

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİYE BAĞLI GEÇ  
KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. SÜMEYRA ATÇI UFACIK**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. SİBEL HACIOĞLU**

**DENİZLİ - 2022**

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİYE BAĞLI GEÇ  
KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ  
DR. SÜMEYRA ATÇI UFACIK

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. SİBEL HACIOĞLU

DENİZLİ - 2022

## TEŞEKKÜR

Öncelikle hem eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hem de tez konusunu belirlememde ve tez yazım sürecinde desteklerini ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Sibel Hacıoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleriyle beni uzmanlığa hazırlayan tüm hocalarıma,

Berber çalıştığım yan dal uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer sağlık personellerimize,

Hayatım boyunca sevgilerini derinden hissettiğim, tercihlerime saygı duyan, beni destekleyen, başarılı olmam için her türlü özveriyi gösteren canım annem, babam ve kardeşlerime,

Hayatıma girdiği günden beri her anımda yanımda olan, sevgisiyle bana destek olan ve varlığıyla hayatımı kolaylaştırıp anlamlandıran canım eşime sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak sağlıkta şiddetin baş gösterdiği, hekime saygının olmadığı, başkalarına sağlıklı bir yaşam sunmak için kendi sağlığımızı ve hayatımızı kaybettiğimiz şu günlerde hekim olmaya cesaret etmiş ve bu kadar olumsuzluğa rağmen kendini geliştirmek için çabalayan tüm hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim ve tüm bu olumsuzlukların en kısa sürede son bulmasını temenni ederim.

Dr. Sümeyra Atçı Ufacık

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XII
SUMMARY .....	XIV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
1. HODGKİN LENFOMA TANIMI VE TARİHÇESİ.....	2
2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
3.1. Viral Enfeksiyonlar .....	4
3.2. Genetik .....	4
3.3. İmmunite .....	5
4. FİZYOpatOLOJİ .....	5
5. HİSTOPatOLOJİ .....	6
5.1. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma .....	6
5.2. Nodüler Sklerozan Tip Klasik Hodgkin Lenfoma .....	6
5.3. Mikst Selüler Tip Klasik Hodgkin Lenfoma .....	7
5.4. Lenfositten Zengin Tip Klasik Hodgkin Lenfoma .....	7
5.5. Lenfositten Fakir Tip Klasik Hodgkin Lenfoma .....	7
6. İMMUNFENOTİPLENDİRME .....	7
7. KLİNİK BULGULAR.....	8
8. TANI.....	9
9. EVRELEME.....	10
10. PROGNOZ.....	11
11. TEDAVİ .....	12
11.1. Hodgkin Lenfoma Tedavi TariHçesi.....	13
11.2. Histoloji, Evre ve Prognostik Faktörlere Göre Tedavi Seçenekleri.....	13
11.3. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi .....	18
11.4. Relaps ve Refrakter Hodgkin Lenfomada Tedavi .....	19
12. TEDAVİ SONRASI TAKİP.....	21

13. TEDAVİYE BAĞLI GEÇ YAN ETKİLER .....	21
13.1. Sekonder Malignite .....	22
13.2. Kardiyovasküler Hastalık .....	22
13.3. Pulmoner Disfonksiyon .....	24
13.4. Tiroid Bozuklukları .....	24
13.5. Gonadotoksisite ve Erken Menopoz.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
1. SEKONDER MALİGNİTE AÇISINDAN DEĞERLENDİRME .....	29
2. KARDİYAK AÇIDAN DEĞERLENDİRME.....	29
3. PULMONER AÇIDAN DEĞERLENDİRME.....	30
4. TİROİD AÇISINDAN DEĞERLENDİRME.....	31
5. GONADOTOKSİSİTE VE ERKEN MENOPOZ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME .....	31
6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	32
BULGULAR .....	33
1. MALİGNİTE.....	36
2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK.....	37
3. PULMONER DİSFONKSİYON .....	39
3.1. Bleomisin Kümülatif Dozuna Göre Karşılaştırma.....	39
3.2. Mediastinal RT Alanlar ile Almayanların Karşılaştırılması .....	40
4. TİROİD BOZUKLUKLARI.....	41
4.1. Boyun ve/veya Mediastene RT Alanlar ile Almayanların Karşılaştırılması .....	41
5. GONADOTOKSİSİTE VE ERKEN MENOPOZ.....	42
TARTIŞMA .....	45
1. MALİGNİTE.....	46
2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	48
3. PULMONER DİSFONKSİYON .....	52
4. TİROİD BOZUKLUKLARI.....	55
5. GONADOTOKSİSİTE VE ERKEN MENAPOZ .....	56
SONUÇ .....	61
KAYNAKLAR .....	63

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABVD</b>	: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
<b>AIDS</b>	: Acquired immune deficiency syndrome
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AML</b>	: Akut myeloid lösemi
<b>AP-1</b>	: Activator protein 1
<b>Apo B</b>	: Apolipoprotein B
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>ASHAP</b>	: Adriamisin, metilprednizolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin
<b>BCR</b>	: B-cell receptor
<b>BEACOPP</b>	: Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
<b>BIRADS</b>	: Breast imaging reporting and data system
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>Bu/Cy</b>	: Siklofosamid, mesna, busulfan
<b>BV</b>	: Brentuksimab vedotin
<b>BV-VD</b>	: Brentuksimab vedotin, vinblastin, dakarbazin
<b>CD</b>	: Cluster of differentiation
<b>CHOP</b>	: Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
<b>C-MOPP</b>	: siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon
<b>CMV</b>	: Cytomegalovirus
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CVP</b>	: Siklofosamid, vinkristin, prednizon
<b>DHAP</b>	: deksametazon, sisplatin, yüksek doz sitarabin
<b>DKB</b>	: Diastolik Kan Basıncı
<b>DLCO</b>	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virus
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>EORTC</b>	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>EPOCH</b>	: etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosamid, doksorubisin
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı

<b>ESHAP</b>	: etopozid, metilprednizolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin
<b>ESMO</b>	: European Society for Medical Oncology
<b>FDG-PET</b>	: 18-fluoro-2-deoksi-glikoz pozitron emisyon tomografisi
<b>FEV1</b>	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim
<b>FSH</b>	: Folikül stimulan hormon
<b>FVC</b>	: Zorlu vital kapasite
<b>GCD</b>	: gemsitabin, sisplatin, deksametazon
<b>GEMOX</b>	: gemsitabin, oksaliplatin
<b>GHSB</b>	: German Hodgkin Study Group
<b>GVD</b>	: gemsitabin, vinorelbin, lipozomal doksorubisin
<b>Gy</b>	: Gray
<b>HAART</b>	: Highly active antiretroviral therapy
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HDL</b>	: High-density lipoprotein
<b>HIV</b>	: Human immunodeficiency virus
<b>HL</b>	: Hodgkin lenfoma
<b>HLA</b>	: Human leukocyte antigen
<b>HRS</b>	: Hodgkin Reed-Sternberg
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICE</b>	: İfosamid, karboplatin, etoposid
<b>IGEV</b>	: İfosamid, gemsitabin, vinorelbin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IPS</b>	: International Prognostic Score
<b>JAK-STAT</b>	: The Janus kinase/Signal transducers and activators of transcription
<b>KAH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KBH</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>KHL</b>	: Klasik Hodgkin lenfoma
<b>KKH</b>	: Kalp kapak hastalığı
<b>KMP</b>	: Kardiyomiyopati
<b>KRT</b>	: Kemoradyoterapi
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>KY</b>	: Kalp yetmezliği
<b>LAP</b>	: Lenfadenopati
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz

<b>LDL</b>	: Low-density lipoprotein
<b>LH</b>	: Lüteinleştirici hormon
<b>LN</b>	: Lenf nodu
<b>LP</b>	: Lenfosit predominant
<b>LVEF</b>	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>MDS</b>	: Myelodisplastik sendrom
<b>MINE</b>	: Etopozid, ifosfamid, mesna, mitoksantron
<b>Mini-BEAM</b>	: karmustin, sitarabin, etopozid, melfalan
<b>MMR</b>	: Mediastinal kitle oranı
<b>MOMP</b>	: Siklofosfamid, vinkristin, metotreksat, prednizon
<b>MOPP</b>	: Nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MTR</b>	: Mediasten toraks oranı
<b>MVC</b>	: Mitoksantron, vinblastin, CCNU (lomustin)
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>NF-kB</b>	: Nuclear factor- kB
<b>NLPHL</b>	: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
<b>OKHN</b>	: Otolog kök hücre nakli
<b>R-CHOP</b>	: Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
<b>REAL</b>	: Revised European-American lymphoma
<b>RNA</b>	: Ribo nükleik asit
<b>RS</b>	: Reed-Sternberg
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>RV</b>	: Rezidüel volüm
<b>SFT</b>	: Solunum fonksiyon testi
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>sT4</b>	: Serbest T4
<b>TART</b>	: Tutulu alan radyoterapisi
<b>TLC</b>	: Total akciğer kapasitesi
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>WHO</b>	: World Health Organization



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 1902 Dorothy Reed'in çizimiyle Reed-Sternberg hücresi(4) .....	2
Şekil 2: 2014-2018 yılları arasında yaşa ve cinsiyete göre insidans oranları .....	3
Şekil 3: Erken evre iyi prognostik grupta tedavi algoritması(36) .....	15
Şekil 4: Erken evre kötü prognostik grupta tedavi algoritması(36).....	16
Şekil 5: İleri evre hastalarda tedavi algoritması(36).....	17

