tipinde mediastinal tutulumla belirgin bir yatkınlık mevcuttur.²⁵

Hodgkin lenfomalı hastalarda paraneoplastik bulgular oluşabilir. Vanishing safra kanalı sendromu, idiopatik kolanjit, nefrotik sendrom, immün trombositopeni, hemolitik anemi, serebellar dejenerasyon, nekrotizan myelopati, subakut duyusal ve motor nöropati, Gullain-Barre sendromu, granulomatöz angitis, progressif multifokal ensefalopati ve limbik ensefalopati bunların başlıcalarıdır.³⁵⁻³⁷

Cilt tutulumu %0.5 -3.4 sıklıkta görülür; iktiyosiz ve hiperkeratoz, eritema nodozum, psöriyatiform lezyonlar, ürtiker, lökositoklastik vaskülit, lineer Ig A büllöz dermatit, dermatomyozit ve fatal toksik epidermal nekrolizisi kapsar.⁴²

HL'de en sık amiloidoz veya renal ven trombozunun eşlik etmediği nefrotik sendrom görülür. Minimal lezyon hastalığı (lupoid nefroz) en sık izlenen nefrotik sendrom alt tipidir. Fakat membranöz ve membranoproliferatif glomerülerulonefrite bağlı nefrotik sendrom gelişen vakalar da bildirilmiştir.²⁵

Nörolojik tutulum ise primer hastalık tutulumuna bağlı olabileceği gibi metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar, kemoterapiye ve radyoterapiye bağlı yan etkilerden dolayı oluşabilir. Kemoterapiye bağlı nörotoksisite; en sık vinkristine bağlıdır; fakat steroidler, prokarbazin ve vinblastin de nörolojik disfonksiyon yapabilir. Servikal, supraklaviküler ve mediastinal bölgeye radyoterapi alan %5 hastada geçici miyopati (Lhermitte Sendromu) gelişir. Bu tablonun gelişmesi spinal servikal bölge arkasına blok koymakla azaltılabilir. Lhermitte Sendromu boynun fleksiyon veya ekstansiyonuyla ortaya çıkan ekstremitelerin arkasında karıncalanma ve elektrik çarpmasına benzer bir his ile karakterizedir. Bu duruma motor disfonksiyon eşlik etmez ve miyopati kalıcı değildir. Spinal radyasyonun daha ciddi bir komplikasyonu kordun radyasyon nekrozudur ve 4 hafta içinde 4000 rad'ı geçen dozlarda oluşur.^{25,36}

2.6 LABORATUVAR BULGULARI

2.6.1 Hematolojik Bulgular

- 1.Anemi: Normositik ve normokromik karakterdedir.
- 2.Nötrofili: % 50 vakada
- 3.Eozinofili: % 15-20 vakada
- 4.Lenfositopeni: İleri evre Hodgkin Lenfomalı hastalarda hem B hem T lenfosit azalmasından kaynaklanır.
- 5.Kemik iliği bulguları genellikle normaldir; bölgesel veya yaygın kemik iliği tutulumu da olabilir.²⁵

2.6.2 Biyokimyasal Bulgular

1. Artmış sedimentasyon hızı (ESR): Aktif HL göstergesidir ve sedimentasyon hızının sürekli yüksek kalması kötü prognoza işaret eder. Sedimentasyon yüksekliği eşlik eden enfeksiyon ve inflamasyonun da bulgusu olabilir.

2. Artmış serum ferritin ve azalmış serum transferrin seviyesi: Bu belirgin olarak ileri evre HL ile ilişkilidir.

3. Artmış CRP seviyesi.

4. Artmış fibrinojen seviyesi.

5. Artmış haptoglobulin seviyesi.

6. Artmış serum alkalin fosfataz seviyesi; kemik veya karaciğer tutulumunun göstergesi olabilir.

7. Artmış LDH seviyesi.

8. Artmış serum-soluble interlökin 2 reseptör (sIL-2R) seviyesi: Tanı anında yüksek seviye tedavi başarısızlığında artmış risk ile korrelasyon gösterir.

9. Azalmış Albümin seviyesi.

10. Artmış beta 2 mikroglobulin: HL'li hastaların tümör evresi ile korrelasyon gösterir ve artmış seviye kötü prognoza işaret eder.^{25,36,43}

2.6.3 İmmunolojik Bulgular

Hücrel immun bozukluk supresör monositler, T-supresör hücrelerin artmış hassasiyeti ve artmış IL-12 seviyesi sonucudur. İleri evre hastalarda kalıcı T lenfosit bozukluğu vardır. İmmünolojik parametreler genellikle başarılı tedavi sonrası normale dönse de T hücre fonksiyon bozukluğu yıllarca sürebilir. T hücre eksikliğinin Hodgkin lenfomada sitokinlerin üretimine bağlı olarak geliştiği ve bunun da T hücre cevapsızlığına yol açabileceği öne sürülmektedir.³⁶ B lenfosit fonksiyonu tedavi sonrası geçici olarak azalmıştır. Hastaları splenektomiden önce pnömokok ve haemophilus influenza tip B aşılı ile aşılama gerekir, çünkü splenektomi sonrası bu antijenlere immun cevap bozuktur.

Hodgkin hücrelerinin sitokin üretimi ve hodgkin lenfoma ile ilişkili biyolojik bulgular;

IL-1 Lenfoproliferasyon, ateş, gece terlemesi, fibrozis

IL-2 T-hücre yetmezliği

IL-5 Eozinofilik infiltrasyon

IL-6 Trombositoz

IL-9 Lenfoproliferasyon

TNF- α Kilo kaybı

TNF- β Kilo kaybı

G-CSF Myeloproliferasyon

TGF- β Fibrozis ile ilişkili bulunmuştur.

2.7. HODGKİN LENFOMA AYIRICI TANISI

İnflamatuvar lenfadenopati yapan sebepler (atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar ve toksoplazmoz), Hodgkin dışı lenfomalı hastalar, primer tümörün (nazofaringeal karsinom, yumuşak doku sarkomu) metastatik adenopatisi ayırıcı tanıda yer alır. Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda lenf bezi büyüme hızı hodgkin lenfomaya göre daha hızlıdır. Yine labaratuvar değerlerine bakıldığında ürik asit ve LDH düzeyleri hodgkin dışı lenfomalarda daha yüksek tespit edilir.²²

2.8. HODGKİN LENFOMA TANISI

Tanı için periferik lenf nodundan yapılan eksizyonel biyopsinin patolojik olarak değerlendirilmesi tercih edilmelidir, çünkü spesifik histolojik alt tipin belirlenmesi için karakteristik yapısal zemindeki malign RS hücrelerinin değerlendirilmesi gerekir. Dikkatli bir fizik muayene esnasında bütün açık alan lenf nodları palpe edilmeli ve büyümüş olan lenf nodları ölçülmelidir. Eğer üst servikal lenf nodları da tutulmuşsa boyundaki Waldeyer halkasını da içine alan bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapılmalıdır.

Bazı tümör tanımlayıcılar, prognostik belirteçler tanı ve takipte yardımcı olabilir. CRP, LDH, ferritin, β 2 mikroglobulin yükselebilir ve prognozunu kötü olduğunu gösterir.

Mutlaka ateş, gece terlemesi, kilo kaybı (son 6 ayda vücut ağırlığının %10 u), kaşıntı ve kardiyopulmoner şikayetleri de içeren iyi bir hikaye alınmalıdır.

Biyokimyasal çalışmalarda karaciğer, böbrek fonksiyon testleri istenmelidir. Hematolojik testlerden de tam kan sayımı ve sedimentasyon istenmelidir. CRP, LDH, ferritin, haptoglobulin, β 2 mikroglobulin ve fibrinojen tümör yükü veya tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır

Akciğer parankimi, göğüs duvarı, plevra ve perikard en sık tutulan ektranodal bölgelerdir ve ileri tetkiki için bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmelidir.^{22,36} İnfradiyafragmatik hastalık varlığı en sık bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilir. Eğer bilgisayarlı tomografi abdominal ve pelvik lenf nodu incelemesinde kullanılıyorsa, hem oral hem de intravenöz kontrast maddelerin kullanımı şarttır, çünkü lenfadenopatiyi infradiyafragmatik yapılardan ayırt etmek gerekir.⁴⁴

Konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin haricinde son zamanlarda başlangıç evrelemesinde Florodeoksiglukoz (FDG) ile Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) artan bir şekilde kullanıma girmiştir. Kanser hücrelerinde glukoz metabolizma hızı yüksektir ve Pozitron Emisyon Tomografide kanser hücrelerindeki florodeoksiglukoz kullanım derecesini çevreleyen yapısal dokudan bağımsız olarak tespit eder.⁴⁵

2.9. HODGKİN LENFOMA EVRELEMESİ

Hodgkin lenfomada evrelemesinde standart olarak 1971 de Ann-Arbor konferansı kriterleri ve bu kriterlerin 1988 de Cotswald'da modifiye edilmiş şekli kullanılmaktadır.

Hodgkin lenfomalı hastalarda evreleme için yapılması gerekenler öncelikle iyi bir anamnez ve fizik muayenedir. Anamnezde mutlaka B semptomları sorgulanmalıdır. Laboratuvarda tam kan, sedimentasyon, albumin, LDH, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren testler yapılmalıdır. Akciğer grafisi, boyun, toraks, batin ve pelvik BT yapılmalıdır. PET-BT tercih nedenidir.⁴⁶

NCCN kılavuzu kemik iliği biyopsisi ve antrasiklin kullanacak hastalarda kalp ejeksiyon fraksiyonunun bakılmasını önermektedir. Hastalarda fertilitte, sigara, psikososyal konularda bir yaklaşım oluşturulmalı, tercihen kullanılacak kemoterapi göz önüne alınarak pulmoner fonksiyon testleri ve splenik radyoterapi planlanacak ise pnömokok, menengokok ve grip aşısı yapılmasını tavsiye etmektedir. Hepatit ve HIV testleri tüm hastalara bakılmalıdır.⁴⁷

HL'da kemik iliği tutulumu fokal ve genellikle fibrozis ile birlikte olduğu için biyopsi yapmak gerekir, sadece aspirayon yetersizdir.^{48,49}

Tanı Ve Evrelendirme İçin Yapılması Gereken İşlemler

A.Kesin Gerekli Olanlar	B.Özel Durumlarda Gerekli Olanlar
1. Histopatolojik tanının doğrulanması	a. Bilateral Alt Ekstremitte Lenfogramı
2. Fizik muayene;	b. Bilateral Kemik İliği Biyopsisi
a. Lenf nodu ve organomegali muayenesi	c. Karaciğer Biyopsisi
b. B semptomları	d. Eksploratris Laparotomi
3. Laboratuvar testleri;	e. Baş-Boyun veya Beyin BT
a. Tam Kan Sayımı, Eritrosit Sedimentasyon Hızı	f. Magnetik Rezonans İnceleme
b. Periferik Kan Yayması	g. Pozitron Emisyon Tomografisi(PET)
c. LDH ve Alkalen Fosfataz, Bilirubin, Ca, Albümin, AST	
d. BUN, Kreatinin	
e. Direk Akciğer Grafisi	
f. Toraks, Abdominal ve Pelvik BT	
g. Kemik İliği Biyopsisi	

Hodgkin Lenfoma Evrenmesi Ann-Arbor Ölçütlerinin Costwold Uyarlaması

Evre I Tek lenf düğümü bölgesi (I) ya da tek ekstralenfetik alan (IE)

Evre II Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) ya da diafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfetik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)

Evre III Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal ekstralenfetik yayılım eşlik ediyorsa IIIIE

Evre IV Bir ya da daha fazla ekstralenfetik organın yaygın tutulumu

A Sistemik semptom yok

B Ateş (38 °C'nin üstünde), gece terlemesi ve kilo kaybı (son 6 ayda vücut ağırlığının %10'dan fazlası)

S Dalak tutulumu

X Kitlesele (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön - arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle

2.9.1 HODGKİN LENFOMA EVRELEMSİNDE PET CT

Günümüzde Hodgkin lenfoma da PET-BT kullanımını giderek yaygınlaşmıştır. Hodgkin lenfomalı hastalarda PET evrelemede, tedaviye yanıtı izlemede ve tedavi sonrası reziduel hastalık araştırılmasında yararlıdır. Bazı araştırmacılar PET-BT'nin evrelemede kullanılması ile daha doğru sonuçlar alınacağını ifade ederken; diğerleri PET-BT'nin BT sonuçlarını en fazla %10 oranında değiştirdiğini ifade etmektedir.⁵⁰ Bazı yazarlar PET-BT döneminde kemik iliği biyopsisine gerek olmadığını; iskelet sisteminde PET-BT ile fokal tutulumun kemik iliği biyopsisi için duyarlılık ve özgüllüğünün %85 ve %86 olduğunu ifade etmektedirler.⁵¹

PET-BT'nin diğer kullanım şekli tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Gallamini 2007 yılında yeni tanılı 260 hastada 2 kür kemoterapi sonrası PET-BT sonuçlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada PET-BT de FDG tutulumu olmayan hastalarda hastaliksız ve genel sağ kalımın daha iyi olduğunu gösterilmiştir. Bu düşünce özellikle erken evre Hodgkin hastalarında tedavi için oldukça yön göstericidir.⁵² Önemli olan PET-BT'nin kemoterapiden 3 hafta ve radyoterapiden 8-12 hafta geçmeden yapılmamasıdır. Aksi takdirde yanıltıcı sonuçlar alınabilir.⁵³

PET-BT kullanımında Deauville kriterleri tedavide bilhassa NCCN kılavuzunda önemli yer tutmaktadır. Buna göre bazal ve PET görüntülemesi FDG tutulumu lenfoma yerine göre derecelendirilir.⁵⁴ Uluslararası görüntüleme projesinde tedaviye yanıtı değerlendirmede PET-BT kullanılmaktadır.⁵⁵

PET-BT de Deauville Kriterleri

1	tutulum yok,
2	mediastinal kan havuzu
3	karaciğer,
4	tutulumda ılımlı artma>karaciğer,
5	tutulumda belirgin artma>karaciğer ve/veya yeni lezyonlar
1-3 arası puan negatif, 4-5 puan= pozitif	

Lenfomada Uluslararası Uyum Projesinin Görüntüleme Alt Komitesi Kararları⁵⁵

Tam yanıt (TY) Hastalığa ait belirti olmaması. Başlangıçta PET pozitif veya herhangi bir reziduel kitlesi olanlarda PET' in negatifleşmesi. Başlangıçta kemik iliği tutulumu var ise daha sonraki biyopsilerde tutulum olmaması.

Kısmi yanıt (KY): En büyük çapa sahip 6 lenfadenopatinin büyüklüğünde %50 den fazla küçülme. Diğer lenf bezleri, karaciğer ve dalakta büyüme olmaması. Tedaviden sonra tutulan alanlardan en az birinde FDG pozitifliği. KY' da kemik iliği değerlendirmeye alınmaz.

Stabil hastalık (SH): TY, KY veya progressif hastalık gurubuna girmeyenler. En az bir alanda FDG pozitifdir, yeni bir alanda FDG pozitifliği gelişmemiştir.

İlerleyici hastalık: Aşağıdakilerden birinin varlığı.

A) 1.5 cm çapında yeni bir lezyonun gelişmesi (burada sadece FDG pozitifliği değerlendirmeye alınmaz.)

B) Bir lenf bezinden daha fazla olmak üzere toplam %50'den fazla büyüme,

C) Daha evvel kısa aksı >1cm olan lenf bezinde uzun çapın %50'den fazla büyümesi. Lezyonlar FDG PET pozitif olmalıdır.

2.10 HODGKİN LENFOMADA PROGNOZ

Hodgkin hastalığında özellikle erken evre hastalarda tedaviye yaklaşımda prognostik faktörler önemli rol oynamaktadır. Hastalarda yaş, cins, evre, tutulan alan sayısı, sedimetasyon hızı, hemogloblin düzeyi, B semptomlarının varlığı, bulky hastalık düzeyine göre prognostik faktörler geliştirilmiştir. İleri evre olan hastalar için de uluslararası prognostik skorlama sistemi mevcuttur. Buradaki prognostik faktörler hastalığın sağ kalımı ile yakından ilişkilidir. Tüm bunlara ilave olarak yukarıda ifade edildiği üzere hastalarda tedaviden 2 siklus sonra PET-BT ile değerlendirmesi ve tedavi sonrası reziduel hastalığın varlığı veya yokluğu prognozu belirleyici faktörlerdir. Ayrıca bazı araştırmacılar ileri evre Hodgkin lenfomada prognostik puanlamada uluslararası prognostik indeks kullanılmasını önermektedir.

45 yaş üzeri ve erkek cinsiyet, eşlik eden sistemik semptomlar (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) kötü prognostik bulgulardır.⁵⁶

Evre, en önemli prognostik faktördür. İlerleyici evre özellikle de evre IV en kötü prognoza sahiptir.⁵⁷ Bulky hastalık, hastalığın evresi ile özellikle tutulan alanın hacmi ile ve tutulan alan sayısı ile ilişkilidir. Bulunması kötü prognostik faktördür.

Total remisyondaki hastalar remisyonu olmayan veya parsiyel remisyonu olan hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir.²⁵

Laboratuvar bulguları: ESR, ferritin, hemogloblin seviyesi, serum albumin ve serum CD8 antijen seviyesi kötü prognostik faktörlerdendir.⁵⁷

2.10.1 Labaratuvar Bulguları Ve Prognoz

CRP 5 eşit alt birimden oluşan, 125000 molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde İnterlökin 6'nın kontrolü altında sentezlenir. İlk kez pnömokokların somatik C-polisakkaridlerine bağlanıp presipite ettiği tespit edildiği için bu isim verilmiştir.⁵⁹ Bir akut faz reaktanı olup inflamasyon, enfeksiyon, malignensi ve otoimmün olaylarda artar. Otoimmün hastalıklar ve malignitelerde CRP artışı uzun süre kalıcı olabilir.

CRP normal sağlıklı insanlarda eser bir proteindir. Normal değeri 0.3-1.7 mg/L arasında olup ortalama 0.8 mg/L'dir. Kadınlar ve erkekler arasında veya yaşla CRP düzeyleri değişmemektedir.

Akut faz cevabı, ateş, lökositöz ve plazmadaki bazı protein düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz cevabı alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz proteinlerinin takibi hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar.⁵⁹⁻⁶²

CRP'nin sirkülasyondaki yarılanma zamanı 19 saattir ve akut faz cevabı veya ona neden olan olay devam ettikçe yüksekliğini korur. Pıhtılaşma faktörleri, kompleman proteinleri, proteinaz inhibitörleri ve transport proteinleri gibi öteki faz reaktanlarının aksine CRP, lokal olarak sekestre edilmez, tüketilmez, fragmente olmaz veya kompleks oluşturmaz. İlaçlar veya öteki tedaviler hastalık sürecini etkilemek dışında serum CRP düzeyini etkilemezler. Sadece siklosporin ve steroid kombinasyonu renal allograft rejeksiyonuna CRP cevabını baskılar. Karaciğerden sentezlenen bir protein olması nedeniyle ciddi hepatosellüler yetmezlikte sentezinin bozulması da serum CRP düzeyini etkiler.^{63,65,66}

Tüm vücut demirinin % 15-20' sini oluşturan ferritin, hemoglobinden sonra organizmada en fazla demir bulduran yapıdır. Depo demirinin %65'i ferritin, %35'i ise, hemosiderin şeklindedir. Apoferritin kabuğu 24 alt birimden oluşur ve 460.000 dalton ağırlığındadır. L ve H olmak üzere iki tip zinciri vardır. L zincirinden zengin olan bazik ferritin, karaciğerde ve dalakta bulunurken, kalp, eritrositler, lenfositler, monositler ve bazı tümör dokularında H zincirinden zengin olan asidik ferritin daha fazla bulunmaktadır. Ferritin en fazla kupfer hücrelerinde, karaciğer parankim hücrelerinde, kemik iliğindeki retikuloendotelial sistem ve dalak hücrelerinde bulunur.⁶⁸ Ferritin seviyesi, demir eksikliği anemisinde, terapötik flebotomi sonrasında, retikuloendotelial sistem demir depolarında bir azalmaya neden olan kan kaybında düşer. Bununla beraber birçok hastalıkta serum ferritin konsantrasyonu artmıştır ki bu hastalıklar; lösemi, lenfoma, pankreas, akciğer, meme, karaciğer kanserleri, nöroblastoma, kronik enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, folik asit eksikliği, polistemi, akut miyokard infarktüsü, aşırı demir ve transfüzyon tedavisi, hemosiderozis ve hemakromatozistir.^{68,69} Kanser hastalarında serum ferritin seviyesindeki artışın sebebi ise tümör hücrelerinin ferritin sentez etmesiyle ilgili olabileceği gibi ineffektif eritropoeze bağlı olarak artmış demir depoları ile ilgili de olabilir.⁶⁹

Malign hastalıklarda serum LDH aktivitesi de artar. Karaciğer metastazı olan olgularda %70, karaciğer metastazı bulunmayanlar da ise %20-60 total LDH aktivitesi yüksek

bulunur. Artmış LDH izoenzim dağılımı, sıklıkla organı etkileyen maligniteyi belirler. Kural olarak, kanserli olgularda LDH artışlarının klinik tanıda kullanılmasının hatalı olmasına karşın, kemoterapi sonrası tümör büyüklüğünün izlenmesinde serum düzeyleri kullanılabilir. Tanıda maligniteye bitişik veya yakın bölgelerden alınan eksudatif effüzyonlarda LDH aktivitesinin ölçümü yararlı olur. Sağlıklı dokuların bulunduğu sıvılarda artış izlenmezken; bu sıvılarda genellikle serumdan daha yüksek bulunur. Malignitelerin yol açtığı eksudalarda LDH-2 aktivitesi olguların %33 kadarında çok yüksek bulunur ve olguların %50'inde LDH-2 aktivitesi %35'ten fazla artar veya LDH-5 aktivitesi total LDH aktivitesinin %12 kadarından daha düşük belirlenir. Lösemilerde sadece orta derecede serum LDH artışı görülür.⁷⁰

Beta 2 mikroglobulin ($\beta 2$ μg), tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan düşük moleküler ağırlıklı (11,8 Kd) bir proteindir. Beta 2 mikroglobulin, insan lökosit antijenlerinin (HLA) hafif veya β zincirleridir ve bir molekül içi disülfür köprüsü olan tek polipeptid zincirinden oluşur; karbonhidrat içermez. Bir miktar $\beta 2$ μg plazmaya özellikle lenfositler ve tümör hücreleri tarafından bırakılır. Beta 2 mikroglobulin'in yüksek plazma düzeyleri birçok malign özellikli B hücreli neoplazmda- ve non-malign durumlarda gözlenir.