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: KHL ve NLBHL arasındaki immunhistokimyasal farklılıklar.....	8
Tablo 2: Modifiye Ann Arbor evreleme sistemi(34).....	10
Tablo 3: Erken evre HL hastalarında prognoz için kullanılan skorlama sistemleri(36) .....	12
Tablo 4: Lugano kriterlerine göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi(48) .....	19
Tablo 5: BI-RADS sınıflandırması(70).....	29
Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri-1 .....	33
Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri-2 .....	34
Tablo 8: Hastaların tedaviye göre dağılımları .....	35
Tablo 9: Kontroldeki laboratuvar bulguları.....	35
Tablo 10: EKO ve SFT bulguları .....	36
Tablo 11: HL tedavisine bağlı geç dönem komplikasyonların dağılımı .....	36
Tablo 12: Kardiyak patoloji saptananlar ile saptanmayanların karşılaştırılması ....	38
Tablo 18: Bleomisin kümülatif dozuna göre karşılaştırma .....	39
Tablo 17: Mediastinal RT alanlar ile olmayanların karşılaştırılması .....	40
Tablo 16: Boyuna ve/veya toraksa RT alanlar ile olmayanların karşılaştırılması .	41
Tablo 13: Gonadotoksisite olan ve olmayanların karşılaştırılması .....	42
Tablo 14: Erkeklerde gonadotoksisite olan ve olmayanlarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması .....	43
Tablo 15: Kadınlarda gonadotoksisite olan ve olmayanlarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması .....	43

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Hodgkin lenfoma (HL), tüm kanserlerin %0,5'ini oluşturan, %88,3 gibi yüksek remisyon oranına sahip lenf nodlarını ve lenfatik sistemi tutan bir malignitedir. Günümüzdeki tedaviler sayesinde uzun süreli sağkalım oranları artmıştır fakat tedavi ile ilişkili malignite, kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner disfonksiyon, tiroid bozuklukları, gonadotoksisite ve erken menopoza gibi uzun dönem yan etkiler yeni mücadele alanları olarak karşımıza çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da tedavi ile ilişkili komplikasyonların taranması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** 1 Ocak 2002 – 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran, 17 yaşından büyük HL tanısı alan ve ilk tedavisinin üzerinden en az 10 yıl geçmiş 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi protokolleri kaydedildi. Kadınlarda risk faktörü olanlara meme kanseri açısından mamografi±meme MRG yapıldı ve HL tedavisi sonrası ortaya çıkan maligniteler kaydedildi. KVH için kardiyak risk faktörleri, EKG ve EKO değerlendirildi; KVH saptananlar ile saptanmayanlar karşılaştırıldı. Pulmoner disfonksiyon için SFT ve DLCO ölçümü yapıldı; obstruktif patoloji ve restriktif patoloji ayrıca belirtildi; bleomisin dozuna göre ve mediastinal RT alanlar ile almayanlar karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı. Tiroid bozuklukları için TSH, sT4 değerleri ve tiroid USG bulguları tiroid nodülü ve tiroid bezi parankim heterojenitesi olarak kaydedildi; boyun ve/veya mediastene RT alanlar ile almayanlar karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı. Gonadotoksisite ve erken menopoza için FSH, LH, testosteron, estradiol değerleri ve menopoza yaşı değerlendirmeye alındı. Gonadotoksisite saptananlar ile saptanmayanlar ve erken menopoza saptananlar ile saptanmayanlar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Meme kanseri açısından risk faktörü olan 6 kadın hastaya mamografi±meme MRG yapıldı ve hiçbir hastada biyopsi gerektirecek risk saptanmadı. HL tedavisi sonrası malignite tanısı alan 5 hasta (%10,9) bulunuyordu. Malignitelerin hiçbirisi hematolojik malignite değildi, hastalar KT olarak sadece ABVD tedavisi almıştı ve hiçbirine RT uygulanmamıştı.

KVH ise toplamda 12 hastada (%26,1) saptandı; 7 hastada ileti bozukluğu, 2 hastada kalp kapak hastalığı, 2 hastada koroner arter hastalığı ve 1 hastada kalp yetmezliği şeklindeydi. KY saptanan hasta adriamisine bağlı KY olarak değerlendirildi. Geleneksel KVH risk faktörleri oranı literatürü destekler şekilde KVH

saptananlarda anlamlı olarak daha yüksekti fakat RT ile ilişkili sonuçlar anlamlı değildi.

Toplamda 29 hastada (%63) pulmoner disfonksiyon saptandı. Üç hastada sadece obstruktif patoloji, 4 hastada sadece restriktif patoloji, 6 hastada obstruktif+restriktif patoloji, 28 hastada DLCO düşüklüğü saptandı. Mediastinal RT'ye göre obstruktif patoloji, restriktif patolojiler ve DLCO düşüklüğü açısından anlamlı sonuçlar ( $p=0,017$ ,  $p=0,033$  ve  $p=0,032$ ) ortaya konmuşken; bleomisin kümülatif dozuna göre karşılaştırma yapıldığında ise sadece DLCO düşüklüğü için anlamlı sonuçlar ( $p=0,002$ ) elde edildi.

Hastalarımızın 23'ünde (%50) tiroid anormalliği saptandı. Yedi hastada hipotiroidi, 1 hastada hipertiroidi, 16 hastada tiroid nodülü ve 16 hastada parankim heterojenitesi saptanmıştı. Boyun ve/veya mediasten RT alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında tiroid fonksiyon testleri ve tiroid USG bulguları açısından anlamlı sonuçlar elde edilmedi.

Gonadotoksisite saptanan 13 hasta (%28,3) bulunuyordu; 8'i kadın ve 5'i erkekti. Gonadotoksik olanlarda kurtarma tedavisi alanların oranı ve OKHN yapılanların oranı gonadotoksik olmayanlardan anlamlı ( $p=0,026$  ve  $p=0,025$ ) olarak daha yüksekti. Gonadotoksisite saptanan 8 kadın hastanın hepsi menopoza girmişti, 4'ü ise erken menopoza girmişti. Erken menopoza girenler ile menopoza girmeyenler karşılaştırıldığında erken menopoza girenlerde kurtarma tedavisi alanların oranı menopoza girmeyenlerden anlamlı ( $p=0,003$ ) olarak daha yüksekti.

**Sonuç:** Hastalarımızda saptanan maligniteler tedavi ile ilişkili sekonder malignite olarak nitelendirilmedi. Bir hastada adriamisin ilişkili KY saptandı. RT ile KVH arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Mediastinal RT alanlarda obstruktif patoloji, restriktif patoloji ve DLCO düşüklüğü açısından anlamlı sonuçlar elde edilirken; bleomisin kümülatif dozu  $>120$  mg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olanlarda sadece DLCO düşüklüğü için anlamlı sonuçlar elde edildi. Uzun dönemde mediastinal RT'nin bu dozlardaki bleomisine göre daha toksik olduğu düşünüldü. Son olarak kurtarma tedavisinin içindeki alkilleyici ajanların etkisiyle gonadotoksisite ve erken menopoz, OKHN etkisiyle gonadotoksisite arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi.

## SUMMARY

**Introduction and purpose:** Hodgkin lymphoma (HL) is a malignancy involving the lymph nodes and lymphatic system, which accounts for 0.5% of all cancers and has a high remission rate of 88.3%. With current treatments, long-term survival rates have increased, but long-term side effects, including treatment-related malignancy, cardiovascular diseases, pulmonary dysfunction, thyroid disorders, gonadotoxicity, and early menopause, have emerged as new areas of struggle. The aim of our study is to screen HL patients to evaluate complications related to the treatment.

**Material and Methods:** We performed a study of forty-six patients diagnosed with HL who applied to Pamukkale University Medical Faculty Hospital Hematology Clinic between January 1, 2002, to December 31, 2012. A review was performed for clinical findings, demographics, and treatment protocols. Patients older than 16 years and at least 10 years after their first treatment were included in this study. For women with risk factors, mammography±breast magnetic resonance imaging (MRI) was performed for breast cancer screening. Malignancies occurring after HL treatment were recorded. Cardiac risk factors, electrocardiography (ECG), and echocardiography (ECHO) were evaluated for cardiovascular disease (CVD), and those with and without CVD were compared. Pulmonary function tests (PFT) and diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DLCO) were measured for pulmonary dysfunction; obstructive and restrictive pathology were also specified. An evaluation was made according to the bleomycin dose and by comparing those who received mediastinal radiotherapy (RT) with those who did not. For thyroid disorders, thyroid stimulating hormone (TSH), fT4 values, and thyroid ultrasonography (USG) findings were recorded as thyroid nodule and thyroid gland parenchyma heterogeneity. We also compared patients who received RT to the neck and/or mediastinum with those who did not. Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone, estradiol values, and menopausal age were evaluated for gonadotoxicity and early menopause. We also compared the patients for gonadotoxicity and early menopause situation.

**Results:** Six female patients with risk factors for breast cancer underwent mammography±breast MRI, and no risk requiring biopsy was detected in any of the patients. There were 5 patients (10.9%) diagnosed with malignancy after HL

treatment. None of those malignancies was hematologic primary. The patients received only ABVD treatment as chemotherapy (CT), and none received RT. CVD was detected in 12/46 patients (26.1%), including conduction disorder (7/12), heart valve disease (2/12), coronary artery disease (2/12), and heart failure (1/12). The patient with heart failure (HF) was evaluated as having adriamycin-related HF. Traditional CVD risk factors were significantly higher in patients with CVD, which is compatible with the current literature, but no significant results were seen in the patients who received RT.

A total of 29/46 patients (63%) had pulmonary dysfunction, including only obstructive pathology (3/29), only restrictive pathology (4/29), obstructive-restrictive pathology (6/29) and low DLCO (28/29). Significant results were obtained in obstructive pathologies, restrictive pathologies, and low DLCO ( $p=0.017$ ,  $p=0.033$ , and  $p=0.032$ ) once we compared patients based on the RT. Significant results were obtained only for low DLCO patients ( $p=0.002$ ) once we compared patients based on the cumulative dose of bleomycin.