2.10.2 Histopatoloji Ve Prognoz

- a) LY >NS>MH>LZ
- b) Diffuz içermeyen %10 vakada B hücre kaynaklı HDL gelişebilir.
- c) Lenfositten yoksun nodüler sklerozan tip düşük sağ kalım oranına sahiptir.
- d) Lenfositten yoksun Hodgkin Lenfoma en agresif tipidir. İleri yaşlarda ve erkeklerde, kadınlara oranla daha sık görülür. Daha çok evre III ve evre IV olarak bulgu verir. Büyük hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma ile ayırt edilmelidir.

Uluslararası Prognostik Skor (IPS)

1. Yaş(≥ 45)
2. Erkek cinsiyet
3. Hemoglobin < 10.5 g/dl
4. Evre IV hastalık
5. Lökosit sayısı $\geq 15.000/$
6. Lenfosit sayısı $< 600/mm^3$ veya lökosit sayısının %6'sından az olması
7. Albumin < 4 g/dl
5 yıllık hastaliksız sağ kalım: 0- 1 faktör varlığında %84-77, 2-4 faktör %67-54, 5\geqfaktör %42

Prognostik Belirteçlerin Belirlendiği Çalışmalar

ÇALIŞMA/ÜLKE	RİSK FAKTÖRLERİ	AÇIKLAMA
GHSG Almanya	* ≥ 3 nodal alan tutulumu, *mediastinal bulky kitle, *sedimentasyon >50 veya B semptomları var ise >30 , *ekstranodal hastalık	<u>İyi prognosis</u> evre I-II, risk faktörleri yok; <u>Kötü prognosis (orta)</u> evre I-II ve ≥ 1 risk faktör varlığı veya mediastinal kitle veya ekstranodal hastalık olmadan B semptom varlığı
EORTC Avrupa	*Yaş ≥ 50 , * mediastinal kitle, *sedimentasyon >50 veya B semptomları var ise >30 , * ≥ 4 nodal alan tutulumu	<u>İyi prognosis</u> Olumsuz prognostik faktörler olmadan evre I-II supradiafragmatik hastalık; <u>Kötü prognosis</u> ≥ 1 risk faktör varlığında evre I-II supradiafragmatik hastalık
GELA Fransa	* ≥ 45 yaş, *sedimentasyon yüksekliği, *hb ≤ 10.5 gr/dL, *lenfosit sayısı $\leq 600/mm^3$, *erkek cinsiyet	<u>İyi prognosis</u> risk faktörü olmadan evre I-II, <u>Kötü prognosis</u> ≥ 1 risk faktörü varlığında evre I-II
ECOG/NCI Amerika	*Bulky hastalık, *B semptom	<u>Erken evre</u> risk faktörü yok, <u>İleri evre</u> ≥ 1 risk faktörü
NCRI İngiltere	*Bulky hastalık, *B semptomları	Bulky hastalık, B semptomları
NTI İtalya	*Bulky hastalık, *pulmoner hiler lenf bezi, bitişik organ tutulumu, *sistemik semptom	<u>İyi prognosis</u> risk faktörü yok <u>Kötü prognosis</u> Risk faktörlerinin varlığı
DFCI Amerika	*Bulky hastalık	<u>İyi prognosis</u> herhangi bir kitle >10 cm, <u>Kötü prognosis</u> Medastinal kitle $>1/3$ toraks çapı
<p>GHSG: Alman Hodgkin çalışma gurubu, EORTC:Kanser tedavi ve araştırma organizasyonu, GELA:Fransa lenfoma çalışma gurubu, ECOG: Doğu birleşik onkoloji gurubu, NCRI: Ulusal kanser araştırma enstitüsü, NTI:Ulusal tümör enstitüsü, DFCI: Dana Faber kanser enstitüsü</p>		

2.11 HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ

HL'nin tedavisi kombine model tedavi olarak benimsenmiştir. Tedavi protokolü kemoterapi ve tutulmuş alan radyoterapisini kapsamaktadır. Tedavi, hastanın fizyolojik durumu, histolojik tip, klinik evre ve prognoza etkili faktörler göz önüne alınarak yapılır.

Seçilen vakalarda kemoterapi tek başına tedavi edici olabilir. Tek başına kemoterapi radyasyona bağlı büyüme komplikasyonlarını, tiroid ve kardiyopulmoner foksiyon bozukluklarını ve kemoterapiye bağlı ikincil kanser gelişim riskini azaltır.²⁵

2.11.1 Kemoterapi

Günümüzde Hodgkin lenfomada kullanılan çoklu tedavi rejimlerindeki ilaçların aşağıdaki gibi olması istenir.

- Her ajan tek olarak kullanıldığında da tümöre etkili olmalıdır.
- Ajanların antineoplastik aktivite mekanizması farklı olmalıdır ve böylece farklı hücresel ve biyokimyasal olaylar hedeflenmelidir.
- Ajanların toksisitesi çakışmamalıdır ve böylece her bir ilaç tam etkin olduğu dozda verilmelidir.³⁶

1980'li yıllarda MOPP/ABV veya MOPP/ChlVPP hibrid tedavisi bir seçenek olarak kullanılmış, aynı yıllarda ABVD kombinasyon tedavisi geliştirilmiştir.^{71,72} MOPP kombinasyon tedavilerinde pulmoner ve hematolojik toksisite, sterilite gelişimi ve sekonder neoplazi gelişiminin yüksek olması alternatif yaklaşımları araştırmak zorunda bırakmıştır. İlk kez 1975 yılında Bonadonna MOPP tedavisine dirençli hastalarda ABVD tedavisini kullanmıştır. MOPP ve MOPP hibrid kemoterapileri ile ABVD rejimlerinin karşılaştırılmasını içeren çalışmalardan sonra ABVD rejiminin ileri evre Hodgkin hastalarında kullanılması standart hale gelmiştir. ABVD rejimi MOPP tedavisine kıyasla oldukça daha düşük yan etki profiline sahiptir. İnfertilite riski, erken menopoiz ve ikincil akut miyeloid lösemi riskini azaltmış; ancak doza bağımlı toksisite olarak doksorubisin sebebiyle kardiyomyopati, bleomisin sebebiyle ise pulmoner fibrozis görülmüştür.

Hodgkin lenfoma tanısı almış olan hastaların birinci basamak tedavisinde kullanılan ve nüks/refrakter hastalarda kullanılan tedavi rejimleri aşağıda görülmektedir

Birinci Basamak Tedavide Kullanılan Tedavi Rejimleri

REJİM	İLAÇLAR	DOZ		GÜNLER
MOPP	Nitrojen mustard Vinkristin Prokarbazin Prednizon	6 mg/m ² 1.4 mg/m ² 100 mg/m ² 40 mg/m ²	IV IV PO PO	1 ve 8. Gün 1 ve 8. Gün 1 -15. gün arası 1-15. gün arası
ABVD	Dokсорubisin Bleomisin Vinblastin Dakarbazin	25 mg/m ² 10 ünite/m ² 6 mg/m ² 375 mg/m ²	IV IV IV IV	0 ve 14.gün 0 ve 14.gün 0 ve 14.gün 0 ve 14.gün
MOPP/ABV Hibrid	Nitrojen mustard Vinkristin Prokarbazin Prednizon Adriamisin Bleomisin Vinblastin	6mg/m ² 1.4mg/m ² 100mg/m ² 40mg/m ² 35mg/m ² 10 ünite/m ² 6mg/m ²	IV IV PO PO IV IV IV	0 ve 7. gün 0.gün 0-6.gün arası 0-13.gün arası 7.gün 7.gün 7.gün
COPP	Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon	500-600mg/m ² 1.5mg/m ² 100mg/m ² 40mg/m ²	IV IV PO PO	1 ve 8. gün 1 ve 8. gün 0-14.gün arası 0-14.gün arası
COPP/ABV	Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon Adriamisin Bleomisin Vinblastin	500-600mg/m ² 1.5mg/m ² 100mg/m ² 40mg/m ² 35mg/m ² 10mg/m ² 6mg/m ²	IV IV PO PO IV IV IV	1 ve 8. gün 1 ve 8. gün 0-6.gün arası 0-13.gün arası 7.gün 7.gün 7.gün

Nüks/Refrakter Hastalarda Kurtarma Tedavisi Rejimleri

ESHAP	Etopozid, metilprednizolon, sitarabin, cisplatin
DHAP	Deksametazon, sitarabin, cisplatin
IVE	İfosfamid,etopozid, epirubisin
ICE	İfosfamid, karboplatin, etopozid
mini-BEAM	BCNU, etopozid, ara-C, melfalan
Deksa-BEAM	Deksametazon, etopozid,ara-C, melfalan
GDP	Gemsitabin, deksametazon, cisplatin
GVP	Gemsitabin, vinorelbin,cisplatin
IV	İfosfamid, vinorelbin
MINE	Mitoguazone, ifosfamid, vinorelbin, etopozid

2.11.2 Radyasyon Tedavisi Esasları

Radyasyon tedavisi kullanımının kararı; hastanın yaşı, tümörün yaygınlığı ve tedavi komplikasyonlarının potansiyeli göz önünde bulundurularak verilir. Hodgkin lenfomalı tüm yeni hastalarda tedavi amaçtır. Hastanın tutulan bölgesinin iyi incelenmesi hastalığın tedavisinde ana hedeflerdendir.³⁶

Günümüzde riske göre uyarlanmış çoklu ajan kemoterapi ve düşük doz tutulmuş alan radyasyon tedavisinden oluşan kombine model tedavi kullanılmaktadır. Yüksek tedavi oranı arzusu ile birlikte radyasyonla ilişkili organ hasarı ve ikincil solid organ karsinogenezisinden kaçınmak, tedavide saf radyasyon kullanımını kısıtlamıştır.²²

2.11.2.1 Radyasyon Tedavisi Teknikleri

Hodgkin lenfomalı hastalarda radyasyon tedavisi 4-8mV'lık enerji içeren makinalarla yapılır. Özellikle supradiyafragmatik olan çoğu vakada 6 mV lık enerji kullanılır. 6 mV lık ışın, düzensiz bir tedavi alanına yeterli derecede homojenite ile etki eder. 6 mV lık ışının maksimum ionizasyon noktası cilt yüzeyindeki süperfisiyal lenf nodlarının yetersiz ışınlanmasını engeller. 6 mV lık tipik bir manto (mantle) bölgesi ışınlanmasında % 10-20 ye kadar homojen doz almamış olan bölgeler kalabilir ve aksisin dışında kalan bu çoğul noktaları öncesinde ölçüp, doz heterojenitesini en aza indirmek için doku kompensatuarları kullanılabilir.⁷³

Radyoterapik Alanlar

1999 yılında Mendenhall radyoterapide fonksiyonel alan tanımını yapmıştır.

Tutulmuş alan: Hodgkin Lenfomada minimum radyasyon alan hacmini kapsar. Klinik olarak etkilenmiş alan ve büyümüş lenf nodları dışında aynı lenf nodu bölgesini çevreleyen lenf nodlarını da içine alır. Örnek olarak sağ kranial juguler lenf nodu tutulan hastalar, kranial, medial ve kaudal lenf nodları, submandibuler nodlar ve supraklavikuler lenf nodlarında ışınlanır.

Uzamış alan: Tutulmuş alan ve bütün komşu lenf nodu bölgesini kapsar. Örnek olarak supraklavikuler tutulumu olan hastalar da uzamış alan manto ışınlanmasını, üst karın lenf nodlarının ve dalağın ışınlanmasını içerir.

Manto alanı: HL'nin en önemli ve en karışık tedavisidir. Submandibuler submental, servikal, supraklavikuler, infraklavikuler, aksiler, mediastinal, akciğerdeki hiler ve subkarinal lenf nodu alanlarını içerir. İleri derecede solunum sıkıntısı olan hastaları rahatlatmak için kullanılır.

Modifiye manto alan tedavisi: Tutulmuş alan tedavisi kullanıldığında manto alan modifiye manto alan tedavisine dönüştürülür, çünkü tutulmamış alanları kapsam dışı tutmak gerekir. Mediastinal hastalıkda modifiye manto tedavisi kullanıldığında ışınlama bölgesi mediastinum, hiler bölge ve alt boyunu kapsar, orta ve üst boyun tutulmamışsa bu alanları kapsamaz. Hastalığın başlangıcı üst mediasten yerleşimliyse, modifiye manto alandan perikard, subkarinal alanların en azından bir bölümünün alınması gereklidir.

Minimanto alan: Servikal, supraklavikuler, infraklavikuler ve aksiller lenf nodlarını içeren bilateral supramediastinal hastalıklarda kullanılır. Mediastinumu tamamen dışarıda bırakacak şekilde aksilla ile veya aksilla olmadan düzenlenmiştir.

Paraaortik/dalak alan: Dalak, splenik hiler veya paraaortik alanları içeren subdiyaframatik hastalıklarda kullanılır. Bu alanların ışınlanması sırasında sol böbreğin bir kısmı radyasyona maruz kalabilir. Bu sebeple tedavi planlama aşamasında bilgisayarlı tomografi ile dalak ve komşuluğundaki sol böbrek boyutunu ve hacmini bilmek ve sol böbreği gereksiz ışınlamadan korumak gerekir.

Pelvik alan: Bilateral iliak ve inguinal-femoral alanı kapsayan hastalıkta kullanılır. Bu alana ışınlama uygulanırken gonadal koruma uygulanmalıdır. Kadınlarda over fonksiyonlarını korumak için orta kat pelvik blok kullanılması, erkek hastada testiküler koruma kullanmak gerekir.

Hemipelvis alan: Tek taraflı iliak ve inguinal-femoral alanı içeren hastalıkta kullanılır.

Ters Y alan: Paraaortik pelvik ve inguinal-femoral alanın ikisini birden kapsar. İnfradiyaframatik HL için kullanılır, dalağı kapsayabilir veya kapsamaz.

2.11.3 Klinik ve Evrelemeye Göre Tedavi Seçenekleri

2.11.3.1 Erken Evre İyi Prognostik Özelliklere Sahip Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Bu hastalarda kemoterapi (KT) sonrası radyoterapi standart yaklaşım olup genel sağ kalım oranı $>95\%$ 'tir. Erken evre hastalarda 2 kür ABVD kemoterapisi sonrası dar alan radyoterapi verilmesi ile elde edilen sonuçlar tatminkardır. HD 10 çalışmasında 4 siklus ABVD; 2 siklus ABVD ve 30 Gy radyoterapi (RT) ya da 20 Gy RT ile karşılaştırılmıştır. İki siklus ABVD ve 20 Gy RT alan hastalarda elde edilen sonuçlar benzer etkinlikte ancak düşük doz KT alan hastalarda daha az yan etki bildirilmiştir.⁷⁴

2010 yılında Engert ve ark. HD 10 çalışması olarak 1190 adet erken evre iyi prognoza sahip Hodgkin lenfomalı hastaları 4 guruba ayırmıştır. 1. guruba 4 siklus ABVD ve 30 Gy RT; 2. guruba 4 siklus ABVD ve 30 Gy RT; 3. guruba 2 siklus ABVD ve 30 Gy RT; 4. guruba ise 2 siklus ABVD 20 Gy RT vermiştir. Tedavi sonuçlarına bakıldığında 2 siklus ABVD ve 20 Gy RT alan hastalardaki sonuçlar diğer guruplardaki kadar etkin, yan etkileri

ise 4 siklüs KT veya 30 Gy RT alan hastalara göre düşüktür. 8 yıllık izlem sonunda (ortanca izlem süresi 91 ay) sırası ile hastalısız sağ kalım %87, %89, %85, % 85 bulunmuştur.⁷⁵

Sonuç olarak erken evre iyi prognostik özelliklere sahip Hodgkin hastalarında 2-4 kez ABVD sonrası dar alan 20-30 Gy RT etkin ve toksisitesi az olan en uygun yaklaşım şekli olarak görünmektedir.

2.11.3.2 Erken Evre Kötü Prognostik Özelliklere Sahip Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Bu grupta evvelce kullanılan MOPP tedavisi ABVD' nin tedavi üstünlüğü nedeni ile günümüzde tercih edilmemektedir. Günümüzde kullanılan RT dozları 20-35 Gy arasında değişmektedir. Erken evre kötü prognostik özelliklere sahip Hodgkin lenfomalı hastalarda KT ve dar alan radyoterapinin beraberce kullanılması esastır.⁷⁶

ABVD tedavisinin toksisitesini azaltmak amacı ile kullanılan EBVP (epirubisin, bleomisin, vinblastin, methotreksat) veya EVE (epirubisin, vinkristin, etopozid) tedavilerinin hiç birisi ABVD tedavisine üstünlük sağlamamıştır.⁷⁷ Çalışmalar kemoterapi sayısı ve RT dozu ile ilişkilidir. Bu grup hastalarda sıklıkla 4-6 kez ABVD tedavisi sonrası 30-35 Gy RT kombinasyonu kullanılır.⁵³

HD 11 çalışmasında 2010 yılında erken evre kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda yoğun kemoterapi ve doz azaltılmış RT tedavisinin sonuçları yayınlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 1395 hasta 4 guruba ayrılarak ABVDx4 ve RT 30 Gy; ABVDx4 ve RT 20 Gy, BEACOPPbazal x4 ve 30 Gy RT ve BEACOPPbazal x4ve 20 Gy RT tedavisi verilmiştir. Ortanca izlem süresi 81 ay olan bu çalışmada sırası ile TY oranları %94, %92, %94 ve %94'tür. Hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım tüm gruplarda %81' dir. Toksikite BEACOPP kolunda daha belirgin olup sekonder neoplazi yönünden farklılık saptanılmamıştır.⁷⁸

Sonuç olarak erken evre kötü prognostik kriterlere sahip hastalarda en uygun tedavi seçeneği 4-6 x ABVD RT kombinasyonu görünmektedir.

2.11.3.3 İleri Evre Hodgkin Lenfoma Tedavisi

İleri evre hastalıkta kombinasyon kemoterapisi kullanılır. Bu amaçla ilk kullanılan tedavi DeVita ve arkadaşlarının önerdiği MOPP tedavisidir (48). 1980' li yıllarda MOPP/ABV veya MOPP/ChIVPP hibrid tedavisi bir seçenek olarak kullanılmış, aynı yıllarda ABVD kombinasyon tedavisi geliştirilmiştir.^{71,72} MOPP kombinasyon tedavisinde pulmoner ve hematolojik toksisite, sterilite gelişimi ve sekonder neoplazi gelişiminin yüksek olması alternatif yaklaşımları araştırmak zorunda bırakmıştır. ABVD rejimi MOPP tedavisine kıyasla oldukça daha düşük yan etki profiline sahiptir. RT olmaksızın MOPP ile ABVD'nin ileri evre hastalarda kullanım sonrası hastaliksız ve genel sağ kalım sırası ile ABVD'de %40 ve %50-55, MOPP'da ise %30 ve %40'tır.^{72,79,80} İki randomize çalışmada ABVD ile Stanford V tedavisini karşılaştırılmıştır. Her iki rejimde de elde edilen hastaliksız ve genel sağ kalım sonuçları benzerdir. ABVD gurubunda pulmoner toksisite sık iken diğer toksisiteler Stanford V tedavisi alan gurupta daha sıktır.^{81,82}

2.11.3.4 Nüks/Refrakter Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Hodgkin lenfomalı bir hastada sadece RT verildiğinde ilk 3 yıl içinde nüks olasılığı %30-35'tir, 4. yıldan sonra hastaların %5-7'sinde geç nüks ortaya çıkar. Geç nüks ortaya çıkan hastaların genel sağ kalım oran nüks göstermeyen hastalardan farksızdır.⁸³

Hodgkin lenfomada %10 hastada tam yanıt (TY) elde edilemez veya 3 aydan kısa sürede nüks ortaya çıkar ise primer refrakter; 12 aydan kısa sürede nüks gelişmiş ise erken nüks; 12 aydan sonra gelişmiş ise geç nüks tanımları kullanılır. Primer refrakter hastaların tedavisi oldukça güçtür. Hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranı primer refrakterde %26, 3-12 ay da nüks gösterenlerde %46 ve 12 aydan daha geç dönemde nüks gösterenlerde %71 olarak bulunmuştur.⁸⁴ Bu hastalarda ESHAP, DHAP, IVE, ICE ile kurtarma KT sonrası otolog veya allojenik kök hücre nakli yapılabilir. İlk kurtarma tedavisine cevap vermeyen hastalar mini-BEAM veya Deksa-BEAM tedavisi kullanılabilir. Bu tedaviler ile hastaların %60-80'inde başarı elde edilebilir.^{85,86}

Brentuximab anti-CD30 monoklonal antikorudur. 2011 yılında FDA transplantasyona uygun olmayan (kemorefrakterlik, ileri yaş, komorbidite(ler), kök hücre toplanamaması, hasta tercihi) ve en az 2 kombinasyon kemoterapisi almış nüks/refrakter veya kök hücre

nakli sonrası başarı elde edilememiş Hodgkin hastalarında Brentuximab kullanımını onaylamıştır.