Thyroid abnormality was detected in 23/46 (50%) of our patients, including hypothyroidism (7/23), hyperthyroidism (1/23) patient, thyroid nodüle (16/23), and parenchymal heterogeneity (16/23). In the patients who received neck and/or mediastinal RT, no significant results were obtained regarding thyroid function tests and thyroid USG findings compared to the not treated group with RT.

There were 13/46 patients (28.3%) with gonadotoxicity composed of 8 females and 5 males. Those who received salvage therapy and autologous stem cell transplant (ASCT) were significantly higher ( $p=0.026$  and  $p=0.025$ ) in gonadotoxic patients than non-gonadotoxic patients. All 8 female patients had gonadotoxicity in menopause and 4 in early menopause. When the early menopausal and other menopausal patients were compared, those who received salvage treatment were significantly higher ( $p=0.003$ ) than those who did not.

**Conclusion:** The malignancies detected in our patients were not considered treatment-related secondary malignancies. Adriamycin-associated HF was detected in one patient. There was no significant relationship between RT and CVD. Statistically significant results were obtained in obstructive pathology, restrictive pathology, and low DLCO in mediastinal RT patients. In comparison, significant results were only obtained for low DLCO in the patients had cumulative bleomycin döşe  $>120$  mg/m<sup>2</sup>. In the long term, mediastinal RT was thought to be more toxic

than bleomycin at the same doses. Finally, it was shown that there is a significant relationship between gonadotoxicity and early menopause with the effect of alkylating agents in the salvage therapy and gonadotoxicity with the impact of ASCT.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin lenfoma (HL), lenf nodlarını ve lenfatik sistemi tutan genellikle B hücre kökenli nadir bir malignitedir ve histopatolojik olarak Hodgkin-Reed-Sternberg hücresi ile karakterizedir.

HL, tüm kanserlerin %0,5'ini, hematolojik malignitelerin %2,8'ini, lenfomaların ise %10'unu oluşturur. Beş yıllık sağ kalım oranı ise yaklaşık %88,3'tür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. En sık tanı konulma yaşı ise 20-34 yaş arası ve 70 yaş üzeridir.

HL hastası kliniği asemptomatik olabilir, subjektif sistemik bulgularla veya ağrısız lenf nodu büyümesi ile başvurabilir. HL, Histopatolojik olarak nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma ve klasik Hodgkin lenfoma olarak ikiye ayrılır. Klasik HL alt grupları ise şu şekildedir; nodüler sklerozan tip, mikst sellüler tip, lenfositten zengin tip, lenfositten fakir tip.

Patoloji ile tanı sonrası tedavi yaklaşımı belirlemek amacıyla evreleme yapıp prognostik faktörleri değerlendirilir. Bu sonuçlara göre ve pozitron emisyon tomografisi ile yapılan ara değerlendirmeler de dikkate alınarak hastalara kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanır. Tedavi yanıtına göre relaps veya refrakter hastalık durumunda sekonder tedavi seçenekleri, kurtarma tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli tedavisi uygulanabilir.

Tedavideki gelişmeler sayesinde HL'de sağkalım oranları oldukça artış göstermiştir fakat ilerleyen yıllarda tedaviyle ilişkili geç yan etkilere bağlı mortalite oranlarının popülasyona göre yüksek olduğu görülmüştür. Radyoterapi ve alkilleyici ajanlarla ilişkili maligniteler, radyoterapi ve adriamisin ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar, radyoterapi ve bleomisin ile ilişkili pulmoner hastalıklar, radyoterapi ile ilişkili tiroid bozuklukları, radyoterapi ve alkilleyici ajanlar ile ilişkili infertilite ve erken menopoz bunlardan bazılarıdır. HL tedavisinde amaç yüksek remisyon oranlarıyla beraber geç dönem yan etkileri en aza indirmek olmalıdır.

Bizim çalışmamızda 1 Ocak 2002 – 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran, 17 yaş ve üzeri, patolojik olarak HL tanısı alan ve günümüzde ilk tedavinin üzerinden en az 10 yıl geçmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilerek tedavi ile ilişkili bu komplikasyonları taramak, komplikasyonların ilişkili olduğu faktörleri ortaya koymak, hastaları uygun aralıklarla takibe almak ve komplikasyon gelişmiş hastalara uygun tedavileri başlamak amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

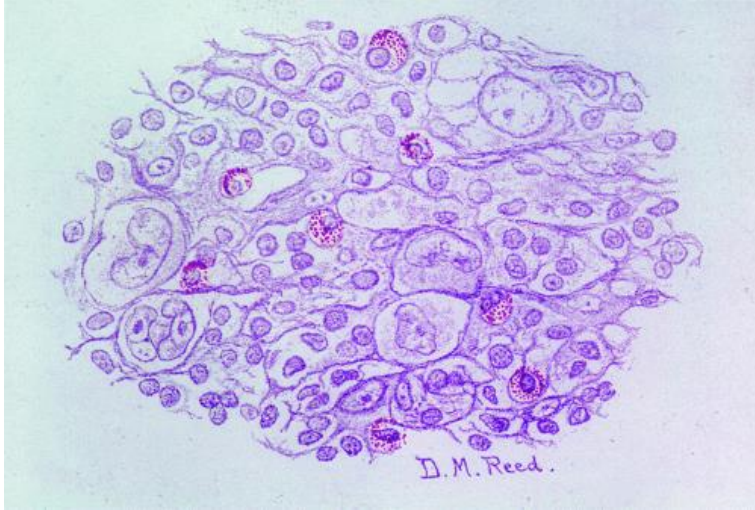
### 1. HODGKİN LENFOMA TANIMI VE TARİHÇESİ

Hodgkin lenfoma, lenf nodlarını ve lenfatik sistemi tutan genellikle B hücre kökenli nadir bir malignitedir.

İlk olarak 1932 yılında Thomas Hodgkin tarafından 'Emici Bezler ve Dalakta Hastalıklı Görünüm Üzerine' başlıklı bir makalenin yayınlanması ile ortaya çıktı. Makale yedi hastanın ağrısız lenfadenomegali ile giden klinik bulgularını; sifiliz, tüberküloz ve inflamasyondan farklarını ve otopsi bulgularını ortaya koyuyordu. Daha sonra 1865'te Samuel Wilks, lenf nodu ve dalak büyümesi olan benzer vakaları bildirdi ve bu patolojiyi 'Hodgkin hastalığı' olarak adlandırdı (1,2).

Hodgkin hastalığı mikroskopisi için patognomonik olan Reed-Sternberg hücreleri ise 1898'de Alman patolog Carl Sternberg ve 1902'de Amerikalı patolog Dorothy Reed tarafından yapılan çizimlere atfedildi(1). İlerleyen zamanlarda ise tek çekirdekli olanlar Hodgkin hücresi, çok çekirdekli olanlar ise Reed-Sternberg (RS) hücresi olarak adlandırıldı ve Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS) hücresi olarak genelleme yapıldı.

Sonraki yıllarda HRS hücresi lenfoid hücre kökenli olduğu için, 'Hodgkin hastalığı' teriminin yerini 'Hodgkin lenfoma' (HL) aldı (3).



Şekil 1: 1902 Dorothy Reed'in çizimiyle Reed-Sternberg hücresi (4)

HL'nin kabul gören ilk histolojik sınıflandırması, Jackson ve Parker tarafından 1947'de tanımlanan paraganülom, granülom ve sarkom şeklindeydi. 1966'da New York Rye'da düzenlenen bir konferansta Lukes ve Butler'in tanımladığı sınıflandırma; lenfosit predominant, nodüler skleroz, mikst sellüler ve lenfositten fakir

tip şeklinde kabul görmüştü. 1994 yılında ise REAL (*Revised European-American Lymphoma*) sınıflandırması ile tekrar modifiye edildi (4).

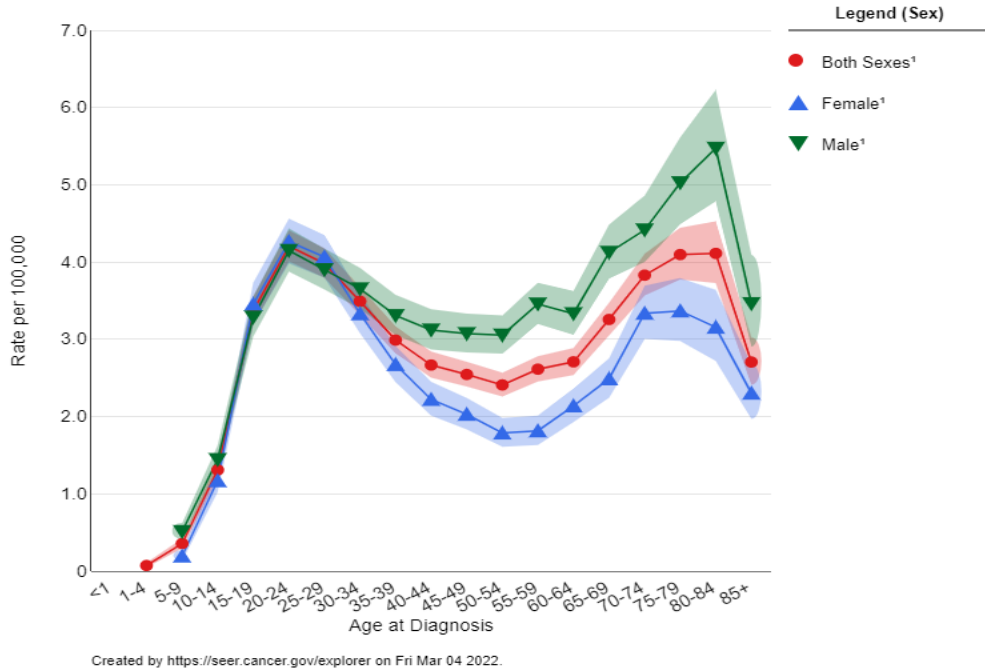
### 1994 REAL sınıflandırması (5)

1. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)
2. Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL)
  - Nodüler sklerozan tip
  - Lenfositten zengin tip
  - Mikst selüler tip
  - Lenfositten fakir tip

Günümüzde kullanılan ilk 2001'de yayınlanan en son 2016'da güncellenen HL WHO (*World Health Organization*) sınıflandırması ise ana başlıkları ile 1994 HL REAL sınıflandırmasıyla benzerdir.

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

HL, tüm kanserlerin %0,5'ini, hematolojik malignitelerin %2,8'ini, lenfomaların ise %10'unu ve kansere bağlı ölümlerin %0,2'sini oluşturur. Beş yıllık sağ kalım oranı ise yaklaşık %88,3'tür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. En sık tanı konulma yaşı ise 20-34 yaş arası ve 55 yaş üzeridir (6).



Şekil 2: 2014-2018 yılları arasında yaşa ve cinsiyete göre insidans oranları

HL görülme sıklığı gelişmemiş ülkelerden gelişmiş ülkelere doğru artış gösterir. Beyaz ve siyah Amerikalılar arasında fark olmaksızın 100.000 erkekte 3,1 yeni vaka görülürken Hispanik Amerikalılarda ise 100.000 erkekte 2,6 yeni vaka görülür, dolayısıyla görülme oranları daha düşüktür. Asyalılarda ise yaklaşık yarısı kadar 100.000 erkekte 1,6 yeni vaka görülmektedir (7).

HL'nın %95'ini KHL oluştururken geriye kalan %5'lik kısmı NLPHL oluşturur. KHL alt tiplerinin dağılım yüzdesi şu şekildedir: Nodüler sklerozan tip %70, mikst sellüler tip %25, lenfosit zengin tip %5, lenfosit fakir tip < %1 (8). Gelişmiş ülkelerde nodüler sklerozan tip daha sık görülürken gelişmekte olan ülkelerde mikst sellüler tip HL daha sık görülmektedir (9).

### **3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Çocuklar, genç yetişkinler ve yaşlılar arasındaki HL epidemiyolojisindeki farklılıklar, yaş grupları arasındaki etiyojideki farklılıkları yansıtmaktadır. HL etiyojisi yaşa, topluma, histopatolojiye ve zamana göre farklılık gösterebilir. HL'nın kesin bir etiyojisi saptanamamış olup risk faktörleri şu şekilde sınıflanabilir; viral enfeksiyonlar, genetik ve immünite.

#### **3.1. Viral Enfeksiyonlar**

EBV aracılı B hücre transformasyonu ve HL tümör hücreleri içinde klonal EBV genomlarının varlığı, EBV'yi HL etiyojisinden sorumlu olarak göstermektedir (10). Gelişmiş ülkelerde KHL hastalarının yaklaşık %40'ında tümör hücrelerinde EBV bulunur ve KHL patogeneğinde önemli bir rol oynar. Çocuklukta ve yaşlı erişkinlerde HL hastalarında EBV pozitifliği sıklıkla gözlenir. En sık görülen histolojik alt tip ise %75 oranıyla mikst sellüler tiptir (11).

HIV ile enfekte bireylerde özellikle AIDS'li olanlarda, KHL insidansında 10 kat artış görülür. Genellikle mikst sellüler tip ve lenfosit fakir tipte görülür ve tanı anında ileri aşamalıdır (12).

#### **3.2. Genetik**

Mack ve ark. 50 yaşından önce HL gelişen ikizler üzerinde bir kohort çalışması yaptı ve HL gelişmemiş ikizde HL gelişme riskini hesapladı. 172 monozygotik ikiz çiftin takibinde, HL gelişmemiş ikizde HL gelişme riski çok yüksekken, 181 dizigotik ikiz çiftin takibinde risk artışı görülmedi (13). Fakat ilerleyen zamanlarda istatistiksel

takipler gösterdi ki HL'den etkilenen hastaların aile üyeleri için HL gelişme riski 3-9 kat daha fazlaydı (14).

EBV ilişkili KHL riskinin artması ve azalması da sırasıyla HLA-A\*01 ve HLA-A\*02 alelleri ile ilişkilidir (15).

HL riskiyle ilişkili son yapılan genom çalışmalarında HLA sınıf II polimorfizmleri (DRB5-0101 allel, DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602 haplotip ve TAP 1 allel gibi) ve birkaç sitokin geni polimorfizmi (IL6, IL1R1, IL10, IL4R gibi) tanımladı (16). Ayrıca, HL riski yüksek 44 aile ve 254 bireyle yapılan bir genom çalışmasında kromozom 4p üzerinde D4S394'e yakın bir alanın HL ile ilişkisi saptandı (17).

### 3.3. İmmunite

Ataksi telenjektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, Bloom sendromu, Canale-Smith sendromu (otoimmün lenfoproliferatif sendrom) ve transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluk dahil diğer immün yetmezliklerde KHL insidansında artış bildirilmiştir. Özgeçmiş veya soygeçmişte sarkoidoz ve multipl skleroz öyküsü olan hastalarda da KHL riskinde artış bildirilmiştir. Romatoid artrit gibi immünosupresyon tedavisi alan hastalarda da EBV pozitif KHL görülme sıklığı artar (18).

Daha önce de bahsettiğimiz gibi HIV ile enfekte bireylerde özellikle AIDS'li olanlarda, yani kazanılmış immün yetmezliklerde de KHL insidansında 10 kat artış görülür. HIV/AIDS'li kişilerde HL riski, HAART'nin (*highly active antiretroviral therapy*) arttığı ve HAART ile ilişkili CD4 sayılarında iyileşmelerin sağlandığı 1990-2002 yıllarında artış göstermiştir. HIV pozitif bireylerde nodüler sklerozan tip KHL insidansı CD4 sayısı azaldıkça azalır. Bu durumlar HL gelişimi için sağlam bir bağışıklık sistemine de ihtiyaç olduğunu gösterir (18).

## 4. FİZYOPATOLOJİ

KHL'da immuniteden sorumlu hücrelerden oluşan bir tümöral ortam bulunmaktadır. Bunların %2'sini germinal merkez B hücrelerinden köken alan HRS hücreleri oluştururken geriye kalan kısmı makrofajlar, eozinofiller, nötrofiller, mast hücreleri ve T hücreleri oluşturur. HRS hücreleri immün sistem hücrelerini çevresine çekebilmek için sitokinler salgılayarak; immüsupresif sitokinler salgılayarak; apoptozisten kaçmak, prolifasyonu artırmak ve bağışıklık sisteminden kaçmak gibi çeşitli mekanizmalar geliştirerek tümöral bir ortam oluşturur (19).

Normal B hücrelerinde bulunan BCR (*B-cell receptor*), hücrelerin apoptoza uğramasını sağlar. HRS hücreleri ise bozulmuş B hücreleri olup BCR ekspresyonu

yapmazlar ve apopitozdan kaçabilirler. HRS hücreleri NF-kB, JAK-STAT, AP-1 ve TNF reseptör ailesi aracılığıyla hayatta kalıp proliferasyonu artırabilirler (19).

## 5. HİSTOPATOLOJİ

HL'nın histolojik tanısı alınan biyopsi örneğinde inflamatuvar ortamda HRS hücresinin ve varyantlarının gösterilmesi ile konulur. HRS hücresi, 20-60 um çapında, geniş stoplazmalı, nükleusun yarısından fazlasını kapsayan nükleollerle karakterize bir hücredir. Çift nükleuslu olanlara RS hücresi, tek nükleuslu olanlara ise Hodgkin hücresi denir. Bu hücreler %98 B hücrelerinden, %2 T hücrelerinden köken alır. HRS hücreleri sadece HL'ya özgü değildir; enfeksiyöz mononükleoz, B ve T hücreli lenfoma, karsinom, melanom ve sarkomlarda da görülebilir. Histolojik alt tipe göre oranları değişkenlik gösteren inflamatuvar ortam ise lenfosit, histiyosit, epitelooid histiyosit, nötrofil, eozinofil, plazma hücresi ve fibroblastlardan oluşur (20)

Günümüzde kullanılan 2016 WHO HL histopatolojik sınıflandırması şu şekildedir;

1. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
2. Klasik Hodgkin Lenfoma; nodüler sklerozan tip, mikst sellüler tip, lenfositten zengin tip, lenfositten fakir tip (21).

### 5.1. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

NLPHL tüm HL'lar arasında %5 oranında görülür, her yaş gurubunda görülebilir ve K:E oranı 1:3 şeklindedir. Hastaların %70-80'i evre I-II ile başvurur ve B semptomu nadirdir. Daha çok santral alanlardaki (mediastinal ve hiler bölge gibi) lenf nodlarını (LN) tutmaktadır. Dalak ve karaciğer tutulumu dışında ekstanodal tutulum nadirdir. Histopatolojisi; patlamış mısır veya lenfosit predominant (LP) olarak adlandırılan germinal merkez monoklonal B hücrelerinden köken alan hücrelerin nodüler veya nodüler ve diffüz proliferasyonu ile karakterizedir (22).