İtalyan grubu (retrospektif) ve Alman çalışma grubu nüks/refrakter Hodgkin hastalarında (retrospektif) Brentixumab'ın etkinliğini değerlendirmiştir. Doz 1.8 mg/m² 3 haftada bir önerilir. Asetaminofen ve klorfenamin ile premedikasyon gereklidir. Bu çalışmalarda Hastalarda TY oranı %20-25 düzeyindedir. Progresyonsuz sağ kalım genel olarak kısa olup 8-20 ay arasında değişir. Sensoriyel nöropati (%80 geri iyileşme) nötropeni ve trombositopeni başlıca yan etkilerdir.^{87,88}

Nüks / refrakter Hastalarda Prognostik Faktörler

Hasta Gurubu	Faktör
Refrakter	Yaş>50 Geçici remisyon elde edememe Performansın kötü olması B semptom varlığı Evre III-IV
Nüks	Nüks süresi <1yıl Performansın kötü olması Evre III-IV Anemi B semptom varlığı

Hodgkin lenfomalı nüks/refrakter hastalarda rituksimab ile birlikte veya rituksimabsız bendamustin, azasitidin, bortezomib, gempitabin, lenalidomid kullanımını ile tecrübeler kısıtlıdır. KT veya RT ile TY elde edilen yüksek riskli hastalarda yüksek doz kemoterapi sonra kök hücre nakli ile konsolidasyon bir yarar sağlamamıştır.⁵³ Sonuç olarak nüks/refrakter Hodgkin hastalarında yaklaşım kurtarma tedavisi yüksek doz KT eşliğinde

kök hücre transplantasyonudur. Transplantasyona geçiş süresince Brentixumab başta olmak üzere yeni ilaçlar zaman kazandırabilir.

2.11.3.5 Kök Hücre Nakli

Başlangıç tedavisinden sonra hastalığı nüks edenlerde uygulanması gereken tedavi eğer lokalize nüks var ise daha evvel RT almamış bölgelerde RT uygulanımı ve klasik kurtarma tedavisi sonrası kök hücre naklidir. Yalnız RT verilen erken evre hastalarda nüks olduğunda kök hücre nakli yerine kombinasyon kemoterapisi düşünülmelidir. Transplant adayı hastalarda kurtarma tedavisi verildikten sonra yapılan otolog kök hücre naklinde %35-60 oranında uzun süreli hastalıksız sağ kalım elde edilebilir.

Ülkemizden yapılan 51 hastayı irdeleyen ortanca 22 aylık takibi olan bir çalışmada 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %53, genel sağ kalım %87 bulunmuştur.⁸⁹

Eğer hasta primer refrakter ise bu takdirde kök hücre nakli ile başarı şansı %30'dan az olmaktadır. İleri evre hastalar, B semptom varlığı, transplantasyona kadar geçen süre kök hücre nakli başarısını etkileyen faktörlerdir. Kurtarma tedavisi sonrası veya kök hücre nakli öncesi PET-BT de tutulum olduğunda yanıt oranları azalmaktadır.

2008 yılında nüks/refrakter hastalarda riske bağlı olmak üzere tek veya ardışık transplantasyon sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada primer dirençli hastalardaki başarı oranı ardışık kök hücre nakli ile %45'e çıkmıştır (tek nakil yapılan hastalarda %30). Orta risk gurubundaki hastalarda tandem transplantın üstünlüğü bulunmamış, ancak yüksek risk guruplarında tandem transplant önerilmektedir.⁹⁰

Yakın zamanda yayınlanan Cochrane bazlı bir değerlendirme günümüze kadar yayınlanan randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını ortaya koymuştur. Buna göre otolog kök hücre transplantasyon yapılan nüks/refrakter hastalarda; yanıt oranı ve hastalıksız sağ kalım geleneksel kemoterapiden üstündür, genel sağ kalım iyileşmiş ancak hastaların sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel bir avantaj ortaya konulmamıştır. Yan etki ve transplantasyon ilişkili mortalite farksızdır. Çalışmalarda yaşam kalitesi rapor edilmemiştir. Bu çalışmada ardışık transplantasyon sonuçları da irdelenmiş ve şu ana kadar 241 olgu olduğu bu tedavi şeklinde henüz belirgin farklılıklar oluşmadığı rapor edilmiştir.⁹¹

Nüks/refrakter Hastalarda Transplantasyon Sırasında Kullanılan Yüksek Doz Kemoterapi Rejimleri ⁸⁶

BEAM	BCNU, etopozid, ara-C, melfalan
CBV	Siklofosfamid, BCNU, etopozid
CBVP	Siklofosfamid, BCNU, etopozid, sisplatin
VP16/Mel	Etopozid, melfalan
TLI/VP16/CY	Total lenfoid ışınlama, etopozid, siklofosfamid
CCV	Siklofosfamid, CCNU, etopozid
HDM	Yüksek doz melfalan

2.11.3.6 Nodüler Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Klasik Reed-Sternberg hücrelerinin olmaması, CD30 negatifliği, patlamış mısır görünüm şeklinde lenfosit zenginliği oluşturması nedeni ile klasik Hodgkin hastalığından farklılık gösterir. Hastaların %5'ni oluşturur, erkek ve 30-40 yaş gurubunda sık görülür. Periferik lenf bezlerini tutma eğilimindedir. B semptomlarının varlığı nadirdir. Hastalık oldukça iyi seyirlidir. Çoğu hasta erken evrede hekime başvurur. Erken evredeki hastalar sadece RT ile tedavi edilebilir. RT ile 10 yıllık progresyonsuz sağ kalım %89, genel sağkalım %96'dır. İleri evre hastalar kombinasyon KT'si ile tedavi edilir. Sıklıkla ABVD tercih edilen kombinasyondur. CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizolon) de kullanılabilir. Rituksimab ile yanıt oranları %100'dür ancak nüks olasılığı yüksektir. Hastaların % 0.6-14'ü 4-8 yıl içerisinde B hücreli lenfomaya dönüşebilir.⁹²

2.11.4 Yeni İlaçlar

Hodgkin hastalığında yeni ilaçlar gurubunda bir CD30 monoklonal antikor olan Brentixumab yukarıda anlatıldı. AFM13 bir anti-CD16/30 bispesifik antikor olup faz I çalışmadadır, Ofatumumab anti-CD20 monoklonal antikorudur faz II çalışmaları mevcuttur. Lenalidomid immün modulator ilaç olarak faz II, HDAC inhibitörleri (4SC-

201, 4SC-202) faz I, M-Tor inhibitörü olan Everilous faz II çalışmada değerlendirilmedi. ⁹³

2.11.5 Yaşlılık

Hodgkin lenfomalı hastaların %20'sinden fazlası 65 yaş üzerindedir. Hodgkin hastalarını değerlendirirken sadece kronolojik yaşa bakmak uygun olmaz, hastaların dinç (fit) ve komorbiditelerin varlığı da önemlidir. 60-70 yaşında supradiafragmatik, mediastinal bulky kitlesi, sedimentasyon>50 mm/saat, lenf bezi büyüklüğünün>10cm ve komorbiditeleri olmayan guruba ABVDx2 ve dar alan 20 Gy RT uygun tedavidir. Aynı tedavi subdiafragmatik hastalığı olanlarda da yeterli olabilir.

Düşkün hastalarda bilhassa erken evre hastalara sadece RT verilmesi bir yaklaşım olabilir. Erken evre kötü prognostik riske sahip hastalara ise ABVDx4 ve geniş alan RT verilmesi tercih edilir.

60-70 yaş gurubunda ileri evre hastalarda risk faktörleri göz önüne alınmaksızın ABVDx6-8 tercih edilir. Eğer hastalara 8 kür verilecek ise pulmoner toksisiteden kaçınmak için son 2 kürde Bleomisin verilmeyebilir. ⁹⁴

60-70 yaş gurubunda düşkün ve komorbiditeleri olanama risk gurubunda olmayan hastalara 2 kez CHOP 21 ve dar alan 30 Gy RT verilmesi, ileri evre hastalarda ise aynı tedavide KT siklüs sayısının 4'e çıkarılması tavsiye edilir. Bu hastalarda ABVD tedavisi daha toksik bulunmuştur. Bu grupta ileri evre hastalarda 6 kür CHOP tedavisi yapılması yararlı olur. Yaşlı hastalarda VEPMB ve PVAG tedavileri diğer seçeneklerdir. ⁹⁵

2.11.6 Gebelik

Hodgkin hastalarının %3'ünde gebelik bulunur. Bu hastalar değerlendirilirken radyasyondan kaçınmak için BT ve PET-BT yerine ultrasonografi veya tüm vücut MR ile evrelendirme yapılmalıdır. Hastalardaki seyir gebe olmayanlar ile aynıdır.

İlk trimestirde tanı konulan hastalarda teropatik abortus endikasyonu mevcuttur. Eğer hasta erken evrede ve asemptomatik ise gebelik sonuna kadar tedavi geciktirilebilir.

Tedavi gereken hastalarda tek ajan olarak vinblastin veya bir antrasiklin gebeliğin normal seyrine olanak verebilir. Tek ajan olarak vinblastin ile %75 oranında cevap elde edilir. RT fetüs için toksiktir. Supradiafragmatik hastalarda fetüs korunarak uygulanabilir.

İlk trimestirde teropatik abortusu reddeden hastalarda tedavi geciktirilmemelidir. Burada tercih edilen kombinasyon ABVD veya benzer rejimlerdir. ABVD ile fetal malformasyon gözlenmemiştir. BEACOPP veya Stanford V rejimi ile ilişkili veri mevcut değildir.^{96,97}

2.12. HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE YAN ETKİLER

Hodgkin hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri nedeni ile uzun süreli izlem gereklidir. İlk 10 yıl içerisinde ölümlerin çoğu nüks nedeni ile olmaktadır. Daha sonra ise kemoterapiye bağlı yan etkiler görülmeye başlanır.

2.12.1 Kemoterapiye Bağlı Akciğer ve Kardiyak Yan Etkiler

Birçok kemoteropatik ajanın uzun dönem sağ kalımı olan hastalarda pulmoner hasardan sorumlu olduğu bulunmuştur. İlaça bağlı pulmoner hasarın toksisite, hipersensitivite veya idiosenkronizinin bir sonucu olabilir. Kemoteropatik ajanlara bağlı görülen akciğer hasarı için birçok mekanizma tanımlanmıştır.⁹⁸

Bunlar:

- 1) Okside akciğer hasarı (Örnek: Bleomisin),
- 2) Alveoler kapiller endotel hücrelerine direkt sitotoksik etki,
- 3) Fosfolipitlerin özellikle alveoler makrofajların pulmoner hücrelerde birikimi,
- 4) İmmun aracılı hasar,
- 5) Organize pnömoni ile bronşiolitis obliterans,
- 6) Bronkospastik değişiklikler,
- 7) Plevral efüzyon,
- 8) Vaskülitlerle birlikte pulmoner veno-oklüziv hastalık,
- 9) Tromboembolik hastalık.

Doza bağımlı toksisite bleomisin, klorambusil ve nitrosürelerle bildirilmiştir. Allerjik mekanizmalarla ilgili olarak akciğer hasarı siklofosamid, metotrexate, prokarbazin ve bleomisine bağlı bildirilmiştir. Radyasyon hasarına benzer şekilde hasarlar endotel ve epitel hücresinde görülmektedir. Kapiller endotel hücrelerinde başlangıçta serbest radikallerin ve fosfolipidlerin lipid peroksidasyonunun oluşumu sonucu hasar görülür. Geçirgenliğin artması interstisyel ödemle sonuçlanır. Bundan sonra tip I pnömositlerde şişme ve nekroz görülür. Tip I pnömositlerin küboidal hücrelerle yer değiştirmesi ve fibroblastların çoğalması sonucu fibrozis görülür. İnterstisyel pnömoni, fibrinöz eksüda,

hyalin membran ve interstisyel fibrozis, genellikle alkileyici ajanlar ve nitrosürelerle görülür. Çok nadir bir komplikasyon olan pulmoner venookluziv hastalık pulmoner hipertansiyonla sonuçlanır; bleomisin, mitomisin ve carmustin (BCNU) ile birlikte bildirilmiştir.⁹⁹⁻¹⁰²

Bleomisin streptomyces verticillus, tarafından üretilen antikanser bir antibiyotiktir. İlk defa 1966 yılında Umezewa ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Mekanizması serbest radikaller üreterek DNA çift zincirini kırmaktır. Bleomisin normal ve tümör hücrelerinde bleomisin hidrolase ile inaktif hale gelmektedir. Dozun yarısı ilk 4 saatte böbrek yolu ile atılmaktadır. Bu ilaç sitostatik tedavi olarak pek çok malign tümörde (germ hücreli tümör, lenfoma, baş boyun kanserleri, kaposi sarkomu) kullanılmaktadır. Bleomisin kemoterapiye bağlı akciğer hasarının prototipidir.¹⁰³

Yan etkileri arasında miyelosupresyon, eritem, hiperkeratoz, hipopigmentasyon, yüzde ülserasyonlar, akut arterit, ateş, hipertermi görülürken akciğer toksisitesi de sık görülen yan etkiler arasındadır.^{49,104}

Bu toksisiteyi göğüs kafesine verilen radyoterapi arttırmaktadır.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ Akciğer toksisitesi diffüz alveoler hasar, pulmoner fibrozis, Bleomisine bağlı pnömoni olarak görülmektedir ve Bleomisinin kemoteropatik ajan olarak kullanıldığı Hodgkin lenfomalı hastalarda tanımlanmıştır. Akciğer toksisitesinin yanında tek başına radyoterapi veya kemoterapi ile kombine kullanılması sekonder solid tümör, koroner arter hastalığı ve subklinik hipotroidizm riskini de arttırmaktadır.¹¹⁰⁻¹¹³

Bleomisine bağlı akciğer toksisitesi; radyoterapi dozunun artışı, hasta yaşı ve daha önceki akciğer hastalığına bağlı olarak da artış göstermektedir. Histopatolojik değişiklikler, alveoler epitel ve/veya küçük dokularda akut infiltrasyon, interstisyel ve intra alveoler ödem, akciğer hiyalin membran oluşumu ve sonuçta interstisyel ve intra alveoler fibrozis ile meydana gelmektedir.^{115,116}

Alkileyici ajanlarla pulmoner toksisite sık görülmeyen fakat potansiyel lethal bir komplikasyondur. En sık interstisyel pnömoni görülür. Pulmoner fibrozisle en fazla ilişkili olan BCNU'dur. Kümülatif dozu 600 mg/m² dir. Bu dozun üstüne çıktığında % 50 semptom sıklığı görülür. Kadın hastalar daha fazla risk taşırlar. Melfelan ve busulfan distal hava yollarında atipik epitelyal çoğalmaya neden olurlar. Siklofosfamid ve ifosfamid ile

birlikte akut nonkardiojenik ödem bildirilmiştir. Vaka sunumları ve küçük seriler siklofosfamidin ciddi restriktif akciğer hasarına neden olabilecek geç başlangıçlı fibrozise neden olabileceğini ileri sürmüştür.⁹⁸

6 kür ABVD ve 21 Gy radyasyon alan hastalarda % 9 sıklıkta Grade 3 ve Grade 4 pulmoner toksisite bildirilmiştir. Bu yüzden asemptomatik hastalara bile 2-5 yılda bir solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. Kronik akciğer hasarını azaltmak için bleomisin ve alkilleyici ajanların kümülatif dozu aşılmamalı, radyasyon dozunun düşük dozlarda kullanılması ve primer veya pasif sigara içiciliğinden uzak durmaları sağlanmalıdır.¹¹⁷

Antrasiklinler ile kemoterapi konjestif kalp yetmezliğinin en sık nedenidir. Kardiyomyopati görülme sıklığı doza bağlıdır. Antrasiklinlerin kümülatif dozu 500 mg/m² olarak belirlenmiştir. 600 mg/m² dozu geçen kullanımı % 30'dan fazla oranda kardiyomyopatiye neden olur. 500 -600 mg/m² doz kullanımında insidans %11'e düşer. 500 mg/m²' den daha az dozda kullanıldığında insidansı %1'in altına düşer.^{118,119} Patofizyolojisinde kalp kasında tekrarlayan kimyasal hasarın hücrelerin savunma mekanizmasını bozması ve kasılmada azalmaya neden olacak hücre hasarı rol oynar.⁹⁸ Klinik bulgular azalmış egzersiz toleransı, dispne, akciğer ve dolaşım konjesyonudur. Bazı vakalarda sinus taşikardisi kalp yetmezliğinin ilk bulgusu olabilir. Tedavi esnasında veya tedavinin bitiminden 1 yıl geçmeden erken başlangıçlı hasar görülmesi geç dönem kardiyak toksisite açısından çok önemli risk oluşturur.

Antrasiklinlere bağlı görülen geç kardiyak hasar ilerleyicidir. Yapılan çalışmalarda kardiyomyopatinin tedaviden 15-20 yıl sonrasında meydana gelebileceği vurgulanmıştır.

Antrasiklinlerle ilgili kalp hasarı için, mediastinal ışınlama, kontrol edilemeyen hipertansiyon, diğer kemoteropatik ajanlara maruziyet (özellikle siklofosfamid, daktinomisin, mitomisin, dakarbazin, metotrexate, bleomisin, vinkristin), erken yaş, elektrolit bozukluğu ve kadın cinsiyet risk faktörlerini oluşturur.^{120,121}

Elektrokardiyografi (EKG)'de QT uzaması, ikinci derece A-V blok, komplet dal bloğu, ventriküler ektoptik atımlar, ST elevasyonu veya depresyonu ve T dalga değişiklikleri görülür. Doksorubisin içeren kemoterapi ile tedavi edilen, kardiyak radyoterapi alan tüm hastaların potansiyel kalp hasarı açısından sistemik olarak takip edilmeleri gerekir.¹¹⁷

Tedavi sonrası birinci yılda EKG ve Ekokardiyografi (EKO) ile takip gerekir. Birinci yıl normal olan hastalara 2-3 yılda bir EKG ve Ekokardiyografi tekrarı yapılması gerekir.²⁵

2.12.2 Radyoterapiye Bağlı Akciğer ve Kardiyak Yan Etkiler

Mediastinal radyoterapi çeşitli kardiyovasküler komplikasyonlar yapabilmektedir. Bunların arasında perikardit, miyokardiyal fibrozis, koroner arter hastalığı, kapak anormallikleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalmasına sebep olan restriktif kardiyomiyopati görülebilmektedir. Restriktif kardiyomiyopati, anormalliklerin predominant tipidir.¹²¹ Mantle Zone radyasyon, pnömoni ve fibrozis gibi akciğer toksisitesi oluşturabilmektedir.

Akciğer toksisitesinin görülme sıklığı değişkendir ve günlük doz, toplam doz, ışınlanan akciğer volümüne ve uygulanan ışınlama tekniklerine bağlıdır.^{106,122} Aralıklı kemoterapi, tekrarlayan radyoterapi kürleri ve kortikosteroid akciğer toksisitesini azaltıcı faktörlerdir.¹²⁴ Erken histopatolojik değişiklikler; küçük doku ve kapillerin hasarı sonucu artmış kapiller geçirgenlik ve alveollerden sızan trombositlerin yaptığı kapiller obsrüksiyonların meydana gelmesi ve fibrin tip II pnömosistlerin hiperplazisi ile alveoler duvar infiltrasyonudur.^{49,125,126} Komplet rezolüsyon görülebildiği gibi fibrozisin progresyonu da olabilir (124). Radyasyon pnömonisi radyoterapiden 2- 6 ay sonra oluşmakta ve bu olayı da radyasyon fibrozisi izlemektedir.