### 5.2. Nodüler Sklerozan Tip Klasik Hodgkin Lenfoma

Nodüler sklerozan tip, KHL vakalarının %70'ini oluşturur, genç erişkinlerde ve kadınlarda daha sık görülür. EBV ile birlikteliği nadirdir. Genellikle servikal, supraklaviküler ve mediastinal bölgeleri tutan lokalize hastalık ile karşımıza çıkar. Mediastinal lenfadenopati (LAP) vakaların %80'inde, bulky kitleler (>10 cm çapında) ise %50'sinde görülür. Histopatolojik olarak kollajen miktarından bağımsız olarak nodüler bir oluşum gözlenir. Pleomorfik şekilli, formalin duyarlı sitoplamaya sahip

laküner hücreler görülür. Bu hücrelerde hücre zarına yakın kısımda 'laküner' boşluk oluşumu göze çarpmaktadır (7,17,19).

### **5.3. Mikst Selüer Tip Klasik Hodgkin Lenfoma**

Mikst selüer tip HL, KHL vakalarının %25'ini oluşturur, erkeklerde, çocuklarda ve 50 yaş üzerinde daha sık görülür. Bu yayılımı EBV ile benzerlik göstermektedir ve %75'i EBV ile ilişkilidir. HIV ile enfekte olanlarda daha sık görülür. Mikst selüer tip; lenfositten zengin tip ile lenfositten fakir tip arasında bir ara formdur. Mediasten ve timus bezi dışında bir yayılım gösterir. Histopatolojik olarak parakortikal diffüz büyüme ile karakterizedir ve neoplastik HRS hücreleri çokça bulunur. 'Mikst selüerite' terimi ise neoplastik hücreleri çevreleyen plazma hücresi, epitelioid histiyosit, eozinofil ve T hücrelerinden oluşan reaktif ortamı temsil etmektedir (7,18,20).

### **5.4. Lenfositten Zengin Tip Klasik Hodgkin Lenfoma**

Lenfositten zengin tip, KHL'ların %5'ini oluşturur. Genellikle periferik LN tutulumu ile erken evrede karşımıza çıkar ve prognozu çok iyidir. Histopatolojik görüntüsü NLPHL'ye benzerken immunfenotiplendirmesi KHL'deki HRS hücrelerine benzemektedir. Hatta önceki yıllarda NLPHL ile lenfositten zengin tip KHL'nin aynı hastalık olduğu düşünülmekteydi. Normal lenfositlerden zengin nodüler veya diffüz arka plan içinde küçük HRS hücreleri görülür. Hemotoksilen-eozin ile boyanmalarda bu hücreler LP hücrelerine benzeyebilir (7,18,23).

### **5.5. Lenfositten Fakir Tip Klasik Hodgkin Lenfoma**

Lenfositten fakir tip, KHL'lerin <%1'ini oluşturur, ileri yaşta, erkeklerde ve HIV ile enfekte bireylerde sık görülür. Genellikle periferik LAP olmaksızın semptomatik yaygın hastalıkla başvurur ve %50'sinde kemik iliği tutulumu saptanır. Mikst selüer tip ve lenfositten fakir tip kötü prognoza sahiptir. Biyopsi örneklerinde HRS hücrelerinin diffüz infiltrasyonu görülür ve lenfositten fakir bir arka plana sahiptir (7,18,20,23).

## **6. İMMUNFENOTİPLENDİRME**

İmmunfenotiplendirme biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak ayırıcı tanısının yapılamadığı durumlarda kolaylaştırıcı bir faktördür. Özellikle histopatolojik

görüntüsü çok benzeyen NLPHL ile lenfositten zengin tip KHL gibi vakaların ayırıcı tanısı ve yeni tedavilerin geliştirilmesinde ve tedavi seçiminde çok önemlidir.

**Tablo 1: KHL ve NLBHL arasındaki immunhistokimyasal farklılıklar**

Marker	KHL	NLPHL
CD15	+/-	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD21	-/+	+
CD79a	-/+	+
CD45	-	+
EMA	-	+/-
J zinciri	-	+/-

## 7. KLİNİK BULGULAR

HL hastası asemptomatik olabilir, subjektif bulgularla veya ağrısız LN büyümesi ile başvurabilir. Servikal LN %60, mediastinal LN %20, inguinal LN %7 aksiller LN %5 ve diğerleri %8 oranında tutulum gösterir. Mediastinal LN tutulumunda asemptomatik seyir, kronik öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı nadiren vena kava superior sendromu ve üst ekstremitte ödemi görülebilir. Mediastinal LN tutulumu tesadüfen saptanabilir ve bulky kitleler olarak karşımıza çıkabilir. Subdiyafragmatik LN tutulumu ise nadirdir ve daha çok yaşlı erkeklerde görülür (24).

Hasta ateş, gece terlemesi ve vücut ağırlığının %10'undan fazla istemsiz kilo kaybı gibi sistemik şikayetlerle yani B semptomları ile başvurabilir (25). İlk HL için tanımlanan, tanımlayan hekimlerin adını taşıyan Pel-Ebstein ateşi ise 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemlerle seyreden, 40 °C'yi bulan döngüsel ateş yüksekliği olarak tanımlanır (26). Hodgkin lenfoma dışında akut CMV enfeksiyonunda veya HIV enfekte bireylerde primer progresif tüberküloz vakalarında da görülebilir (27).

Altı haftadan uzun süren yaygın kronik kaşıntı ve alkol alımı sonrası LN'lerde ağrı diğer semptomlarından (28).

Yaşlı hastalar sıklıkla infradiyafragmatik LN tutulumu ve B semptomları ile ilerlemiş hastalık olarak başvurur, mediastinal kitle nadir görülür. Bu hastalık özellikleriyle beraber, zayıf performans durumu ve komorbiditeler tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteyi artırır. Tedaviye başlamadan önce komorbid durumları ve performans durumu kapsamlı bir geriatrik inceleme ile değerlendirilmelidir (24).

HL lenfatik yolla yayılır, komşu LN'ye doğru yayılım gösterir. Paraaortik ve splenik LN'lerden dalaka yayılabilir. Dalak tutulumu varsa karaciğer ve kemik iliğine hematojen yayılım görülebilir. Dalak tutulumu olmadan karaciğer tutulumu beklenmez (25).

Ekstanodal tutulum HL hastalarının %25'inde görülür. Ekstanodal tutulumlar yerlerinden bazıları şu şekildedir; dalak, kemik, kemik iliği, akciğer, karaciğer, böbrek, kas, merkezi sinir sistemi ve cilt tutulumudur. Eritema nodozum, psoriasis ve pemfigoid benzeri bulgular ve iktiyoziform dermatit, HL'de görülen cilt bulgularındandır (24). Nörolojik semptomlar primer tutulum, metastaz veya paraneoplastik durumlara bağlı olabilir. Limbik ensefalit, Guillain-Barre sendromu (28), serebellumda dejenerasyon, korea, demiyelinizan poliradikülopati, myastenia gravis nörolojik paraneoplastik bulgulardan bazılarıdır (29). HL'de akciğer tutulduğu takdirde üst lob tutulumu daha sıktır. Tutulum paterni tek nodül, çoklu nodül, retiklonodüler infiltrat, pulmoner konsolidasyon, kavitasyon veya plevral effüzyon şeklinde olabilir (30). Renal tutulum şekilleri obstruktif üropati, hiperkalsemi, hiperürisemi, renal ven trombozu, minimal değişiklik hastalığı ve AA amiloidoz şeklindedir. Karaciğer tutulumu ise idiyopatik kolestaz veya kaybolan safra kanalı sendromu şeklinde gözlenebilir (28).

HIV ile ilişkili HL hastalarında hastalık semptomları ileri evrede ortaya çıkar. Yaygın hastalık, B semptomları, ekstanodal tutulum ile başvurulabilir. Deri, akciğer ve gastrointestinal sistem gibi ekstanodal bölgeler tutulabilir. Ekstanodal tutulum HIV ile enfekte hastalarda daha sık görülür (31). Ekstanodal tutulum ile başvuran HL hastalarında HIV açısından değerlendirme mutlaka akılda tutulmalıdır.

Ayrıca HL'nin romatoid artrit, romatizmal kalp hastalığı, Crohn hastalığı, polimiyaljiya romatika, sistemik lupus eritematozus, megaloblastik anemi ve ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği HL prognozunu kötü yönde etkilemektedir (24).

## **8. TANI**

Lenfoma tanısı yeterli doku miktarının sağlandığı biyopsinin deneyimli bir patolog tarafından incelenmesi ile konulur. İnsizyonel veya eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir, eksizyonel biyopsinin yapılamadığı durumlarda veya nüksü göstermek için ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılabilir (32).

Klinik değerlendirmede ise şunlara dikkat edilmelidir: Kapsamlı bir anamnez alınır, yaş, cinsiyet, ateş, titreme, gece terlemesi, kilo kaybı, komorbiditeler,



enfeksiyon, immun yetmezlik ve ailesel kanserler mutlaka kaydedilir. Fizik muayenede boy kilo ölçümü, LN'lerin yeri, boyutu, niteliği, hepatosplenomegali, cilt bulguları, akciğer bulguları ve nörolojik bulgular değerlendirilir. Laboratuvar değerlendirmesi için tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, glukoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, protein, albümin, laktat dehidrogenaz, HbsAg, anti Hbs, anti Hbc IgG, anti HCV ve anti HIV testleri çalışılır. Görüntüleme ise akciğer grafisi; toraks, abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografisi (BT); tüm vücut tümör 18-fluoro-2-deoksi-glikoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) evrelemek için ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılır. PET/BT kemik iliği durumunu değerlendirmede oldukça duyarlı olsa bile bazı merkezlerde HL tanısı konduğunda kemik iliği biyopsisi yapmak rutin uygulamalardandır.

## 9. EVRELEME

İlk olarak 1971'de yayınlanan Ann Arbor evrelemesi, 1989'da Costwolds tarafından modifiye edilmiştir ve günümüzde modifiye Ann Arbor evrelemesi olarak kullanılmaya devam etmektedir (33).