Radyasyona bağlı geç akciğer hasarı son iki dekatta yeni radyoterapi tekniklerinin bulunması ile belirgin olarak azalmıştır. 35 yaş öncesi standart manto tedavisi alan 25 Hodgkin hastanın ortalama dokuz yıllık takibinde %60 vakada anormal akciğer bulguları saptanmıştır. 19 vakaya yapılan solunum fonksiyon testinin %89'unda bozukluk, %72'sinde difüzyon kapasitesinde azalma bildirilmiştir. Bu hastaların hiçbiri semptomatik değildir. Radyasyon dozu olarak 30 Gy den fazla ve akciğerin %50'sinden fazla bölümüne radyoterapi alan hastaların sadece %5-15'inde klinik olarak öksürük, ateş ve dispnenin eşlik ettiği pnömoni bildirilmiştir. 20 Gy radyoterapi dozu uygulanan hastaların total akciğer volumleri ve akciğer karbonmonoksit difüzyon kapasitesi %60 azalmıştır.¹¹⁷

Yüksek doz manto/kalp ışınlaması (>40 Gy) sonrası en az %10-15 oranında kardiyak hasar görülebilir.¹²⁸ Tek başına radyoterapi alan hastalarda en sık görülen bulgu perikardiyal efüzyon veya konstrüktif perikardit nadiren de pankarditdir. Semptomatik

perikardit %2-10 hastada radyasyon tedavisinden 10-30 ay sonrasında gelişebilir. Bu popülasyonda subklinik perikardiyal ve myokardial hasar ve kapak kalınlaşması sıktır ve semptomatik perikarditin ilk defa görülmesi tedaviden yaklaşık 4 5 yıl sonrasında görülür. Mediastinal radyoterapi sonrası koroner kalp hastalığı bildirilmiştir fakat mortalite oranında normal popülasyona göre önemli ölçüde artmış bulunmamıştır.

2.12.3 Kemoterapi ve Radyoterapinin Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Hipotiroidizm sık rastlanan geç yanettir ve boyunda tiroid dışı maligniteler için kullanılan radyasyona bağlı gelişir. 15-70 Gy radyasyon dozundan ortalama 7 yıl (1,5 ve 16 yıl) sonra, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalı, primer intrakranial ve baş boyun tümörlü hastaların yaklaşık % 30-90'ında ve hematolojik maligniteli hastaların % 50'sinde kök hücre transplantasyonu sonrası laboratuvar olarak primer hipotiroidi (serum tirotropin seviyesi yüksek, tiroksin seviyesi normal veya düşük) gösterilmiştir.

Oluşan bozuklukların radyasyon dozuna bağlı olma ihtimali yüksektir. 20 Gy ve altında radyasyon dozu ile tedavi edilmiş hastaların kimyasal hipotiroidizm insidansı % 20'den azdır. CCSS'de 45Gy'i aşan radyasyon dozu ile tedavi edilmiş hastaların 20 yılda hipotiroidizm riski % 50'ye çıkmıştır.

Kanserden sağkalan hastalarda hipotiroidizm gelişmesine etki eden faktörler arasında dişi cinsiyet, hemitiroidektomi ve lenfanjiografi sırasında kullanılan iyot içeren kontrast maddeler sıralanabilir. Bazı vakalarda hipotiroidizm bulguları 3 yıl içerisinde tedavisiz gerileyebilir. Bu vakaların bazılarında tiroid kanseri, ekzoftalmus, miksödem koması da dahil hipotiroidizm semptomları bildirilmiştir.

Tedavi sonrası ortalama 14 yıllık latent bir dönemden sonra tiroid nodül riski kardeşlerle mukayeseli kontrollü yapılan bir çalışmada 27 kat daha artmış bulunmuştur. Kadın cinsiyet ve 25 Gy'in üzerinde radyasyon dozu bağımsız risk faktörlerindedir. Tespit edilen nodüllerin % 7'sinin malign karakterde olduğu bildirilmiştir.¹²⁹

2.12.4 Sekonder malign hastalık

Hodgkin hastalığında RT ve KT de nitrojen mustard, prokarbazin, siklofosamid ve etopozid sekonder malignensiye yol açtığı bilinen ajanlardır. Ortanca 55 ay izlem süresi olan GHSG çalışmasında (HD 1-HD 9) toplam 5411 hasta sekonder AML ve MDS

yönünden incelenmiştir. Toplam 46 hastada AML/sekonder lösemi gelişmiştir. Bu hastaların seyri diğer AML/MDS hastalarına göre daha kötüdür.¹³⁰

Hodgkin hastalığı non-Hodgkin lenfoma gelişme olasılığı % 0,9'dur, hastalarda ayrıca akciğer kanseri gelişme olasılığı yüksektir. Kadınlarda bilhassa 25 yaşından evvel, mediastene geniş alan, 40 Gy ve fazla dozda RT alanlarda meme ca olasılığı artar. Diğer solid tümörler de daha sık oluşabilmektedir.^{131,132}

2.12.5 Gonadal disfonksiyon

Hastalarda alkilleyici ajanlar bilhassa prokarbazin ve siklofosamid kullanılması gonad fonksiyonlarını bozabilir. Alkilleyici ajanlar erkeklerin %90-100'ünde süreli azospermiye neden olurken; kadınlarda %5-15 ovarian disfonksiyon oluşur. Gonadlar en sık MOPP veya COPP'tan etkilenir. ABVD kemoterapisinin gonadlar üzerine olumsuz etkisi azdır. Hastalara fertilitte öncesi bilgi verilmelidir. Erkek hastalarda fertilitteyi korumak için semen, testiküler doku kriyoprezervasyon kullanılabilir. İnfertilitte gelişmiş hastalarda GnRH analogları-antagonistleri kullanılabilir, testiküler kök hücre nakli yapılabilir. Hastalarda menstruel aktivitenin etkilenmesi 30 yaşından sonraki hastalarda gözlenmiş olup bu yaş grubunda topluma göre erken menapoz 2-4 kat artmıştır. Erkeklerde ise hormonal düzeyde belirgin bir anormallik gözlenmemiştir.¹³³

2.13 TAKİP

Hikaye ve fizik muayene ilk iki yılda 3 ayda bir, daha sonraki 3 yılda 6 ayda bir, daha sonra ise yıllık aralıklarla takip yapılmalıdır. Laboratuvar testleri ve akciğer grafisi 6. , 12. ve 24. aylarda tekrarlanmalıdır. Baş-boyun bölgesine RT alan hastaların tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyine bakmak suretiyle 1. ve 2. yıllardan başlayarak en azından 5 yıl süreyle takip edilmelidir. Göğüs bölgesine RT uygulanan premenopozal hastalar (özellikle 25 yaş altında olanlar) sekonder meme kanseri gelişimi açısından klinik olarak taranmalıdır.³⁵⁻³⁷

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Poliklinik arşivinden haziran 2005 ve ekim 2015 tarihleri arasında Hodgkin lenfoma tanısı almış hastalar belirlendi. Belirlenen bu hastaların dosya üzerinden tanılarının patolojik olarak kesinleşmiş olan, prognostik belirteçlerin alt başlık kayıtlarının eksiksiz olduğu, laboratuvar bulgularının ve tedavi protokollerinin kayıtlı olan hastalar dahil edildi.

Aynı zamanda pediatrik dönemde (18 yaş altı) tanı almış olup erişkin dönemde erişkin hematoloji poliklinik takibine giren hastalar ve yukarıda tanımlanmış bilgilerden eksik verisi olduğu tespit edilmiş olan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosya üzerinden ve hastane bilgi kayıt sisteminden demografik özellikleri, aile anamnezleri, sigara-ilaç kullanıp kullanmadıkları, B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) varlığı, tanı anındaki laboratuvar değerleri (Glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, LDH, karaciğer fonksiyon testleri, fibrinojen, tiroid fonksiyon testleri, elektrolitler, ürik asit, hepatit markerları, viral markerlar, b2 mikroglobülin, hemoglobin, lökosit değerleri, sedimentasyon), uygulanan kemoterapi protokolleri, tedavi sonrasındaki yan etki ve tedavi etkinliği, takiplerinde nüks olup olmaması, nüks söz konusu ise nüks sonrası tedavi modaliteleri ve exitus sebepleri kaydedildi.

Hodgkin Lenfoma evrelemesi Ann Arbor Evrelemesi Costwold uyarlamasına göre yapıldı. Tanı anındaki ve nüks söz konusu ise her dönemdeki laboratuvar değerleri kaydedildi. Prognoz kestirimi için ileri evre HL da uluslararası prognostik indeks, erken evre için EORTC/Avrupa kriterleri kullanılarak hesaplama yapıldı. Bahsi geçen skorlamaların hesaplanması için hastaların yaş, cinsiyet, evre, albümin değeri, lökosit sayısı, hemoglobin, lenfosit sayısı, performans durumu, extranodal tutulum ve LDH tanı ya da nüks söz konusu ise nüks tarihine göre dosya üzerinden kayda alındı. Performans durumu skorlaması WHO / ECOG kriterlerine göre belirlendi.

WHO/ECOG Performans Durum Değerlendirmesi

0 Tam aktif, hastalık öncesi performans durumu ile aynı
1 Ağır iş yapacak güçte değil, ancak gündelik işlerini ofis ve ev işlerini yürütür düzeyde
2 Gündelik ihtiyaçlarını yürütebilir düzeyde ancak ev veya ofis işlerini yürütemez. Uyanık zamanının %50'sinden fazlasını yatak dışında geçiriyor.
3 Gündelik ihtiyaçlarının ancak sınırlı bir bölümünü yürütebiliyor. Uyanık zamanının %50'sinden fazlasını yatakta geçiriyor.
4 Yardımsız hiçbir iş yürütemiyor, tamamen yatak veya sandalyeye bağımlı

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama \pm standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar / materyaller arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Tek yönlü varyans analizi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact kare testi, Yates' kare testi ve Monte Carlo kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

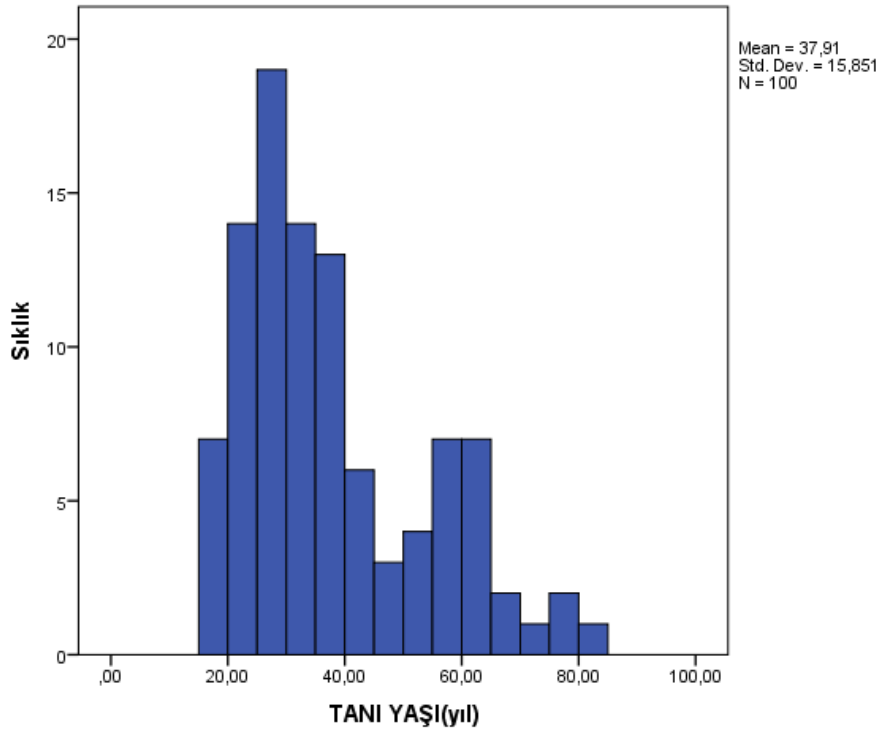
4. BULGULAR

4.1 Hastaların Özellikleri

Hematoloji polikliniğine kayıtlı olan hastaların verileri (labaratuvar, patolojik tanı raporu, tedavi kaydı, takip merkezi değişikliği) taranıp eksik verileri olanlar çıkarıldı; 100 hasta değerlendirilmeye alındı.

Hodgkin lenfomalı 35'i kadın (%35), 65'i erkek (%65) hasta tespit edildi. Bu çalışmadaki en genç hasta 17 yaşında, en yaşlı hasta ise 82 yaşında olup; tüm hastaların yaş ortalaması $33 \pm 15,6$ olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen HL'li hastaların yaşlarına göre sayısal dağılımına bakıldığında hastalık yaşlarının 3. ve 6. dekatlarda yoğunlaştığı ve *bimodal* dağılım özelliği gösterdiği görülmektedir. Genel yaş dağılımı aşağıda şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1: Hastaların Genel Yaş Dağılımı

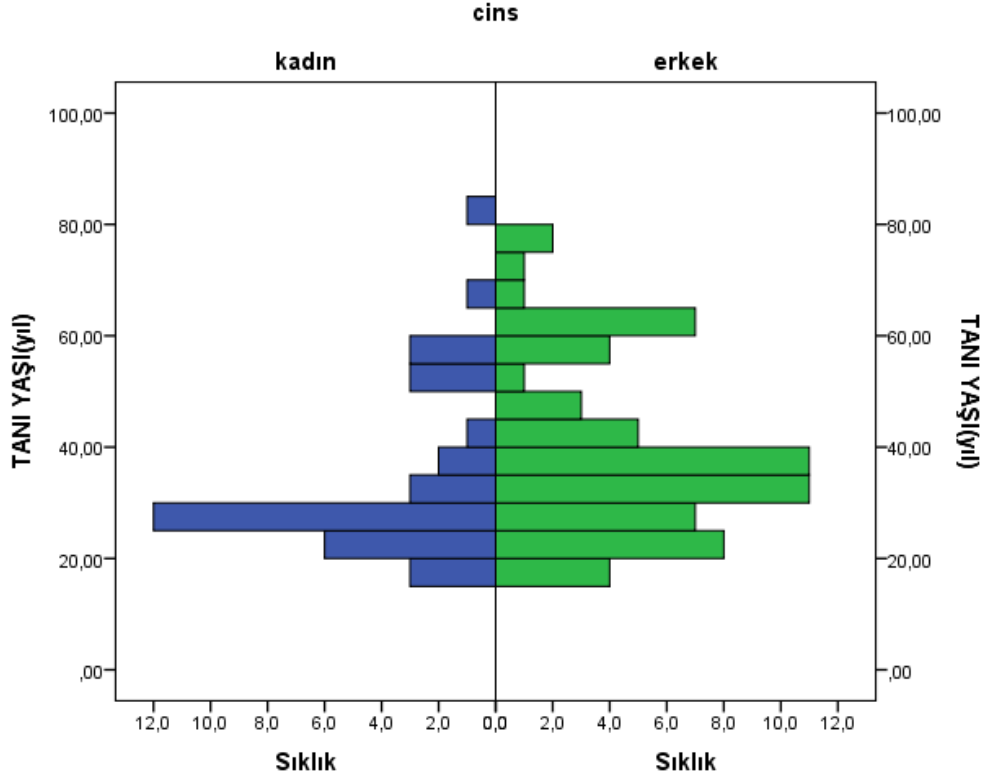


Hastaların Özellikleri

	<i>n</i>	%
Cinsiyet		
Kadın	35	35
Erkek	65	65
Yaş (Ortalama \pm ss)	33 \pm 15,6	
Kadın	28,9 \pm 15,2	
Erkek	35,9 \pm 16,0	
Evre		
Evre I	2	2
Evre II	50	50
Evre III	15	15
Evre IV	33	33
Ekstranodal Hastalık	24	24
Akciğer	6	6
Kemik	4	4
Plevra/parotis	2	2
Dalak Tutulumu	21	21
Kemik iliği Tutulumu	12	12
Karaciğer Tutulumu	11	11
Bulky Hastalık	1	1
B Semptomu varlığı	48	48
Ateş	25	25
Gece terlemesi	35	35
Kilo kaybı	36	36
Histoloji		
Noduler Sklerozan	47	47
Miks Seluler	31	31
Lenfosit Zengin	1	1
Lenfosit Fakir	3	3
Nodüler lenfosit predominant	6	6
Tiplendirilemeyen	12	12
Erken evre EORT	55	55
İyi prognoz	27	27
Kötü prognoz	28	28
IPS Skoru		
0-1 faktör	3	6,8
2-4 faktör	24	54,5
5 ve üzeri	17	28,7
ECOG Performan skoru		
0	84	84
1	8	8
2	7	7
3	1	1

Erkek hastaların tanı anındaki yaşları $35,9 \pm 16,0$ iken; kadın hastaların tanı anındaki yaşları $28,9 \pm 15,2$ tespit edildi. Cinsiyete göre yaş dağılımı şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2: Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı



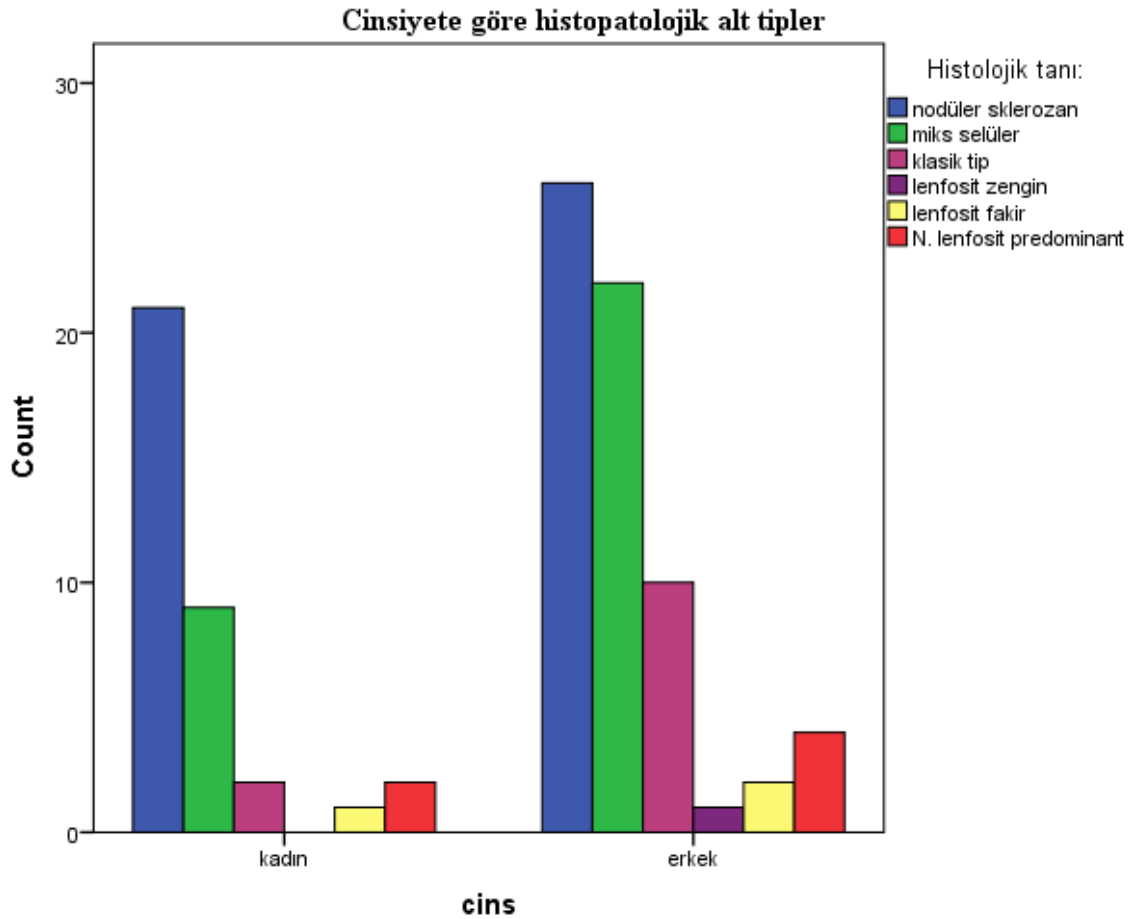
Hastaların performans skoru dikkate alındığında; ECOG 0: 84 hastada (%83), ECOG 1 ise 8 hastada (% 8), ECOG 2 7 hastada (%7), ECOG 3 1 hastada (%1) gözlemlendi.

Sigara içen 6 hasta (% 6) olmasına karşın; 44 hasta (% 44) sigara içmemektedir. 45 hasta (% 45) için ise sigara ya da diğer alışkanlıklar açısından kayıt tutulmadığı tespit edildi.

4.2.Hastaların Histolojik alt tipleri

Hastaların histopatolojik dağılımları; 47 hastanın Nodüler Sklerozan (% 47) , 31 hastanın Mikst Hücreli (% 31), 6 hastanın Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (% 6), 3 hastanın lenfositten fakir (%3), 1 hastanın lenfositten zengin tip (%1) olduğu, 2 hasta için ise alt tiplene yapılamadığı ve klasik tip olarak kaydedildiği tespit edildi. Kadınlarda en sık görülen alt tip 21 hasta (% 60) ile nodüler sklerozan HL iken; erkeklerde en sık görülen tip ise 26 hasta (%40) ile yine nodüler sklerozan HL olmuştur.

Şekil 3:Cinsiyete Göre Histopatolojik Alt Tipler



4.3. Hastaların Hastalık Evreleri

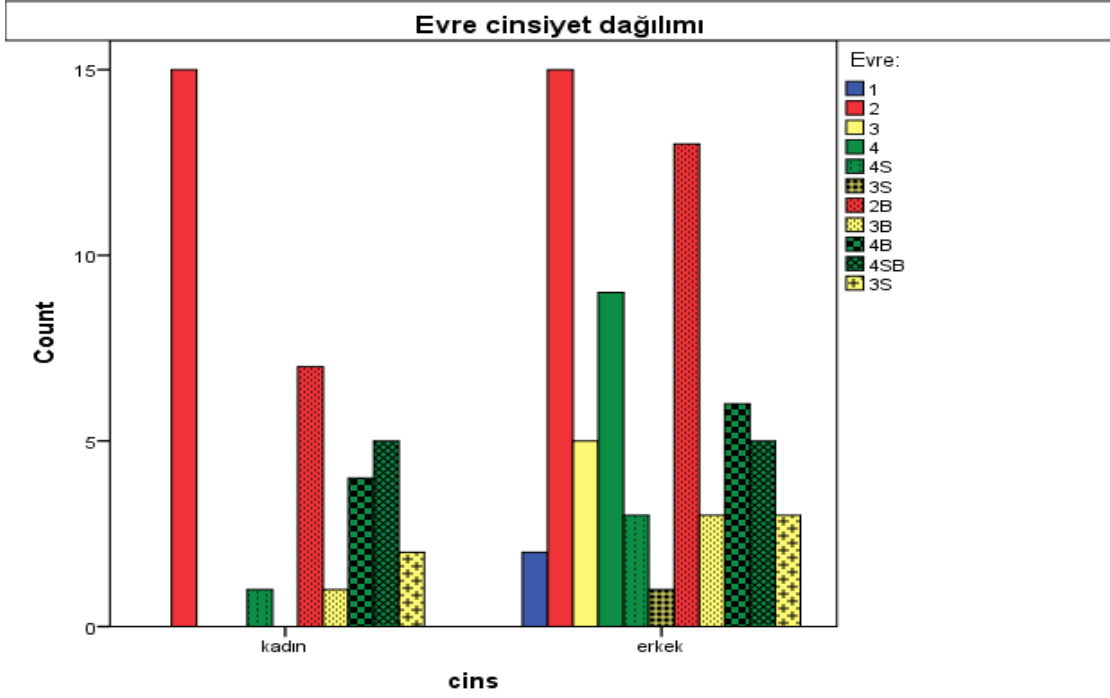
Hodgkin lenfomalı hastaların tanı anındaki Ann Arbor evreleme sistemine göre dağılımı şu şekildeydi; Evre I : 2(% 2), Evre II : 50 (% 50), Evre III : 15 (% 15), Evre IV : 33(% 33). Hastaların evrelere göre cinsiyet dağılımı aşağıda şekil 4'te izlenmektedir.

Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

<i>EVRE</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>1</i>	2	2,0
<i>2</i>	30	30,0
<i>2B</i>	20	20,0
<i>3</i>	5	5,0
<i>3SB</i>	4	4,0
<i>3S</i>	6	6,0
<i>4</i>	9	9,0
<i>4S</i>	4	4,0
<i>4B</i>	10	10,0
<i>4SB</i>	10	10,0

Bulky kitle 1 hastada (% 1), dalak tutulumu 21 hastada (% 21), karaciğer tutulumu 11 hastada (% 11), extralenfatik organ tutulumu 24 hastada (%24), kemik iliği tutulumu 12 hastada (% 12) tespit edildi. Kemik iliği tutulumu açısından 1 hastanın (% 1) örnekleme başarısızlıkla sonuçlanmışken, 3 hastanın (% 3) kemik iliği tutulum varlığı ile ilgili dosyada not tespit edilmedi.

Şekil 4: Hastaların Evrelere Göre Cinsiyet Dağılımı



Anamnezde 48 hastada (% 48) B semptomları varlığı tespit edildi, 18(%18) hastada ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi aynı anda bulunurken, 10 hastada (% 10) ise B semptom varlığı ile ilgili kayıt tespit edilmedi. Alt gruplamalara bakıldığında; ateş 25 hastada (%25), gece terlemesi 35 hastada (%35), kilo kaybı 36 hastada (%36) pozitif olarak tespit edildi. B semptomu varlığı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi(p: 0,713)

Lenf nodu tutulum dağılımına bakıldığında boyun tutulumu 76 hastada izlendi. Boyun lenfatik nodlarında ise 36 hasta (%47) ile en sık servikal nod tutulumu tespit edildi. Mediastinal bölgede nodal tutulum 56 hastada (% 56), mediastinal bölge dışında nodal tutulum 51 hastada (% 51), nodal tutulum ile birlikte ektranodal tutulum varlığı 24 hastada (% 24) görüldü. Ekstralenfatik organ tutulumu değerlendirildiğinde 6 hasta (% 25) ile akciğer tutulumu en sık tutulum olarak tespit edildi.

4.4. Hastaların labaratuvar değerleri

Hastaların Labaratuvar Değerleri

Üre	24±8,4
Kreatinin	0,7±0,13
AST	17±
ALT	18±
LDH	203±117
Albümin	4,1±0,9
Ürik asit	5,5±1,6
B ₂ mikroglobülin	2,2±1,5
WBC	7,8±4,4
LYM	1,6±0,9
HGB	12,4±2,1
PLT	298.000±141000
Sedimentasyon	30,5±30,2

AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, LDH:laktat dehidrogenaz, albümin g/dl, WBC:beyaz küre/mm³, LYM:lenfosit/mm³, HGB:hemoglobin g/dl, PLT:trombosit, sedimentasyon mm/saat

4.5. Hastaların prognostik belirteçleri

56 erken evre HL hasta EORT kriterlerine göre değerlendirildiğinde; 27 hastanın (% 49) iyi prognostik grupta; 28 hastanın (% 51) ise kötü prognostik grupta olduğu tespit edildi. Cinsiyet ayrımı yapıldığında kadınların 17 si(% 68) kötü prognostik grupta iken, erkeklerin 11 i(% 36,6) kötü prognostik grupta tespit edildi.(p=0,003)

44 ileri evre hastanın skorları aşağıda gösterilmiştir. Cinsiyete göre 3 altı skora sahip hastalar ile 3 ve üzeri skora sahip olan hastalar değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edilmemiştir. İleri evre 10 kadın hastanın 7 si (%70) 3 ve üzeri skora sahipken; 34 erkek hastanın 24 ü(%70.5) 3 ve üzeri skora sahiptir. (p=0,4)

44 ileri evre hastanın İPS e göre skorları

0-1 faktör	3	%6.8
2-4 faktör	24	%54,5
5 ve üzeri	17	%28,7

4.6. Hastaların tedavi protokolleri

4.6.1 Tedavi rejimleri ve yanıtları

1 hasta (% 1) 2 kür ABVD, 4 hasta (%4) 3 kür ABVD, 9 hasta (%9) 4 kür ABVD, 83 hasta (%83) 6 kür ABVD, 2 hasta(%2) 2 kür ABVD ve 2 kür CMOPP,1 hasta (%1) ise 3 kür CMOPP almıştır. 44 hasta (%44) ise birinci basamakta radyoterapi tedavisi almıştır. Tedavi sonrası 76 (% 76) hasta komplet remisyon(tam cevap), 6 hasta (%6) kısmı yanıt, 12(%12) hasta ise primer refrakter olarak değerlendirilmiştir. Birinci basamak kemoterapi sonrası 3 hasta(%3) exitus ile sonlanım göstermiştir.

Birinci Basamak Tedavi Sonrası Yan Etki Profili

		<i>N</i>	<i>%</i>
HEMATOLOJİK	Nötropeni	30	30
	Trombositopeni	3	3
	Anemi	2	2
GİS	Bulantı	10	10
	İshal	2	2
	Karaciğer yetmezliği	2	2
NÖROLOJİK	Nöropati	13	13
DERMATOLOJİK	Kaşınıtı döküntü	13	13
ENFEKSİYON	enfeksiyon	9	9
SOLUNUM	İnterstisyel akciğer hastalığı	4	4
VASKÜLER	Vasküler tromboz	1	1
	AVN	1	1
ENDOKRİNOLOJİK	endokrinopati	2	2
ÜROLOJİK	hematüri	1	1

Hastaların ortanca takip süresi 36,5 ay idi. Birinci basamak tedavi sonrası 24 hastada (% 24) relaps izlenmiştir. Relaps izlenen hastaların % 12'si (3) erke; % 88'i (21) geç relapstır. Relaps izlenen hastalar arasında cinsiyet, histolojik alt tipler açısından anlamlı fark tespit edilmemişken, ileri evre(Evre III-IV) hastalarda relaps oranı anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur.(p=0,013) Relaps izlenen hastaların histolojik alt tipleri, evreleri ve cinsiyete göre dağılımı aşağıdaki tablodaki gibidir.

Relaps İzlenen Hastaların Histolojik Alt Tipleri, Evreleri Ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Relaps	Var (n=24)	p
CİNSİYET		
Kadın	7	
Erkek	17	0,2
EVRE		
Erken evre(I-II)	10	
İleri evre(III-IV)	14	0,013
HİSTOLOJİ		
Nodüler sklerozan	10	
Miks hücreli	8	
Tiplendirilemeyen	4	
Lenfositten zengin	0	
Lenfositten fakir	0	
Nodüler lenf.predominant	2	>0,05

Relaps sonrası 25 hastaya ilk kurtarıcı tedavi için verilen rejimler: 2 hasta (% 8) 3 kür ABVD, 17 hasta (%68) 2 kür ESHAP, 2 hasta (% 8) 2 kür ICE, 2 hasta (%8) 6 kür ABVD, 1 hasta(%4) 3 kür CMOPP ve 1 hasta (%4) ise ESHAP+ RT(mide lokalizasyonuna) almıştır. İlk kurtarıcı tedavi sonrası 14 hasta(% 56) remisyona girmiş ve OKİT e yönlendirilmiş, 11 hasta (% 44) ise refrakter tespit edilmiştir.

11 refrakter kabul edilmiş olan hastaların 1'ine 2 kür İCE, 2 hastaya 2 kür ESHAP, 3 hastaya 2 kür gemzar-cisplatin, 1 hastaya 1 kür İGEV, 1 hastaya 2 kür İGEV, 1 hastaya ise 4 kür brentüximab verilmiş. Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde 6 hasta remisyona girmiş, 2 hastada progresyon izlenmiş,3 hasta ise exitus olmuştur.

Kurtarıcı tedaviler sonrasında OKİT e yönlendirilmiş olan 18 hastanın 6'sı (% 30) remisyonda iken; 9 hasta(%50) ise nüks etmiştir. 3 hasta araştırma tarihleri içerisinde OKİT e yönlendirilmiş olup tedavi yanıtları henüz kaydedilmemiştir.

OKİT sonrasında nüks tespit edilmiş 9 hastanın biri takiplerde ex olmuştur. 4 hastaya (%50) 2 kür İGEV, 2 hastaya (%25) 4 kür brentuximab, 1 (% 12,5) hastaya 1 kür İGEV, 1 hastaya(% 12,5) 2 kür İCE tedavisi verilmiş. Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde 7 hasta remisyona girmiş ve allojenik kemik iliği nakli için yönlendirilmiş.

Allojenik kemik iliği nakli yapılabilmemiş olan 6 hastanın nakil sonrası izleminde; 4 hasta remisyonda takip edilirken, 1 hasta nüks etmiş, 1 hasta ise exitus olmuştur. Nüks olan hastaya Kasım 2013 te donör lenfosit infüzyonu uygulanmış takiplerinde sepsis sebebiyle exitus olmuştur.

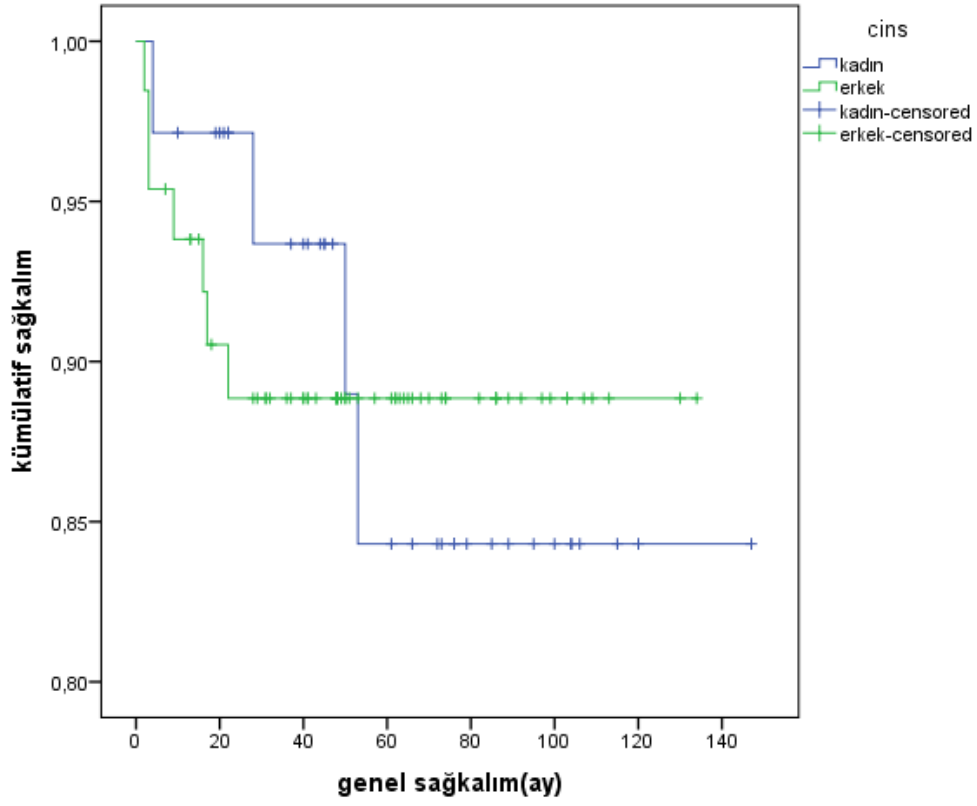
4.6.2 Sağkalım Oranları

Hastalar tedavi sonrası sağ kalım oranları açısından değerlendirildiğinde; çalışmaya alınan tüm hastaların (n=100) genel sağ kalım oranı % 91, relapsız sağ kalım oranı ise %98 olarak saptandı.

Genel Sağkalım Oranlarını Etkileyen Faktörler

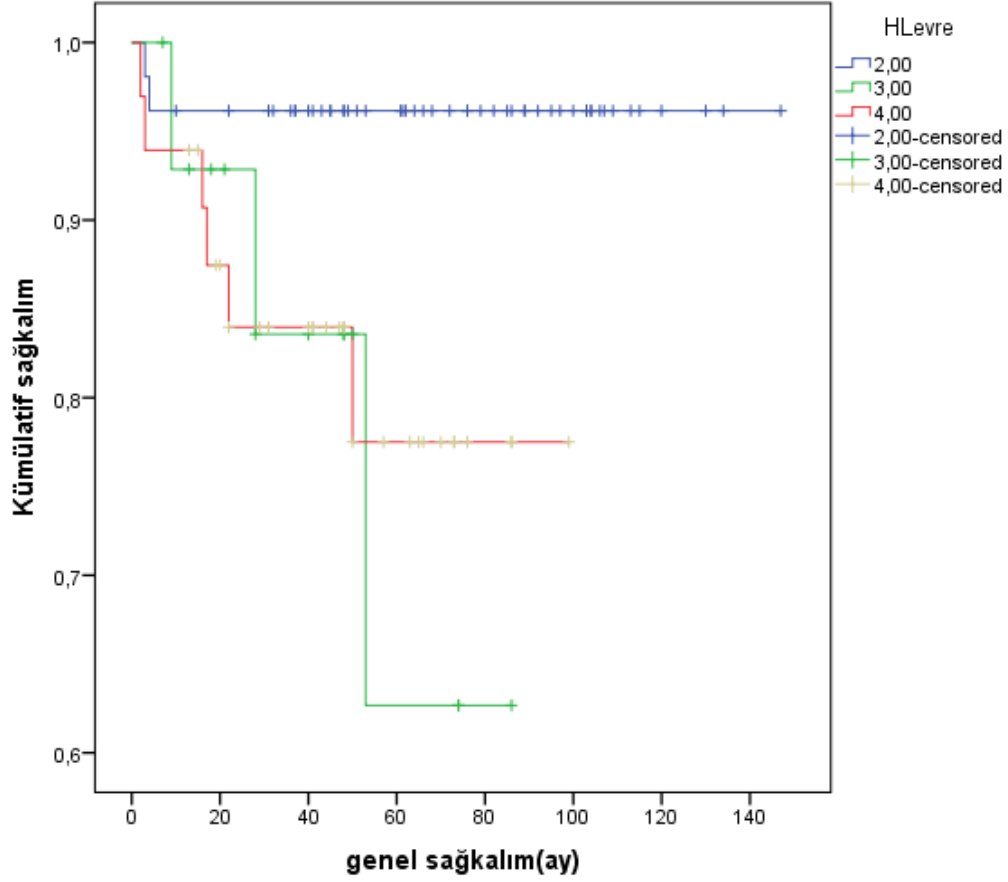
		<i>Genel sağkalım %</i>	<i>p</i>
Cinsiyet	K/E	97/89	0,983
Evre	erken/ileri	96/84	0,015
Dalak tutulumu	var/yok	90/98	0,048
Organ tutulumu	var/yok	95/98	0,08
Histolojik alt tipler		-	>0,05
B semptomu	var/yok	97/98	0,032
İps skor	1-2/>3	99/96	>0,05
LDH	<250/≥250	98/96	0,5
albümin	<3,5/≥3,5	98/90	0,05

Şekil 5: Cinsiyete Göre Genel Sağkalım Grafiği



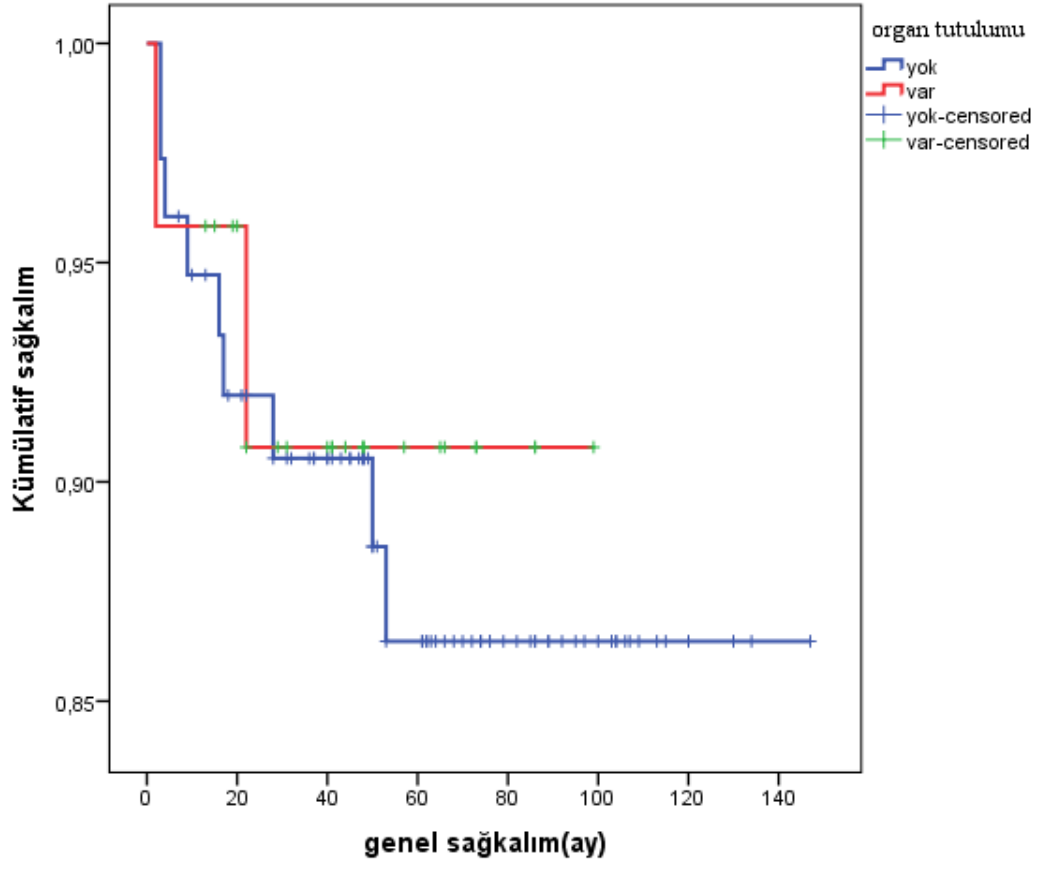
Genel sağ kalım oranı kadınlarda %97 iken; erkeklerde %89 tespit edilmiştir; mevcut fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(p=0,983)