**Tablo 2: Modifiye Ann Arbor evreleme sistemi (34)**

Evre I	Tek LN bölgesi(I) ya da tek ekstralenfatik alan(IE)
Evre II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla LN bölgesi (II) ya da diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla LN bölgesi (IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında LN bölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfatik tutulumla dalak tutulumu eşlik ediyorsa IIISE
Evre IV	Eşlik eden LN tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu

A: Sistemik semptom yok.

B: Sistemik semptom var.

B semptomları: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybetmesi,

38 °C'nin üzeri ateş yüksekliği, gece terlemesi.

E: Ekstranodal tutulum; S: Dalak tutulumu; X: 'Bulky' hastalık

Bulky hastalık: 10 cm'den fazla veya torasik çapın 1/3'ünden fazla kitle olması

GHSg'ye (*German Hodgkin Study Group*) göre anatomik olarak LN alanları şöyledir:

- Alan A: Sağ servikal + sağ infra/supraklaviküler/nokal lenf nodları,
- Alan B: Sol servikal + sol infra/supraklaviküler/nokal lenf nodları,
- Alan C: Sağ/sol hilar + mediastinal lenf nodları,
- Alan D: Sağ aksiller lenf nodları,
- Alan E: Sol aksiller lenf nodları,
- Alan F: Karın üst bölgesindeki lenf nodları (dalak ve karaciğer hilusu ile çölyak alan),
- Alan G: Karın alt bölgesindeki lenf nodları (paraaortik ve mezenterik alan),
- Alan H: Sağ iliyak lenf nodları,
- Alan I: Sol iliyak lenf nodları,
- Alan K: Sağ inguinal + femoral lenf nodları,
- Alan L: Sol inguinal + femoral lenf nodlarıdır (35).

## 10. PROGNOZ

Evreleme yapıldıktan sonra hastalar prognoz açısından risk faktörlerine göre değerlendirilir. Erken evre (Evre I ve II) ve ileri evre (Evre III ve IV) hastalar için farklı skorlama sistemleri kullanılır. Erken evredeki hastaları değerlendirmek için farklı gruplar tarafından farklı kriterler tanımlanmıştır. GHSg, EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) ve NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) tarafından tanımlanan kriterler ve aralarındaki farklar Tablo 3'te gösterilmiştir. Erken evre hastalar için Tablo 3'teki kriterler yoksa erken evre iyi prognostik grup, kriterlerden biri varsa erken evre kötü prognostik grup olarak tanımlanır (36).

İleri evre hastaların prognozunu değerlendirmek için IPS (*International Prognostic Score*) skorlama sistemi kullanılır. IPS'de herbiri bir puan olmak üzere

toplam 7 kriter bulunur, bu kriterler şu şekildedir: 45 yaş ve üzeri, evre IV HL, erkek cinsiyet, lökosit>15.000/mL, lenfosit<600/mL veya lenfositin lökosit sayısının %8'inden az olması, hemoglobinin<10,5 g/dL, albümin<4,0 g/dL. Bu puanlamaya göre; 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan ise yüksek risk olarak değerlendirilir(36). Beş yıllık progresyonsuz sağkalımları iyi risk grubunda %84-67, orta risk grubunda %60-51, kötü risk grubunda ise %42 saptanmıştır (37).

**Tablo 3: Erken evre HL hastalarında prognoz için kullanılan skorlama sistemleri (36)**

Risk faktörleri	GHSB	EORTC	NCCN
Yaş	-	≥50	-
Histoloji	-	-	-
ESH ve B semptomları	A ise >50mm/s B ise >30mm/s	A ise >50mm/s B ise >30mm/s	≥50mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı
Mediastinal kitle	MMR >0,33	MTR >0,35	MMR >0,33
LN tutulumu	≥3	≥4	≥4
Ekstranodal tutulum	+	-	-
Bulky kitle	-	-	>10cm

MMR: Mediastinal kitle oranı

MTR: Mediasten toraks oranı

Yapılan prognostik değerlendirmeler hastaları 3 gruba ayırmaktadır ve bu gruplar tedavi algoritmasında yol göstericidir; erken evre iyi prognostik grup, erken evre kötü prognostik grup ve ileri evre.

## 11. TEDAVİ

Tanı anında yapılan tetkik ve görüntülemeler dışında tedaviye başlamadan önce tedaviye bağlı yan etkiler göz önünde bulundurularak tedavi öncesi kardiyak, pulmoner, üreme ve tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir. Elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), solunum fonksiyon testi (SFT) yapılmalı, gebelik mutlaka ekarte edilmeli, TSH, sT3 ve sT4 tetkikleri istenmelidir. Üreme çağındaki hastalarda kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) sonrası kalıcı infertilite gelişebilmektedir. Bu yüzden bu hastalar tedavi öncesi üreme danışmanlığı, sperm

bankacılığı, oosit toplama veya yumurtalık dokusu kriyoprezervasyonu açısından bilgilendirilmeli ve ilgili bölümlere mutlaka yönlendirilmelidir (38).

### **11.1. Hodgkin Lenfoma Tedavi Tarihçesi**

Röntgen ışıklarının keşfinden 8 yıl sonra 1902'de Pusey tarafından HL tedavisi için RT kullanıldı. 1966'da Vera Peters ve Henry Kaplan, HL hastalarında hastalık seyrini gözlemleyerek, yayılma paternlerinin haritasını çıkarmayı başardılar ve uygun RT alanlarını ortaya koydular. Lokalize HL'nin RT ile iyileştirilebileceğine dikkat çeken ve hastalığın erken evrelerini iyileştirmek için gerekli RT dozlarını ve kapsamını gösteren yine Kaplan'dı (39).

DeVita ve ark. tarafından 1970'de rapor edilen 43 HL hastasında 6 ay boyunca 28 günde bir uygulanan MOPP (nitrojen mustard için 'M', oncovin için 'O' (vinkristin için ticari isim), prokarbazin ve prednizon için 'PP') tedavisi sonuçlarına göre %80 tam remisyon sağlanmıştı. 10 yıllık takip sonucunda hastaliksız sağ kalım %54,6'ydı. 1978'de MOPP ve nodal RT kıyaslandığında MOPP'un RT'ye üstün olduğu kanıtlandı. RT'de yetersiz hastalık kontrolü vardı ve kanserojen, kardiyak ve pulmoner yan etkiler bulunuyordu. 1981 yılında MOPP kullanımına bağlı kanserojen etkiler, erkek infertilitesi, over fonksiyonları üzerine etkisi, *Pneumocystis carinii* gibi KT'ye özgü enfeksiyonlar gibi yan etkiler de tanımlanmıştır (39).

ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin) gibi yeni kemoterapötik ajanların keşfiyle 1973 yılında ABVD ve MOPP'um tam remisyon üzerindeki etkileri ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları karşılaştırıldı. İleri HL'lerde kalıcı remisyonları indüklemeye ABVD'nin MOPP kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Yan etkileri kıyaslandığında ise RT'de ve alkilleyici ajan içeren MOPP rejiminde akut lösemi riski varken ABVD rejiminde kardiyak ve pulmoner yan etkiler gözlenmiştir. MOPP rejiminde görülen akut yan etkileri azaltmak için bazı modifikasyonlar yapılmıştır (39). Günümüzde KT ve RT tek başına veya kombine olarak uygulanmaktadır. HL tedavinde en önemli amaç en az yan etki profiliyle sağ kalımı artırmaktır (40). Moleküler hedeflerin keşfedilmesiyle brentuksimab vedotin gibi hedefe yönelik tedaviler geliştirilmeye devam etmektedir.

### **11.2. Histoloji, Evre ve Prognostik Faktörlere Göre Tedavi Seçenekleri**

HL hastalarının prognostik değerlendirmelere göre üç gruba ayrıldığını ve tedavi algoritmasında yol gösterici olduğunu daha önce belirtmiştik. Bu gruplar; erken evre (Evre I-II) iyi prognostik grup, erken evre kötü prognostik grup ve ileri evre (Evre III-

IV). Genel olarak erken evre hastalara kısa süreli KT ardından tutulu alan radyoterapisi (TART) uygulanırken, ileri evre hastalara uzun süreli KT ve bazılarında ardından RT uygulanır.

Ayrıca HL'de yüksek sağkalım oranlarının olması, uzun dönemde tedaviye bağlı yan etkileri azaltmak için tedavi yoğunluğunun kararı için PET tedavi algoritmalarına dahil edilmiştir (41). PET/BT'de tedavi yanıtını değerlendirmek için FDG tutulum oranlarına göre beş aşamalı Deauville kriterleri tanımlanmıştır:

- 1- Tutulum yok (D1)
- 2- Tutulum  $\leq$  mediasten (D2)
- 3- Tutulum  $>$  mediasten  $\leq$  karaciğer (D3)
- 4- Tutulum  $>$  karaciğer (orta derecede artmış) (D4)
- 5- Tutulum  $>$  karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları (D5)

X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

1, 2 ve 3 negatif, 4 ve 5 pozitif (33)