Şekil 6: Evrelere Göre Genel Sağkalım Grafiği



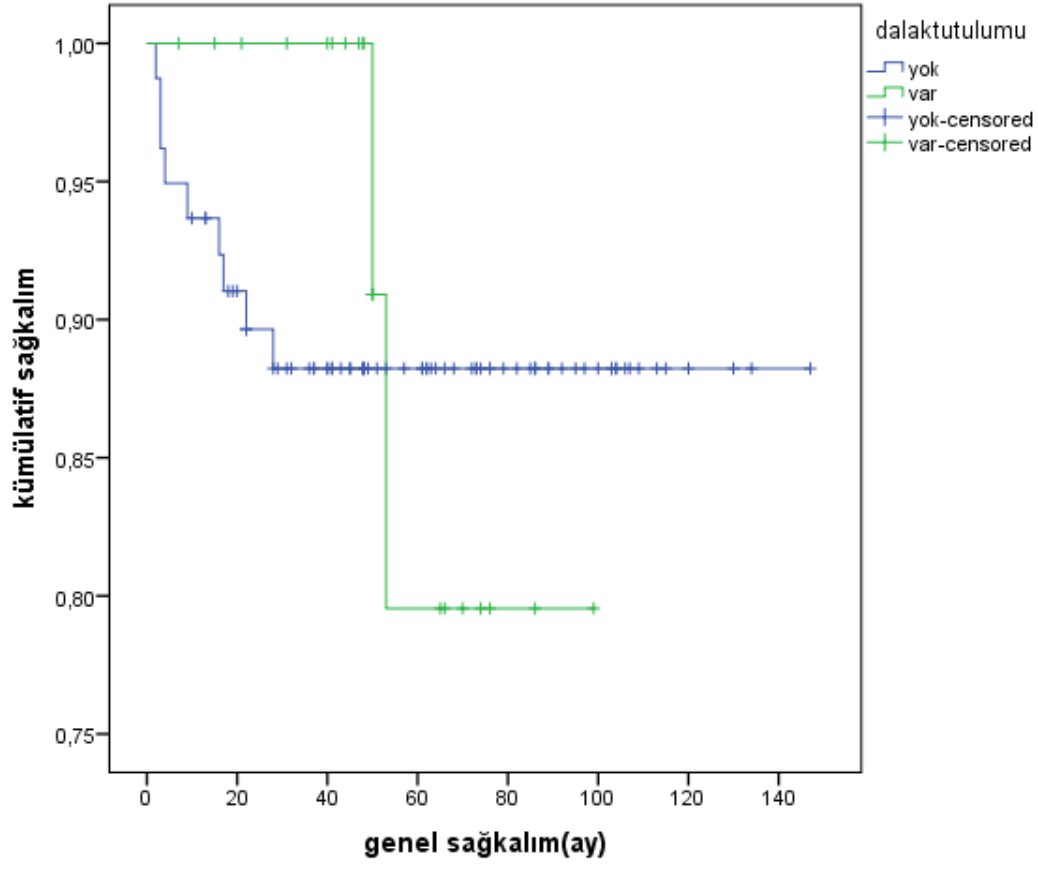
Evre I - II HL'de % 96 iken; evre IV HL'li hastalarda % 84 olarak saptandı. Erken evre HL hastaların sağkalım oranı ileri evre HL hastalarına göre daha yüksek tespit edilmiştir.($p=0,015$) Evre III ve evre IV hastaların arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.($p=0,7$)

Şekil 7: Organ Tutulumuna Göre Genel Sağkalım Grafiği



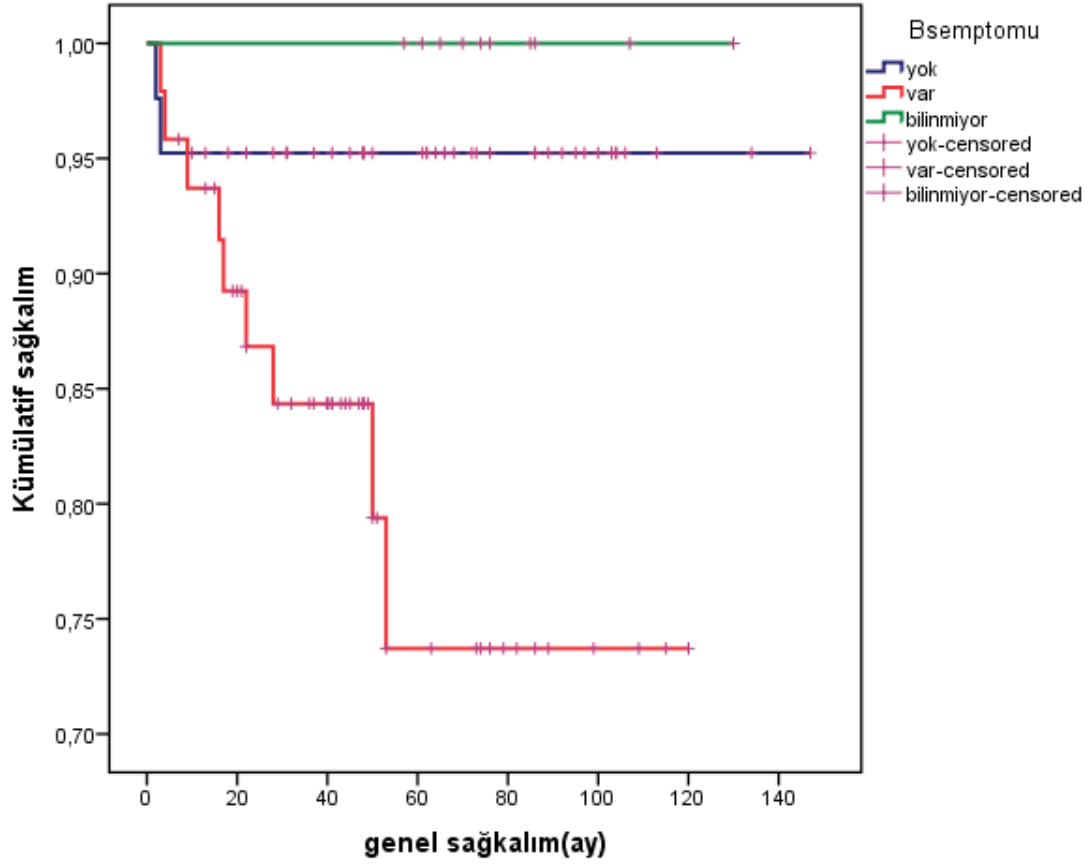
Organ tutulumu varlığında genel sağkalım %95 iken, tutulum olmadığında %98 tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(p=0,08)

Şekil 8: Dalak Tutulumuna Göre Genel Sağkalım Grafiği



Dalak tutulumu varlığında genel sağ kalım %90 iken tutulum olmadığında sağkalım %98 tespit edilmiştir.(p=0,048)

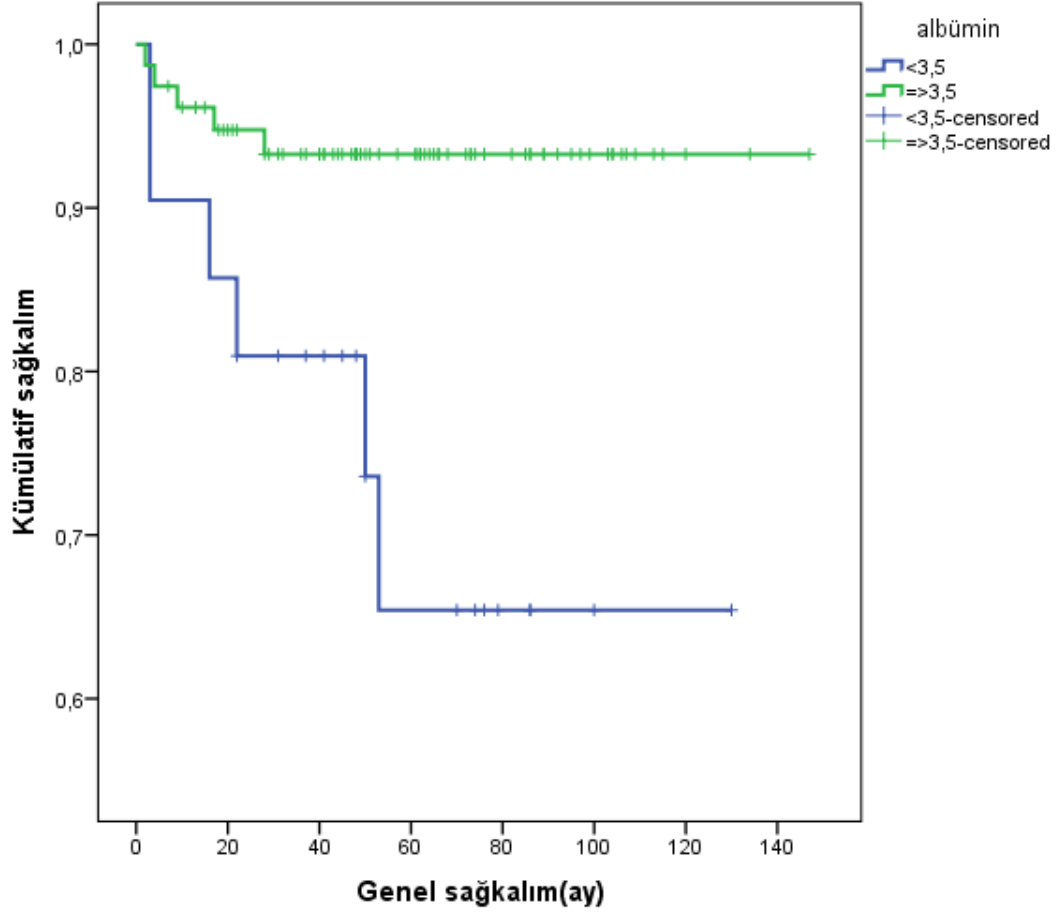
Şekil 9: B Semptomu Varlığına Göre Genel Sağkalım Grafiği



B semptom varlığı istatistiksel olarak genel sağkalımda anlamlı fark oluşturmuştur.(p=0,032)

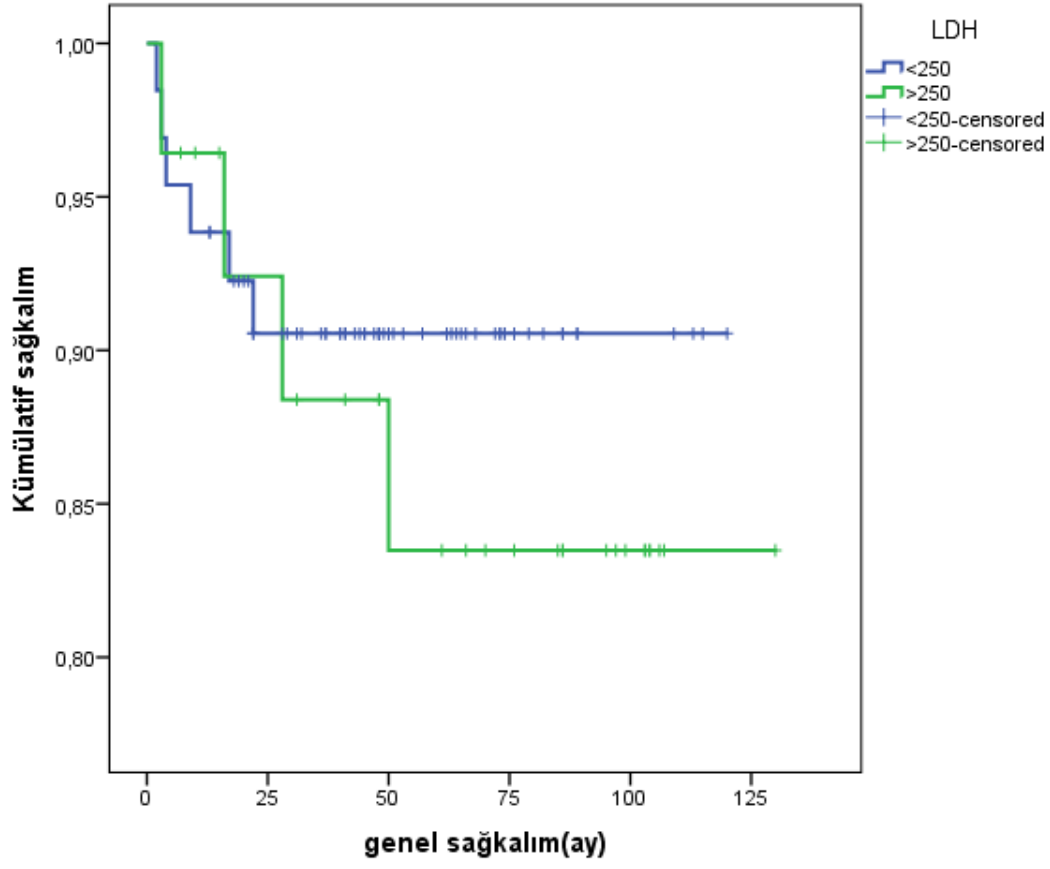
Histolojik alt tiplerin genel sağkalıma istatistiksel anlamlı etkisi tespit edilmedi.(p>0,05)

Şekil 10: Albümin Değerlerine Göre Genel Sağkalım Grafiği



Albümin değeri 3,5 g/dl altında olan grupta genel sağ kalım %90 iken, 3,5g/dl üzerinde olan grupta ise %98 tespit edilmiştir. (p=0,05)

Şekil 11: LDH değerlerine Göre Genel Sağkalım Grafiği

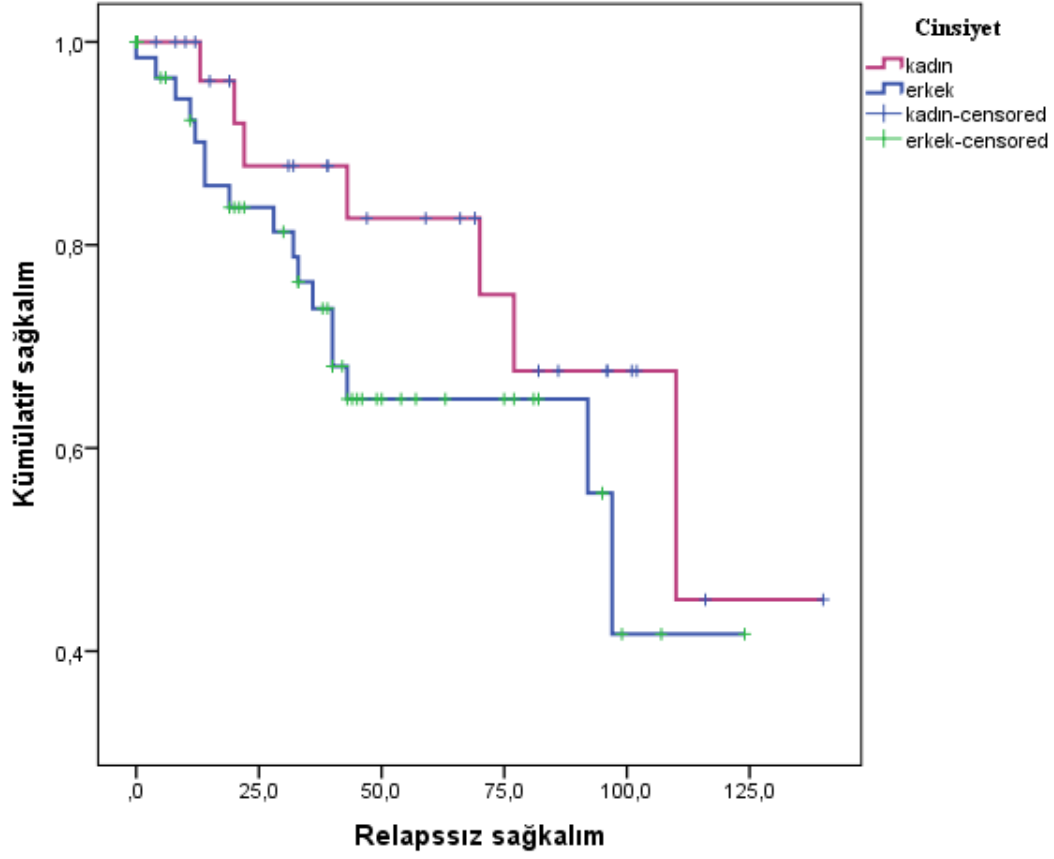


LDH değerleri 250 U/L altında olan grupta genel sağkalım oranı % 98 iken 250 U/L olan grupta ise %96 tespit edilmiştir. (p=0,5)

Relapssız Sağkalım Oranlarını Etkileyen Faktörler

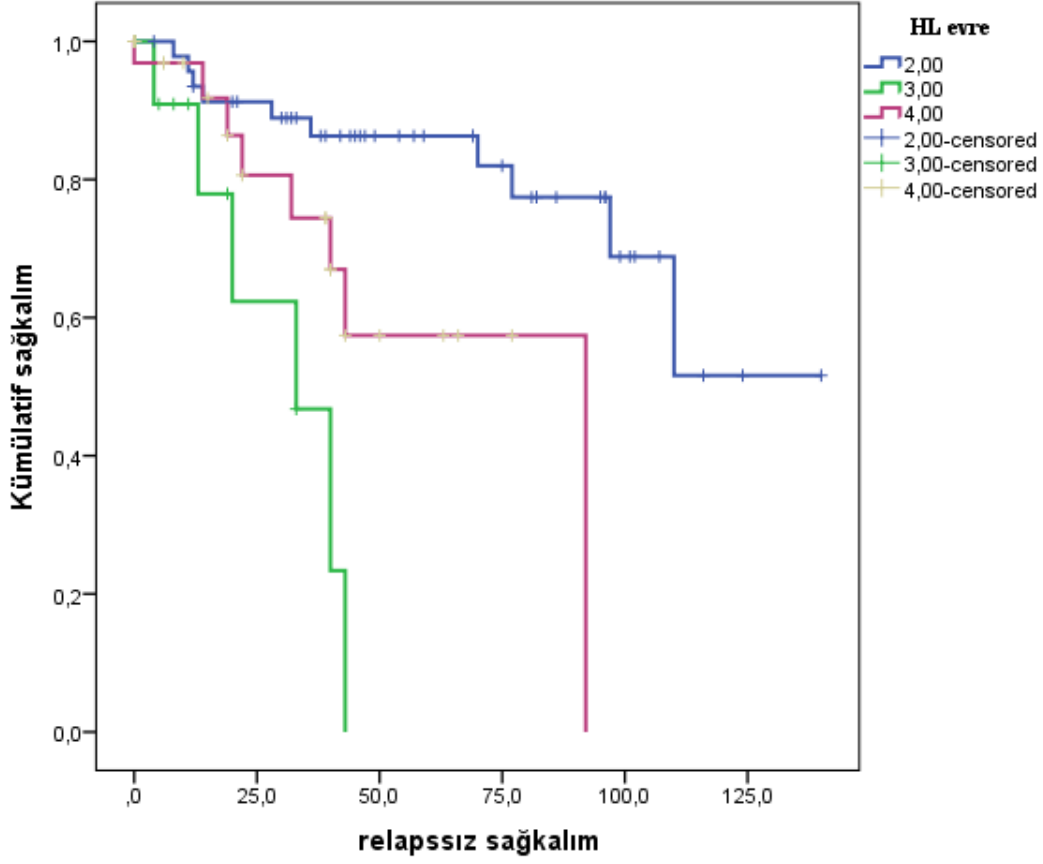
		Relapssız sağkalım %	p
Cinsiyet	K/E	97/89	0,983
Evre	erken/ileri	96/84	0,015
Dalak tutulumu	var/yok	92/98	0,042
Organ tutulumu	var/yok	92/98	0,1
Histolojik alt tipler		-	>0,05
B semptomu	var/yok	87/95	0,029
İps skor	1-2/>3	-	>0,05
Albümin	<3,5/≥3,5	92/98	0,9
LDH	<250/≥250	98/94	0,3

Şekil 12: Cinsiyete Göre Relapssız Sağkalım Grafiği



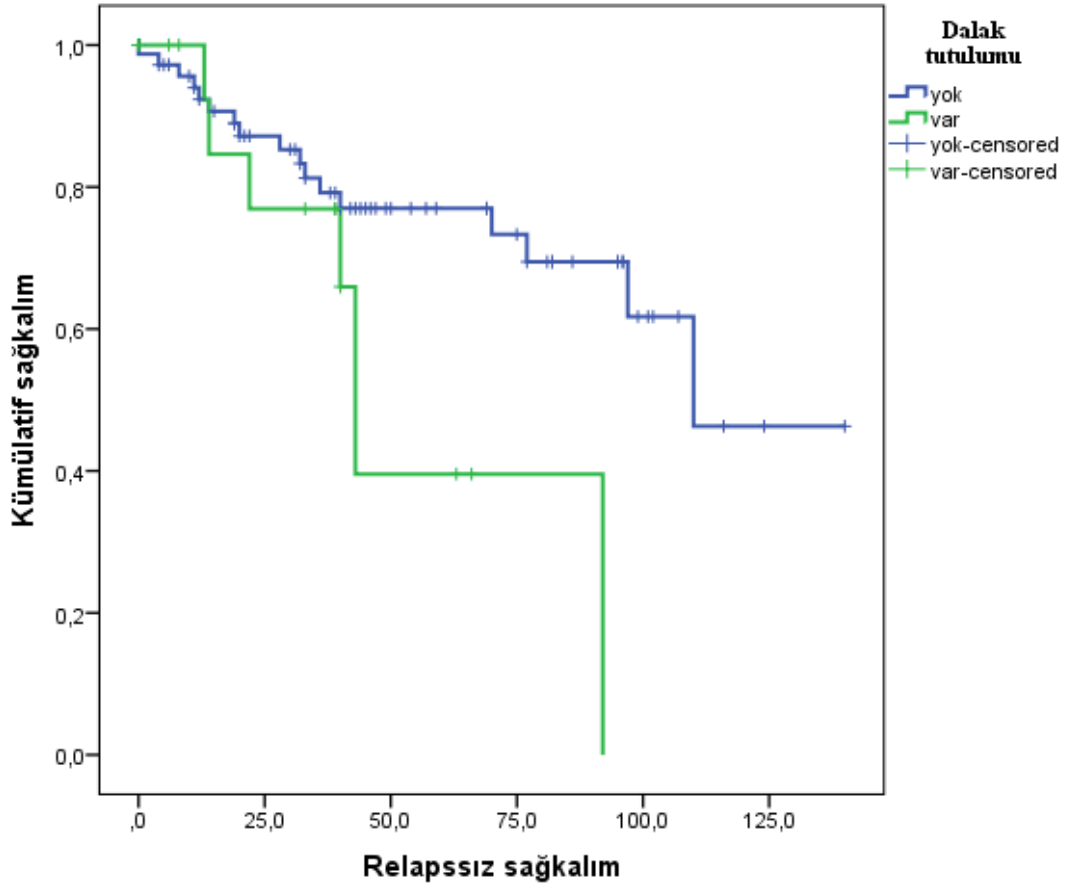
Relapssız sağkalım oranları kadınlarda %97 iken; erkeklerde %89 tespit edilmiştir. Tespit edilen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.(p=0,98)

Şekil 13: Evrelere Göre Relpassız Sağkalım Grafiği



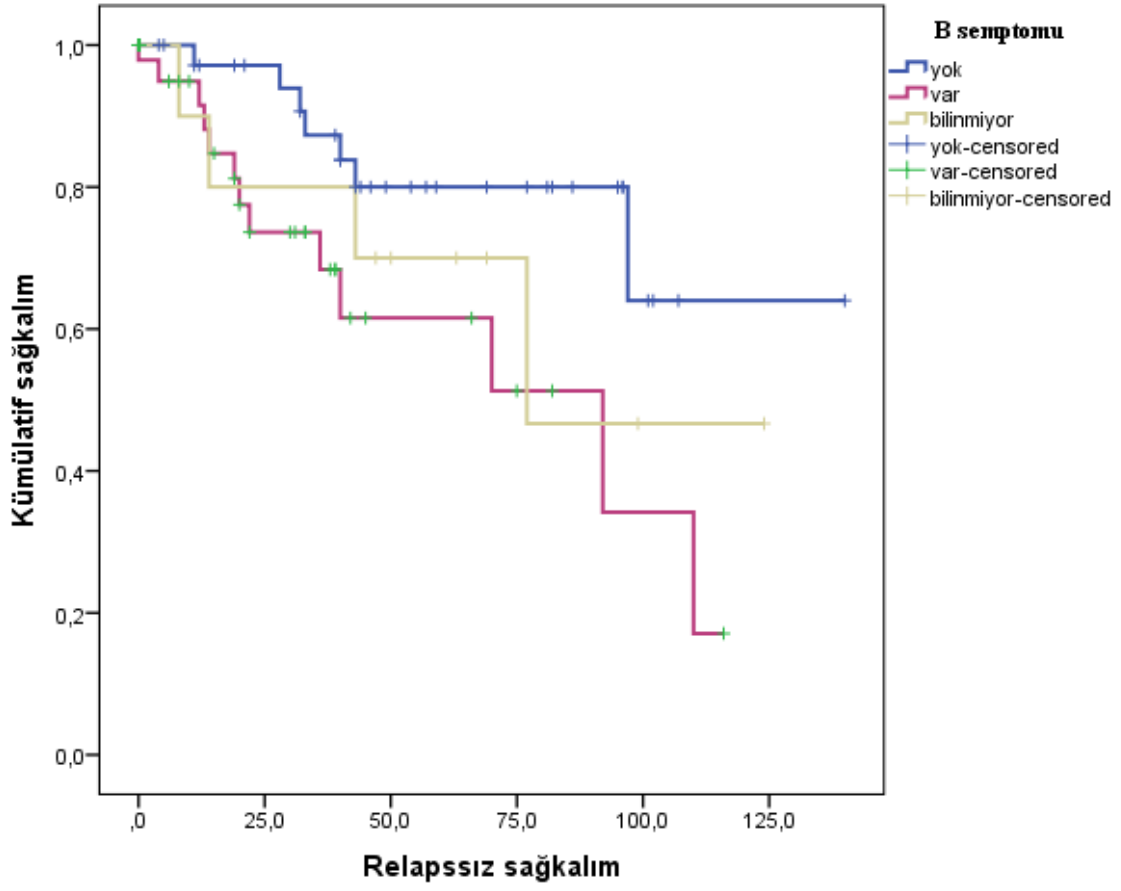
Relapssız sağ kalım oranları evre II HL’de %96, evre III HL’de%93, evre IV HL’li hastalarda ise %84 olarak bulundu. Evre II HL hastalarının relapssız sağkalım yüzdesi açısından evre III ve IV HL hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu.(sırasıyla $p=0,015$ $p=0,020$) Evre III ve evre IV hastalar arasında ise anlamlı fark tespit edilmedi($p=0,7$) Relapssız sağkalımda evre ilerledikçe sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttur.

Şekil 14: Dalak Tutulumuna Göre Relapssız Sağkalım Grafiği



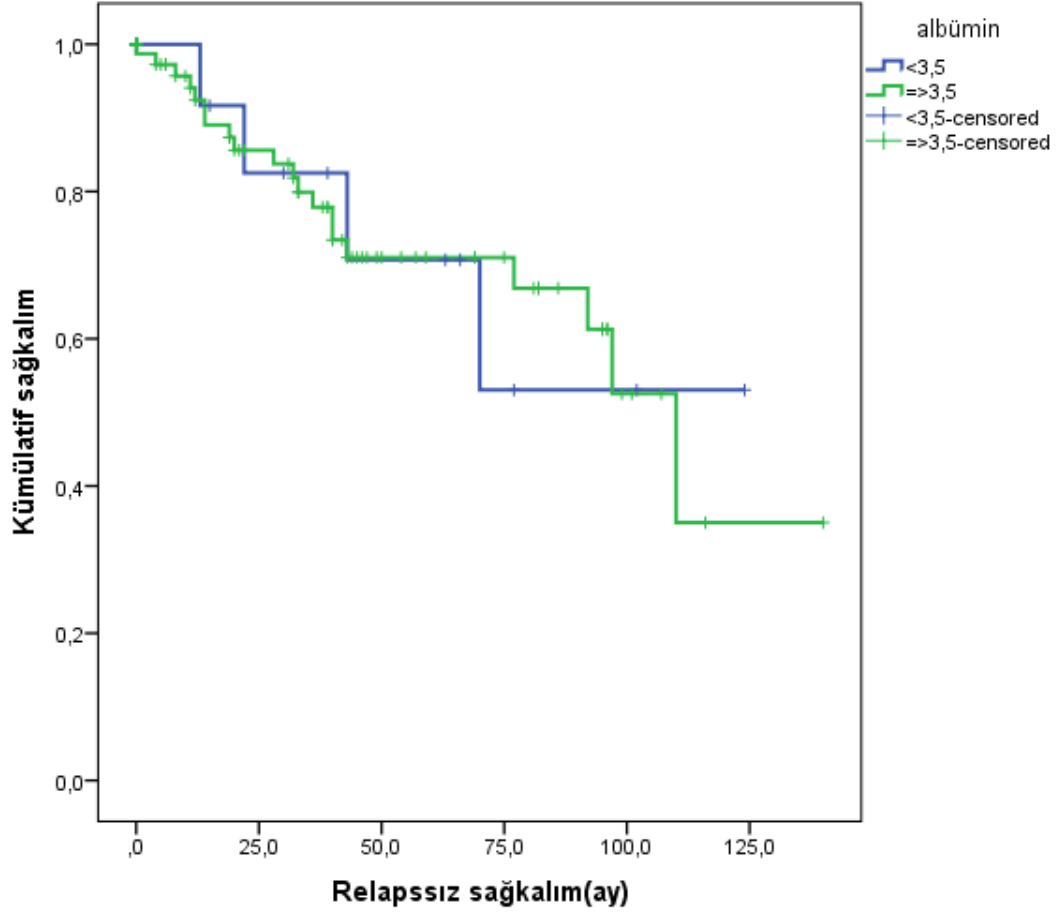
Dalak tutulumu varlığında relapssız sağkalım % 92 iken tutulum yok ise %98 tespit edilmiştir. Dalak tutulumu relapssız sağkalımda anlamlı azalmaya sebep olmuştur. (p=0,042)

Şekil 15: B Semptomuna Göre Relapssız Sağkalım Grafiği



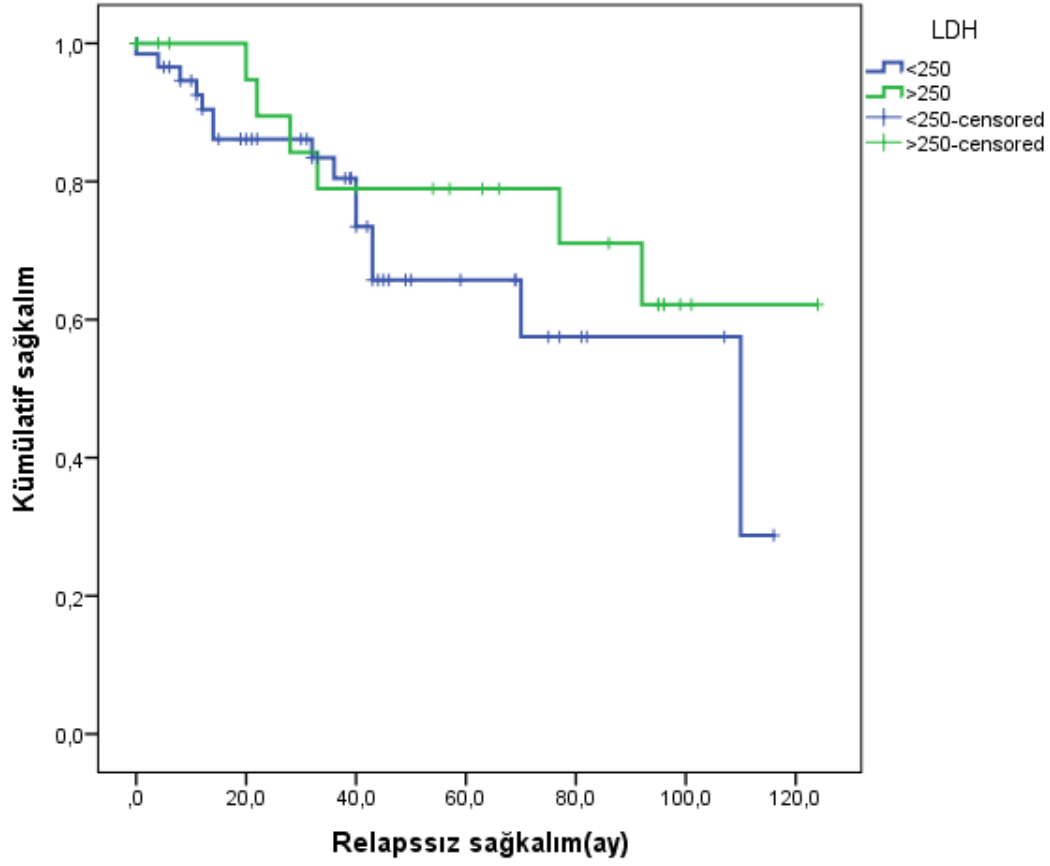
B semptom varlığı anlamlı derecede relapssız sağkalımda azalmaya sebep olmuştur.
(p=0,029)

Şekil 16: Albümin Değerlerine Göre Relapssız Sağkalım



Albümin değeri 3,5g/dl altında olan grupta relapssız sağkalım %92 iken; 3,5 g/dl üzerinde olan grupta ise %35 tespit edilmiştir. (p=0,9)

Şekil 17: LDH Değerlerine Göre Relapsız Sağkalım Grafiği



LDH değerleri 250 U/L altında olan grupta genel sağkalım oranı % 98 iken; 250 U/L olan grupta ise %94 tespit edilmiştir. (p=0,3)

5. TARTIŞMA

Mevcut çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve tedavisi yürütülen Hodgkin Lenfoma olgularının klinik, patolojik ve prognostik özelliklerini, tedavi modalitelerini, yan etki profilini ve yanıtlarını ortaya koymaktadır.

Ülkemizde HL, tüm kanser vakalarının yaklaşık %1'inden sorumludur. Bu çalışmada hematoloji polikliniğinde takip edilmiş ve yöntem bölümünde belirtilmiş eksikleri olmayan tüm Hodgkin lenfomalı hastalar değerlendirilmiştir.

HL sıklığının cinsiyetten bağımsız olarak tüm hasta grubunda ikinci dekatta arttığı görülmektedir. Çalışmamızdaki HL olgularının cinsiyete göre benzer yaş dağılım eğrisi gösterdiği izlenmiştir. Erkek hastalarda 20'li yaşlarda görülen ilk tepe eğrisi ile birlikte 60'lı yaşlarda ikinci bir tepe eğrisi oluşturmaktadır. Bu dağılım gelişmekte olan ülkelerde görülen bimodal yaş dağılımına benzemektedir. Yaşla ilgili bir diğer dikkat çekici nokta, kadın olgularda hastalık görülme yaşının erkeklere oranla anlamlı derecede daha düşük yaşta olmasıdır. (K: $28,9 \pm 15,2$ E: $35,9 \pm 16,0$)

HL olguların %90'ında periferik lenf nodlarında büyüme ile ortaya çıkar. Lenfadenopati (LAP) ağrısız ve lastik kıvamındadır. Diffüz büyüme supraklavikular, infraklavikular veya ön göğüs duvarında daha belirgindir.¹³⁶ Hastalarımızda da benzer oranda görüldüğü gibi, ortalama olguların %36 sında servikal LAP vardır.

HL olgularının yarısından fazlasını gelişmiş ülkelerde NSHL histolojik alt tipi oluşturmaktayken; miks hücreli HL alt tipi gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde daha sık izlenmektedir.³⁵⁻³⁷ Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarda Miks Hücreli tip daha sık gözlenmiştir. Samsun'da yapılmış olan bir çalışmada Miks Hücreli HL sıklığı %47,8 iken; NSHL sıklığı ise %41,3 olarak tespit edilmiştir.¹³⁷ Bizim çalışmamızda en sık gözlenen alt tip 47 hasta ile Nodüler Sklerozan (% 47) tip olmuştur. Sıralamada 31 hasta ile Miks Hücreli (% 31), 6 hasta ile Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (% 6), 3 hasta ile lenfositten fakir (%3), 1 hasta ile lenfositten zengin tip (%1) bulunmaktadır. 12 hasta için ise alt tiplene yapılamamıştı. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda LFHL, LZHL ve NLPHL olgularının diğer histolojik tiplere nazaran daha az sıklıkta görüldüğü saptanmıştır.

Kadınlarda en sık görülen alt tip 21 hasta (% 60) ile nodüler sklerozan HL iken; erkeklerde en sık görülen tip ise 26 hasta (%40) ile yine nodüler sklerozan HL olmuştur. Dokuz Eylül Üniversitesi hematoloji bilim dalında yapılan çalışmada erkek hastalarda NSHL histolojik alt tipi (%74,4) birinci sırada yer alırken kadın hastalarda NSHL ve MSHL benzer oranda (sırasıyla %49 ve %45,1) görülmüştür.¹³⁴

Hodgkin lenfomalı hastaların %25-40'ında B semptomları saptanır.⁴¹ Bizim çalışmamızda % 48 B semptom pozitifliği tespit edildi ; fakat %10 hastanın ise dosyasında B semptom varlığı ile ilgili kayda ulaşamadı. Aradaki fark kayıt eksikliğinden, anamnezle edinilmiş bilgilerin hasta bazında unutulmuş ya da sübjektif olabileceğinden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Bulky hastalık, hastalığın evresi ile özellikle tutulan alanın hacmi ile ve tutulan alan sayısı ile ilişkilidir. Bulunması kötü prognostik faktördür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bulky hastalık varlığı oranı %27,8 tespit edilmişken; bizim çalışmamızda %1 olarak izlenmiştir.¹³⁴

Çalışmamızda % 24(24 hasta) ekstralatenfatik organ tutulumu tespit edildi. Organ tutulumlarına bakıldığında ise birinci sırada akciğer tutulumu(%6) gelirken; ikinci sıklıkta kemik tutulumu(%4), üçüncü sıklıkta ise parotis ve plevra(%2) tutulumu bulunmaktadır. Mesut Şeker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %5.5 akciğer tutulumu, %4,8 kemik tutulumu tespit edilmiş.¹³⁸

Evre II : 50 (% 50) hasta ile çalışmamızda en sık tespit edilen evre olarak genel literatürle uyumlu tespit edilmiştir. Samsun'da yapılmış olan çalışmada % 50 sıklıkla evre III hastalar mevcutken Türkiye de yapılmış olan diğer çalışmalarda evre II hastalık daha sık olarak tespit edilmiştir.¹³⁷

1980'li yıllarda MOPP/ABV veya MOPP/ChIVPP hibrid tedavisi bir seçenek olarak kullanılmış, aynı yıllarda ABVD kombinasyon tedavisi geliştirilmiştir.^{71,72} Çalışmamızda en sık uygulanan kemoterapi protokolünün ABVD (%97) olduğu görülmektedir.2 hastaya ABVD+CMOPP verilmişken 1 hastaya ise CMOPP verilmiştir.

Birinci basamak tedavi sonrasında 25 hastada (% 25) relaps izlenmiştir. Relaps izlenen hastaların % 12'si (3) erken; % 88'i (22) geç relapstır. Samsunda yapılmış çalışmada relaps izlenmiş olan hastaların %69'u erken, %31'i geç relaps olarak raporlanmış.¹³⁷

Hodgkin lenfoma, standart doz kemoterapiye yanıt vermese bile, yüksek doz kemoterapi ya da hematopoetik kök hücre nakli ile kür elde edilebilen hemen hemen tek malignitedir.¹³⁹ Tüm izlem boyunca 18 hastaya OKİT, 7 hastaya AKİT, 1 hastaya ise DLİ yapılmıştır.

Ülkemizde Coşkun ve ark. yaptıkları erken evre HL hastalarının tedavi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada 5 yıllık genel sağ kalım oranını %90, hastalıksız sağ kalım oranını ise %55 olarak bulmuşlardır.¹³⁵ Bizim çalışmamızda ise genel sağ kalım %91, relapssız sağkalım %98 tespit edilmiştir.

Genel sağkalımı etkileyen belirteçlere bakıldığında cinsiyet, İPS, albümin, LDH, histolojik alt tiplerin genel sağkalıma etkisi tespit edilmemişken; evre, B semptomu, dalak ve organ tutulumu varlığı sağkalım oranlarında azalmaya sebep olmuştur. Samsun'da yapılmış olan çalışmada erken evre HL genel sağkalım %91, ileri evre HL genel sağkalım %84,3 tespit edilmiş fakat anlamlı bulunmamış.¹³⁷ Öte yandan Kırtay ve arkadaşlarının çalışmasında İPS 3 ve üzeri olan hastaların genel sağkalım oranında anlamlı olarak azalma tespit edilmiş.(p=0,003)¹³⁴ İPS skoruna bağlı anlamlı değişiklik olmaması ileri evre hasta sayısının örnekleme yeteri kadar temsil edilememiş olmasına bağlanabilir.

Relapssız sağkalımı etkileyen faktörlere bakıldığında cinsiyet, organ tutulumu, albümin, LDH, histolojik alt tipler ve İPS skoru istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve tedavisi yapılan Hodgkin Lenfoma olguları geriye dönük olarak incelendiği için dosya eksikleri nedeniyle eksik bilgiler olsa da geniş bir alanda hematoloji açısından hizmet verdiği düşünüldüğünde Türkiye'deki HL hasta özellikleri ve prognozu için önemli bir kaynak olacaktır.

Çalışmamızdaki sonuçlar birkaç alt başlık dışında genel literatürle uyumlu tespit edilmiştir. Dosya üzerinden yapılan bu çalışmada tespit edilen eksiklikler sebebiyle ülkemizde benzer konularda yapılan çalışmalarda hastaların HL ile ilgili gerekli tüm bilgilerinin standadize bir yöntemle kayda alınması gelecekteki çalışmalar açısından, gerçek mortalite oranları ve sebeplerinin tespiti ve çözümü için yararlı olacaktır.

7.ÖZET

HEMATOLOJİ POLİKLİNİK TAKİBİNDE OLAN HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA SAĞ KALIM VE KEMOTERAPİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ

Dr. Senar ŞAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı İzmit/KOCAELİ

zamansenar@hotmail.com

Amaç: Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen Hodgkin lenfoma (HL)'lı hastaların klinikopatolojik özelliklerini, tedavi yan etkilerini ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen 100 Hodgkin Lenfomalı hastaların bilgileri dosya üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Evre I ve II erken evre, evre III ve IV ileri evre olarak sınıflandırıldı. Erken evrede prognostik gruplama için Avrupa/EORTC sınıflaması kullanıldı. Genel ve relapsız sağkalım oranlarının hesaplanması için gerekli bilgiler hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesi için IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 100 HL'li hastanın (%65'i erkek ve %35'i kadın) kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların ortalama yaşı 33±15,6 idi. En sık izlenen histolojik alt tip, nodüler sklerozan HL idi (%47). Hastaların %52'si tanı anında erken evreli (I ve II) idi. Hastaların %48'inde "B" semptomları ve %24'ünde ektranodal tutulum izlendi. Bulky hastalık ise olguların %1'inde gözlemlendi. Tanı anında hastaların %92'sinin performans skoru ECOG 0 veya 1 idi. Ortalama eritrosit sedimentasyon hızı 30,5±30,2 /saat ve serum LDH düzeyi 203±117 U/L idi. Hastaların %44'ü radyoterapi aldı. Çalışmada yer alan hastalarda en sık kullanılan kemoterapi rejimi %97 ile ABVD protokolü idi. Olguların %25'inde izlem süresince relaps geliştiği görüldü. Takipleri süresince 18 (%18) hastaya yüksek doz kemoterapi sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli uygulandı. Çalışmada yer alan tüm HL olgularında 60 aylık genel sağkalım ve relapsız sağ kalım oranları sırasıyla %91 ve %98 bulundu. Genel sağkalım ve relapsız

sağkalım oranları erken evre hastalık için sırasıyla %96 ve %83,3 bulunurken; evre IV hastalık için genel sağkalım ve relapsız sağ kalım oranları sırasıyla %84 ve %84 olarak bulundu. Tüm hastalar için yapılan analizde evre, “B” semptomu varlığı, ekstralenfatik organ ve dalak tutulumu sağkalım üzerine etkili faktörler olarak bulundu.