### **11.2.1. Erken Evre İyi Prognostik Grupta Tedavi**

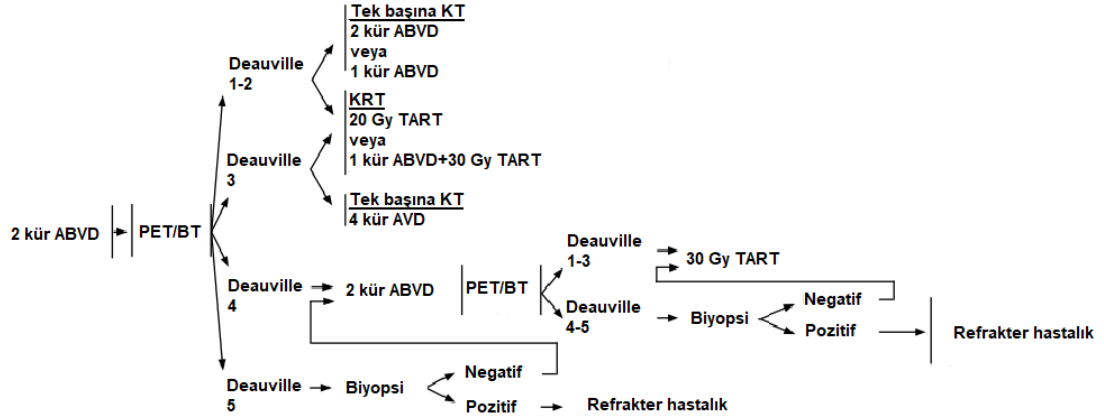
KT'nin ardından RT uygulanması standart tedavi olarak kabul edilmektedir. RT'nin yan etkilerini azaltmak için EORTC tarafından TART kavramı ortaya atılmıştır ve RT olarak TART tercih edilmektedir. EORTC ve GHSG tarafından yapılan çalışmalarda sadece RT ile kemoradyoterapi (KRT) kıyaslandığında KRT'nin sonuçları daha iyi olduğu gösterilmiştir. Beş yıl sonra olaysız sağkalım %74'e %98, 10 yıl sonra tedavi başarısızlığı olmaksızın sağkalım %67'ye %88'dir (42).

GHSG HD10 çalışmasında 1370 hastada iki kür veya dört kür ABVD ve ardından 20 veya 30 Gy TART arasında randomizasyon yapıldı. Beş yıl sonra tedavi başarısızlığı olmaksızın sağkalım %92, genel sağkalım %96,8 olarak saptandı ve 4 grup arasında etkinlik açısından bir fark bulunamadı. En az toksik yaklaşım olan iki kür ABVD döngüsü ve ardından 20 Gy TART, erken evre HL'de standart tedavi olarak benimsenmiştir (43).

GHSG HD13 çalışmasında, ABVD rejiminden tek ilacın güvenli bir şekilde çıkarılıp çıkarılmayacağını değerlendirmek için ABVD, AVD, ABV ve AV grupları oluşturuldu. İki kür KT ardından 30 Gy TART verilmesi planlandı fakat ABV ve AV kollarında vakalarda 4 kat artış olması bu iki kolun kapanmasına neden oldu ve dakarbazinin tedavide önemli olduğu anlaşıldı. Beş yıl sonra AVD ve ABVD'nin etkinlik açısından birbirine üstünlüğü gösterilemedi (42).

Tedavi etkinliği ile geç dönem yan etkiler arasındaki dengeyi kurmak amacıyla erken evre iyi prognostik grupta tedavi yaklaşımları açısından farklılıklar oluşturmuştur. Bu tedavi yaklaşımları Şekil 3'teki algoritmada özetlenmiştir.

**Şekil 3: Erken evre iyi prognostik grupta tedavi algoritması (36)**



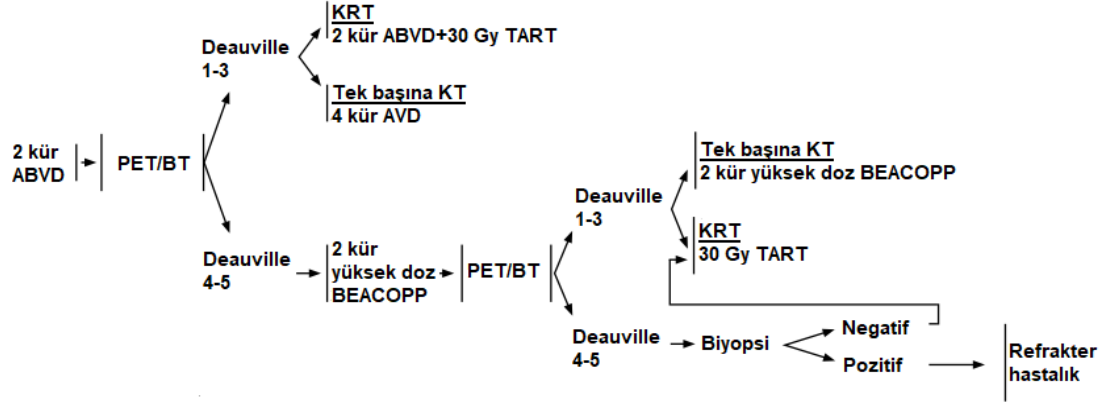
### 11.2.2. Erken Evre Kötü Prognostik Grupta Tedavi

1395 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 4 kür ABVD veya 4 kür BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) ve ardından 20 Gy veya 30 Gy TART arasında randomizasyon yapıldı. ABVD alan hastalara 30 Gy TART verilmesi gerektiği, daha yoğun bir KT olan BEACOPP alan hastalarda ise 20 Gy veya 30 Gy TART arasında benzer sonuçlar saptandı (44).

GHSG tarafından yapılan bir çalışmada hastalar 4 kür ABVD veya 2 kür yüksek doz BEACOPP ve 2 kür ABVD olarak randomize edildi. KT'nin ardından her iki kola 30 Gy TART uygulandı. Sonuçlar değerlendirildiğinde ise tedavi etkinliği arasında fark olmazken 2 kür yüksek doz BEACOPP ve 2 kür ABVD kolunda daha fazla toksisite görüldü (44).

RAPID çalışmasında erken evre hastalar 3 kür ABVD sonrası 30 Gy TART veya tedavisiz olmak üzere randomize edilmiştir. 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda iki kol arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Ancak TART almayan hastalarda daha az hastalık kontrolü olabileceği belirtilmiştir. EORTC tarafından yapılan bir çalışmada 2 kür ABVD sonrası PET negatif gelen hastalar TART alan ve almayan olarak randomize edildi. Tek başına KT alanlarda daha zayıf bir hastalık kontrolü varken sağkalım üzerine zararlı bir etkisi gösterilmemiştir (44).

**Şekil 4: Erken evre kötü prognostik grupta tedavi algoritması (36)**



### 11.2.3. İleri Evre Hastalarda Tedavi

İleri evre HL hastalarında yüksek doz BEACOPP gibi yoğun KT'lerin kullanımı, yüksek kür oranları ile iyi bir hastalık kontrolü ve uzun süreli bir sağkalım sağlamıştır. İtalyan HD2000 çalışmasında 6 kür ABVD veya 4 kür yüksek doz BEACOPP alan hastalarda 10 yıllık sağkalım %84'e %85, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %68'e %81, ikincil malignitelerin 10 yıllık kümülatif insidansı %0,7'ye %6,6 olarak saptanmıştır (45,46).

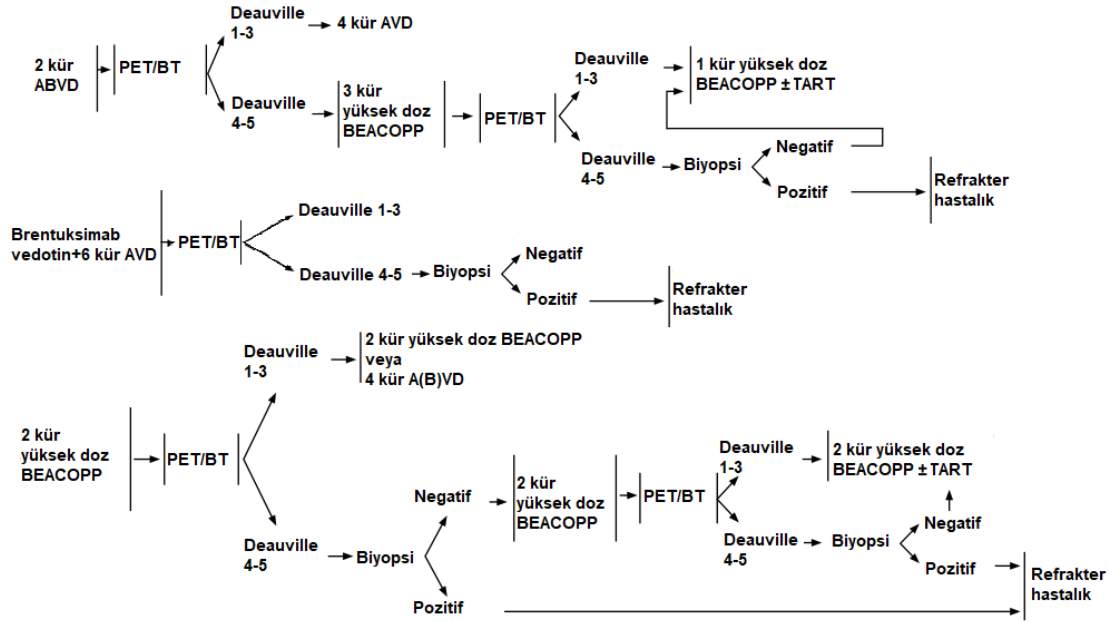
IPS yani uluslararası prognoz skorlama sistemi ileri evre hastalarda ilk tedavi kararının verilmesinde önemlidir. Evre IV veya IPS skoru 3'ün üzerinde olanlar başlangıçta 2 doz yüksek doz BEACOPP aldığına başlangıçta ABVD alanlara göre daha iyi hastalık kontrolü sağlanmıştır. Diğerlerinde ilk seçenek tedavi ABVD olabilir. Takipte ise tedavi yanıtına göre tedavi kararı verilir ve PET/BT'den faydalanılır. RATHL çalışmasında 2 kür ABVD alan sonra PET negatif olan hastalar 4 kür AVD veya 4 kür ABVD şeklinde randomize edildi. PET pozitif olan hastalar ise 6 kür BEACOPP veya 4 kür yüksek doz BEACOPP olarak randomize edildi. 3 yıllık takipten sonra PET negatif hastalarda 6 kür ABVD ile 2 kür ABVD+4 kür AVD alanlar arasında toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri benzer saptanmıştır. Yani erken metabolik yanıtı olan hastalarda bleomisin'in ihmal edilebileceği gösterilmiştir. PET pozitif hastalarda ise BEACOPP sonrası progresyonsuz sağkalım %67,5 saptanmıştır, daha önce yapılan çalışmalarda PET pozitif hastalarda ABVD ile devam edildiğinde progresyonsuz sağkalımın %13-28 olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla erken metabolik yanıtı olmayan hastalarda BEACOPP ile devam etmek daha uygundur (46).