CLINICOPATHOLOGIC EVALUATION, TREATMENT EFFICACY AND SIDE EFFECTS IN HODGKIN'S LYMPHOMA

Senar ŞAN

Kocaeli University School of Medicine Internal Medicine Department

Kocaeli Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İzmit/KOCAELİ

zamansenar@hotmail.com

Aim of the study : In the present study, we aimed to evaluate clinicopathologic features and prognostic factors of Hodgkin Lymphoma patients followed in Kocaeli University Haematology Department.

Material Method : Data collected from 100 patients followed up Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology were retrospectively evaluated. Stage I-II and stage III-IV were classified respectively as early and advanced stages. Patients were grouped as early stage(I-II) favorable and unfavorable prognostic group according to EORTC. Patients informations were collected via hospital automation systems and patients files in order to evaluate overall survival and relaps free survival rates of patients. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 was used in data analysis.

Results: 100 Hodgkin's Lymphoma (HL) patients (65 % men and 35 % women) were retrospectively evaluated in our study. Mean age of the patients was $33\pm 15,6$. Nodular sclerosing HL is the most prominent histologic subtype (47%). 52% of the patients were early grade HL (Grade I and II). B symptoms and extranodal involvement were present 48% and 24% of the patients respectively. Bulky disease was present 1% of cases. Performance score of the 92% patients were ECOG 0 or 1. Mean erythrocyte sedimentation rate was $30,5\pm 30,2$ mm/hour and Lactate Dehydrogenase level was 203 ± 117 U/L. 44% of the patients was taken radiotherapy. The most used chemotherapy protocol administered to study patients was ABVD(97%). Relapse was occurred in 25% of the cases during the follow-up. 18 (18%) of the patients had autologous hematopoietic stem cell transplantation after high dose chemotherapy. The 60-month overall survival and relapse free survival rates of the all HL patients were 91% and 98% respectively. Overall survival and relapse free survival rates were 98% and 96% respectively for Grade I disease and 84% and 84% for Grade IV disease. All the patients were analysed and B symptoms, stage, extralymphatic and spleen involvement were found affective factors on survival.

EKLER

Adı soyadı/ cins		Histolojik tanı:		Evre: Lokalizasyon:		Dosya no: Doğum tarihi: / /		Tanı tarihi: / /	
Alışkanlıklar:		ileri evre hs:		Lab 1:	alp	alt	Wbc	hbsag	
Sigara		yaş	wbc	akş	Ldh	bil	lym	ahbs	
Alkol		cins	hgb	üre	alb	üa	mo	Sed.	
ilaç									
B semptom:		evre	lym	krea	tsh	B2	neu		
Ateş		alb		ast	T4	T3	hgb		
Gece terlemesi				Fibrin.	hiv	hcv	plt		
Kilo kaybı									
İpss 1:		Komp.1 Bleomisin fnp						Remis. 1 süre / /	
Tedavi 1 : Kt-1 / / / / /		Rt-1 / / / /		Nüks tarihi:		Evre 2:		Tedavi 2: Kt-2 Rt-2	
Tip:		Lok:		Nüks.semp.		İpss 2:		Tip: Lok:	
Sik./süre		Süre/doz		Histolojik tanı 2:				Sik./süre Süre/doz	
Lab 2:		alp	alt	B semptom 2:		İleri evre hs 2:		Kompl.2	
wbc				Ateş		yaş wbc			
akş		Ldh	bil	Gece terlemesi		cins hgb			
üre		alb	üa	Kilo kaybı		evre lym			
krea		tsh	B2			alb			
ast		T4	T3						
Fibrin.		hiv	hcv						
Sed.									
Konsolidasyon:		Pfs 2:		NOTLAR:					
Okıt:									
Takip süresi: / / / /		Toplam yaşam süresi:		Ex nedeni:					
				Kt ye sekonder		Enf.			
				hodgkin		diğer			
				Sekonder malignite					
Diğer notlar:									

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156.).
2. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf> (Cancer Facts, erişim: 18.08.2013)
3. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eu J Cancer* 1999;35:627-633.).
4. Abbondanzo SL. Thomas Hodgkin. *Annals of Diagnostic Pathology* 2003; 7:5:333-334.
5. De Vita V, Serpick A, Carbone P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 71:881-884.
6. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease. *Cancer treatment* 1995;951-979.).
7. Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, et al. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 1991;148:10-14.).
8. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*, Philip Lanzkowsky, 4 th ed. (453-490).
9. Kadin ME, Liebowitz DN. Cytokine and cytokine receptors in Hodgkin's disease. In Mauch PM, Armitage JO, et al., eds *Hodgkin's Disease Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins*; 1999: 139-157
10. Rosdahl N, Larson SO, Clemmesen J. Hodgkin's disease in patients with previous infectious mononucleosis: 30 years' experience. *Br Med J.* 1974; 2 (5913): 253- 256.
11. Robertson SI, Lowman IT, Grufferman S, et al. Familial Hodgkin's disease. A clinical and laboratory investigation. *Cancer* 1987; 59: 1314-1319.
12. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, Juffe ES, Currington M, Tucker MA. HLA DR, HLA DQ and TAP genes in familial Hodgkin's disease. *Blood* 2002; 99:690-693

13. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Makinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High Familial Risk in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:938-943
14. Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002; 13 (S1):23-29.
15. Benharroch D, Shemer-Avni Y, Myint YY, et al. Measles virus: evidence of an association with Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. 2004; 91 (3): 572-579.
16. Gözdaşoğlu S. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoması. *Klinik Gelişim, İstanbul Tabib Odası Süreli Bilimsel Yayını* 2007, CİLT 20, Sayı:2, 66
17. Ralf Küppers and Klaus Rajewsky .The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 471-493
18. Cozen W, Yu G, Gail MH, Ridaura VK, Nathwani BN, Hwang AE, et al. Fecal microbiota diversity in survivors of adolescent/young adult Hodgkin lymphoma: a study of twins. *Br J Cancer*. 2013 ; 108:1163-116710
19. Martis N, Mounier N. Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection: a review. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012; 7:228-234.
20. Kadin ME, Liebowitz DN. Cytokine and cytokine receptors in Hodgkin's disease. In Mauch PM, Armitage JO, et al., eds *Hodgkin's Disease Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins*; 1999: 139-157
21. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Hematol* 1996; 9: 401-416.
22. Philip A Pizzo, David G Poplock *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third Edition Lippincott Raven p. 523-543
23. Castillo J, Samir Dalia S, Shum H. Meta-Analysis of the Association Between Cigarette Smoking and Incidence of Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:3900-3906.
24. Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, Bagnardi V, Rota M, Bellocco R, et al. A metaanalysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer Prev*. 2012; 21:268-2673

25. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M. Et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2065-2061
26. Brauning A, Schmitz R, Bechtel D, et al. Mini review: molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer*. 2005; 118 (8): 1853-1861
27. Jon C Aster, MD Olga Pozdnyakova, MD. The Reed-Sternberg cell and the pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *UptoDate* Jun 2016
28. Altuntaş F, Eser B, Kaplan B, Canöz Ö, Gündoğan K, Özkan M, Er Ö, Coşkun HS, Çetin M, Karahacıgulu E, Ünal A. Hodgkin hastalığı ilk basamak tedavi sonuçları: tek merkez deneyimi. *THOD* 2003; 2(13): 79-86.
29. Dielh V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment strategies for Primary, Refractory and Relapsed Diseases. *Hematology* 2003; 225-242.
30. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte predominant Hodgkin's disease: results of a Phase II Trial. *Blood*. 2003; 101:4285-4289.
31. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a Phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study group. *Blood*. 2003; 101 (2): 420-424.
32. Dielh V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment strategies for Primary, Refractory and Relapsed Diseases. *Hematology* 2003; 225-242.
33. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, Harris NL et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 526-530.
34. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and

immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes, *Blood* 2000; 96: 1889-1899.

35. Rosen PJ, Lavey R, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment*. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1995; 951-979.

36. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 2242-2283.

37. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed Egypt. Mass Pub. 1999; 2538-2571.

38. Gözdaşoğlu S. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoması. *Klinik Gelişim, İstanbul Tabip Odası Süreli Bilimsel Yayını* 2007, CİLT 20, Sayı:2, 67

39. Yahalom J, Straus D. Hodgkin's lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 9th ed. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media; 2005. p. 675.

40. Daniëls LA, Oerlemans S, Krol ADG, van de Poll-Franse LV, Creutzberg CL. Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review *Ann Hematol* 2013 In Press.

41. Kaplan HS. *Hodgkin's disease*, 2nd ed. Cambridge: Harvard University Press, 1980.

42. Martin D, Abeloff, James O, Armitage, Allen S, Lichter, John E, Niederhuber, *Clinical Oncology*, second edition, 2000. 2620-2657.

43. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer* 1985; 56: 2874-2880 65

45. Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004; 184-202.

46. Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin lymphoma: Clinical manifestations, staging and treatment In *Hematology Basic Principles and Practice*. sixth ed. 2013 Elsevier Inc. Canada pp:1139-1156.

47. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

48. Wang JL., Ma SQ., Zhang YJ., Role of single-breath carbon monoxide-diffusing capacity in monitoring the bleomycin-induced lung toxicity in human, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2003; 42(10): 709-712.
49. Villani F., De Maria P., Bonfante V., Late Pulmonary Toxicity after Treatment for Hodgkin's Disease. *Anticancer Research*, 1997; 17: 4739-4742.
50. Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Limerutti G, Vitolo U, Mancini M, Bisi G, Gallo E. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol med* 2008; 113:578-590.
51. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Lyer V, Vjorthaug 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-Naive Patients With Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:4508- 4514.
52. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Raimondo FD. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Brit Jour Haematol* 2011; 152,551-560.
53. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 85:216-237.
54. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 ;50:1257-60.
55. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the imaging subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25:571-578.

56. Hasenclever D and Diehl V: A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease, International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 339(21):1506-1514, 1998.
57. Edward C. Holphin, Louis S. Constine, Nancy J. Tarbell, Lary E. Kun, *Pediatric Radiation Oncology* third edition 1999, p 203-232.
58. Specht L. Prognostics factors in Hodgkin's disease. *Sem Radiat Oncol* 1996; 6: 146-161.
59. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 39.
60. Baumann H, Gauldine J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74.
61. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med* 1999; 340:448.
62. Hack CE, Wolbink GJ, Schalkwijk C, Speijer H, Hermens WT, van den Bosch H. Arole for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunol Today* 1997; 18: 111.
63. Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Internal Med.*1992; 37: 313.
64. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34: 141.
65. Baumann H, Gauldine J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med* 1990; 7: 147.
66. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389:406-418.
67. Matcner Y, Konjn Am, Hersko C, Serum feeritin in hematologic malignancies. *Am J Hematology* 1980; 9(1):13:2293

68. Franco R.S: Proteins, Ferritin: In Kaplan L.A, Pasce A.J.(eds). Clinical Chemistry: Teory, Analysis and Correlation- The C.Mosby Company Toronto 1984 s:1268-1326.
69. Fairbaks F.V, Klee G.G: Biochemical Aspects of Hematology. In Tietz N. W(edi) Textbook of Clinical Chemistry- W.B. Saunders Company 7th ed. Toronto 1986 s:1495-1588.
70. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, Palme Yayıncılık Ankara 2005:332-337
71. Klimo P, Connors JM. MOPP/ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1985; 3:1174-82.
72. Bonadonna, G. Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease. The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Cancer Res. 1982; 42:4309-4320.
73. Hoppe RT. Treatment planning in the radiation therapy of Hodgkin's disease. Front Radiat Ther Oncol 1987; 21: 270-287.
74. Eich HT, Engenhardt-Cabillic R, Hansemann K, Lukas P, Schneeweiss A, Seegenschmiedt H, et al. Quality control of involved field radiotherapy in patients with early-favorable (HD10) and early-unfavorable (HD11) Hodgkin's lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2008; 71:1419-1424.
75. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010; 363;7:640-652.
76. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2007; 357:1916-1927.
77. Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin lymphoma: Clinical manifestations, staging and treatment In Hematology Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ Jr,

Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J eds sixth ed. 2013 Elsevier Inc. Canada pp:1139-1156.

78. Eich HT, Diehl V, Görge H, Pabst T, Jana Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:4199-4206.

79. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992; 327:1478-1484.

80. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Stenning SP, Hancock BW and the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005; 23:920-9218.

81. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009;27:5390-5396.

82. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne R et al. A Randomized Phase III Trial of ABVD vs. Stanford V +/- Radiation Therapy in Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Blood* 2010;116:185-186 (abstr).

83. Hines-Thomas MR, Hudson Howard SC, Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC, Shulkin BL, Metzger ML. Utility of bone marrow biopsy at diagnosis in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010; 95:1691-1696.

84. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96:1280-1286.

85. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet* 2012; 380: 836- 844.

86. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma *Blood* 2011; 117:4208-4217.
87. Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, Vitolo U, Luminari S, Zaja F, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: Italian experience and results of the use in the daily clinic outside clinical trials. *Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: Italian experience and results of the use in the daily clinic outside clinical trials* *Haematologica*. 2013; 98:epub of print
88. Rothe A, Sasse S, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Jager U, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30 hematologic malignancies: the GermanHodgkin StudyGroup experience. *Blood*. 2012; 120: 1470-1472.
89. Sucak GT, Cakar MK, Suyanı E, Akı Z, Altındal SE, Acar K. Outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma patients in a centre from Turkey. *Hematology*.2013 Sep;18(5):269-76. doi: 10.1179/1607845412Y.0000000063. Epub 2013 Jan 25.
90. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, Divine M, Salles G, Bouabdallah R, et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:5980-5987.
91. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/ refractory Hodgkin lymphoma (Review) *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 20;6:CD00941
92. Xing KH, and Savage KJ. Modern management of lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma. *Brit Jour Haematol* 2013; 161:316-329.
93. Re D, Küppers R, Diehl V. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma *J Clin Oncol* 2005; 23:6379-6386.
94. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Dühmke E, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:5052 –5060.

95. Landgren O, Algernon C, Axdorph U, Nilsson B, Wedelin C, Porwit-MacDonald A, Grimfors G, Björkholm M. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003; 88:438-444.
96. Bachanova V, Connors JM. How Is Hodgkin Lymphoma in Pregnancy Best Treated? *ASH Evidence-based Review 2008 Hematology Education Book 2008* pp:33-34.
97. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283-289.
98. Martin D, Abeloff, James O, Armitage, Allen S, Lichter and John E. Niderhuber, *Clinical Oncology* second edition 2000, 2620-2657.
99. Adamson IY, Bowden DH: The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Pathol* 77: 185, 1974.
100. Cooper JAD, White DA, Matthay RA: Drug induced pulmonary disease. Part I: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133:321,1986.
102. Lombard CM, Churg A, Wincour S: Pulmonary veno-occlusive disease following therapy for malignant neoplasms. *Chest* 92: 871, 1987.
103. Philip A Pizzo, David G Poplock *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third Edition Lippincott Raven p. 695-721
104. Azambuja E, Fleck JF, Batista RG, Menna Barreto SS. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18(5):363-6.
105. Comis R: Bleomycin pulmonary toxicity: Current status and future directions. *Semin Oncol* 19: 64-70, 1992.
106. Einhorn L, Krause M, Hornback N: Enhanced Pulmonary Toxicity With Bleomycin and Radiotherapy in Oat Cell Cancer. *Cancer* 37: 2414-2416, 1976.
107. Samuels M, Johnson D, Holoye P, et al: Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. A possible role of prior radiotherapy. *JAMA* 235: 1117-112-, 1976.
108. Takabe Y, Miyamoto T, Watanabe M, et al: Synergism of x-rays and bleomycin on Ehrlich ascites tumour cells. *Br J cancer* 36: 391-395, 1977.

109. Jorgensen S: Time-dose relationships in combined bleomycin treatment and radiotherapy, *Eur J Cancer* 8: 531-534, 1972.
110. Boivin J, Hutchison G, Lubin J, et al: Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 69: 1241-1247, 1992.
111. Hancock S, Tucker M, Hoppe R: Breast cancer after treatment for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 85: 25-31, 1993.
112. Tucker M, Coleman C, Cox R., et al: Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 318: 76-81, 1987.
113. Swerdlow A, Douglas A, Vaughan G, et al: Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: Analysis of 2,846 patients in the British National Lymphoma Investigation. *Br Med J* 304: 1137-1143, 1992.
114. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. *Clin Oncol*.2005;23 (30):7614-20.
115. Phillips TL, Wharam MD: Modification of Radiation Injury to Normal Tissue by Chemotherapeutic Agents. *Cancer* 35: 1678-1684, 1975.
116. Hirsch A, Vander ELS, Straus DJ: Effect of ABVD Chemotherapy with and Without Mantle or Mediastinal Irradiation on Pulmonary function and Symptom in Early Stages of Hodgkin Disease. *J Clin Oncol* 14: 1297-1305,1996.
117. Philip A Pizzo, David G Poplock Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third Edition Lippincott Raven p. 695-721
118. Bossi G, Lanzarini L, Laudisa ML, et al. Echocardiographic evaluation of patients cured of childhood cancer: a single center study of 117 subjects who received anthracyclines *Med Pediatr Oncol* 2001;36: 593-600.
119. Kremer LCM, van Dale EC, Offringa M, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study, *J Clin Oncol* 2001;19: 191-196.

120. Hinkle AS, Proukou CB, Deshpande SS, et al. Cardiovascular complications: cardiotoxicity caused by chemotherapy In: Wallace H, Green DM, eds. Late effects of childhood cancer. New York: Oxford University Press, 2004.
121. Liphultz SE, Liphultz SR, Mone SM, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late carditoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer N Engl J Med 1995;332:1738-1743.
121. Jacob Adams M, Stuart L, Steven C. Cardiovascular Status in Long-Term Survivors of Hodgkin's Disease Treated With Chest Radiotherapy, Journal of Clinical Oncology, 2004; 22
122. Stover DE: Pulmonary Toxicity. In: Devita Vt Junior, Hellmann S, Rosenberk SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology (Ed.3). Philadelphia, PA, Lippincott pp. 2162-2169, 1989.
123. Legouffe E, Rodríguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, Commes T. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. Leuk *Lymphoma* 1998;31: 351-357
124. Castellino RA, Glatstein E, Turbow MM, et al: Latent radiation injury of lungs or heart activated by steroid withdrawal. Ann Intern Med 80: 593-599, 1974.
125. Gross N: Pulmonary Effects of Radiation Therapy. Ann Intern Med 86: 81-92, 1977.
126. Boersma LJ, Damen Mf: Recovery of Overall and Local Lung Function Loss 18 Months After Irradiation For Malignant Lymphoma. C Clin Oncol 14: 1431-1441, 1996.
127. Marks LB, Munley MT, Bentel GC, et al: Physical and biologic predictors of changes in whole lung function following thoracic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39: 563.
128. Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. Cancer Treat Rep 1982;66: 977-989.
129. Sklar C, Whitton J, Mertens CA. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study J Clin Endocrinol Metab 2000 85: 9; 3227-3232

130. Aleman BM., Raemaekers JM, Tirelli U., et all. Involved field radiotherapy for advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2003; 348: 2396-2406.
131. Rueffer U, Josting A, Franklin J, May M, Sieber M, Breuer K, A Engert A, Diehl V for the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Non-Hodgkin's Lymphoma After Primary Hodgkin's Disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: Incidence, Treatment, and Prognosis J Clin Oncol 2001; 19:2026-2032.
132. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Lancet Oncol 2005; 6:773-779.
133. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal Function and Fertility in Survivors After Hodgkin Lymphoma Treatment Within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials. J Clin Oncol 2012; 31:231- 239.
134. Kırtay D, Özcan M. A DEÜ Tıpta uzmanlık tezi: Hodgkin lenfomada klinikopatolojik değerlendirme 2011
135. Coşkun, H.Ş., Er, O., Eser, B., ve ark. (2002), Erken evre Hodgkin hastalığı: Erciyes Üniversitesi deneyimi. Erciyes Tıp Dergisi; 24 (3): 120-5.
136. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:147-52.
137. Özturan A., Turgut M. OMÜ Tıpta uzmanlık tezi: HL olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi 2012
138. Şeker M. ve ark. (2011) HL olguların retrospektif değerlendirilmesi ve prognostik faktörlere etkisi. Türk onkoloji dergisi 2011;26(3):108-114
139. Constans M, Sureda A, Terol MJ, et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. Ann Oncol. 2003;14(5):745-751.