GHSB HD 18 çalışmasında 2 kür yüksek doz BEACOPP sonrası PET negatif olan hastalar 2 ve 4 kür daha yüksek doz BEACOPP şeklinde randomize edildi.

Toplam 4 kür ve 6 kür yüksek doz BEACOPP tedavisi alanlar 5 yıl sonra karşılaştırıldığında toplam sağkalım %97,7'ye %95,4, progresyonsuz sağkalım %92,2'ye %90,8 şeklindeydi. Dört kür yüksek doz BEACOPP tedavisi alanlarda sonuç daha iyi saptanmıştır (46).

Brentuksimab vedotin (BV) CD30 monoklonal antikoru ile hücre döngüsünü bozan ve apoptoza yol açan antimikrotübül bir ajanın birleşmesinden oluşur. ABVD+BV şeklinde verildiğinde ciddi pulmoner toksisteler ortaya çıktığı gösterilmiştir. Evre III-IV hastalar 6 kür ABVD veya 6 kür AVD+BV şeklinde randomize edildiğinde 2 yıl sonra toplam sağkalım sonuçları benzerken progresyonsuz sağkalımda AVD+BV lehine %4,9'luk bir fark saptanmıştır. AVD+BV grubunda grade 3-4 nöropati ve febril nötropeni daha sık gözlenmiştir. Yaş ve komorbidite nedeniyle bleomisin alamayan grupta tercih edilebilir, nöropatisi varsa kontraendikedir (46).

**Şekil 5: İleri evre hastalarda tedavi algoritması (36)**



#### 11.2.4. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi

KHL hücrelerinden farklı B hücre yüzey markerları içermesi nedeniyle tedavisi ayrı bir grup olarak değerlendirilmektedir. Farklı tedavi görüşlerinin bir sonucu olarak geniş bir tedavi görüş skalası bulunmaktadır. Tek başına KT, tek başına RT, KRT, ileri evre ve inkomplet rezeksiyon yapılan hastalarda tedavisiz takip ve anti-CD20 monoklonal antikor tedavisi gibi seçenekler bulunmaktadır (47).



Yapılan HL çalışmalarında genel olarak NLPHL ayrıca değerlendirilmemiş tüm histopatolojik sınıflarla birlikte değerlendirilmiştir. Tarihsel olarak, erken evre NLPHL sadece RT ile tedavi edilmiştir. Tek başına RT alan hastalar için 1969-1995 yıllarında tanı alan hastalar retrospektif olarak incelendiğinde evre I-II 202 hastanın toplam sağkalımı %83,3, progresyon olmaması %82 olarak saptanmıştır. Bu dönemlerde daha geniş alana daha yüksek dozda RT uygulandığı bilinmektedir ve RT'ye bağlı yan etkileri de gözlenmiştir. Daha düşük dozlarda ve sınırlı alanlara RT uygulandığında sonuçların nasıl olacağı, yan etki profilinin nasıl olacağının KHL için güvenilirliği gösterilmesine rağmen NLPHL'de de ortaya konabilmesi için daha çok çalışma ve zaman gerekmektedir. Günümüzde NLPHL için tek başına RT uygulandığında en az 30 Gy olması önerilmektedir ve bu değerlerde sekonder malignite gelişme riski yüksektir. Hastalığın tamamen rezeke edildiği ve tedavi toksisitesinin önemli olduğu durumlarda yakın takip ile tedavisiz izlem yapılabilir (47).

Erken evre hastalarda özellikle evre II'lerde KRT seçilmesi önerilmektedir fakat optimal KT bilinmemektedir. ESMO (*European Society for Medical Oncology*) kılavuzları ABVD veya yüksek doz BEACOPP kullanımını desteklerken ve NCCN kılavuzları ABVD, CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednison), CVP (siklofosamid, vinkristin ve prednison) veya doz ayarlanmış EPOCH (etoposid, prednison, vinkristin, siklofosamid ve doksorubisin) tedavilerini önerir. İçlerinde AVBD rejimi onaylanan bir rejimdir. NLPHL'de LP hücrelerinde CD20 pozitifliği olması nedeniyle anti CD20 monoklonal antikoları (rituksimab gibi) tedavide değerlendirilmiştir. Rituksimab ile yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt alındığı gösterilmiş fakat erken nüksler bildirilmiştir. Nüksleri engellemek adına KT'lerle kombine etmek veya doz aralıklarını açmak gibi düzenlemeler yapılmıştır. İleri evre hastalara R-CHOP (rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednison) şeklinde tedavi verilmiştir fakat yüksek kür oranlarının uzun süreli takiplerle onaylanması gerekmektedir (47).

### **11.3. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi**

Lenfoma yanıtı değerlendirilirken PET/BT veya BT'deki önceden tanımlanmış hedef lezyonların boyutundaki veya tutulumundaki değişime dayalı bir değerlendirme yapılır ve tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık olarak sınıflandırılır. Lugano kriterlerine göre tedavi yanıtları Tablo 4'te gösterilmiştir (48).

**Tablo 4: Lugano kriterlerine göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi (48)**

YANIT	PET/BT	BT
<b>Tam yanıt</b>	Rezidüel kitle olsun olmasın D1-D2-D3 tutulumlarının olması	LN'lerin en büyük çapı ≤1,5cm olması, extranodal tutulum olmaması
<b>Kısmi yanıt</b>	Bazale göre azalmış fakat D4-D5 tutulum olması, bazale göre splenik ve kemik iliği tutulumunun azalması fakat normalden fazla olması	6 lezyonda dikey çapların toplamının ve dalak boyutunun ≥%50 küçülmesi
<b>Stabil hastalık</b>	Bazale göre değişiklik göstermeyen D4-D5 tutulumlarının olması, kemik iliği tutulumunun değişmemesi	6 lezyonda dikey çapların toplamının <%50 küçülmesi
<b>Progresif hastalık</b>	Bazale göre artmış ve/veya yeni ortaya çıkmış D4-D5 tutulumlarının olması, lenfoma ile uyumlu ektranodal tutulumlarının olması, kemik iliğinde yeni ortaya çıkan tutulumlarının olması	LN'lerin en büyük çapında >%50 artış olması, LN çapında artış olması ( 2cm ise en az 0,5cm, >2cm ise en az 1cm), splenomegalide artış olması, kemik iliğinde yeni ortaya çıkan tutulumlarının olması

#### 11.4. Relaps ve Refrakter Hodgkin Lenfomada Tedavi

Refrakter hastalık veya relaps durumunda sekonder tedaviye ihtiyaç duyulur. Refrakter hastalık, lenfomanın birincil tedavi sırasında ilerlediği veya bu tedaviye rağmen devam ettiği biyopsi ile kanıtlanması durumudur. Relaps ise tam bir remisyona sonuçlanan birincil tedavinin tamamlanmasından sonra hastalığın tekrar ortaya çıkması anlamına gelir. Primer tedavi yaklaşımındaki gelişmeler eskiye göre relaps riskinin azalmasını sağlamıştır. Erken evre hastalarda ileri evre hastalara göre relaps ve refrakter hastalık görülme oranı daha düşüktür. İleri evre hastalarda yapılan bir çalışmada IPS skora göre 0-1 puan alanlarda %20, 4 puan ve üzeri alanlarda %50 refrakter hastalık görülmüştür. Bu grup hastalar refrakter hastalık ve relaps açısından mutlaka akılda tutulmalıdır (49,50).

Primer tedaviden sonra progresyon gösteren hastalarda sekonder tedavide standart tedavi yaklaşımı kurtarma tedavisinin ardından otolog kök hücre nakli (OKHN) şeklindedir, hastaların %50'sinde yanıt alınır. OKHN maliyeti ve toksisitesi yüksek olduğu için hastalar dikkatli seçilmelidir. Primer KT sırasında ilerleyen veya biyopsi ile kalıcı hastalık olduğu gösterilen refrakter hastalarda ve RT+KT veya tek başına KT ile remisyona giren hastalarda relaps görülmesi durumunda OKHN tedavisi düşünülmelidir. Refrakter hastalıkta diğer tedavi seçenekleriyle iyileşme şansı çok düşüktür, OKHN kabul gören bir tedavi seçeneğidir. Relapsta ise tartışmalı olan kısımlar bulunmaktadır. Primer tedaviden en az 1 yıl sonra relaps

görülenler, B semptomu yoksa ve daha önce RT uygulanmayan LN'de relaps görüldüyse OKHN açısından tartışmalıdır fakat endikedir. Mutlak endikasyonu olan durumlar ise primer tedaviden en fazla 1 yıl sonra relaps görülenler, B semptomları ile relaps ortaya çıkması, ektranodal relaps olması, daha önce RT uygulanan LN'de relaps görülmesidir (50,51).

Sekonder tedavide kullanılan KT'ler kurtarma tedavisi olarak adlandırılmaktadır, kurtarma tedavi rejimlerinde ilk seçenek ve ikinci seçenek tedaviler şu şekildedir (52);

İkinci sıra ve sonraki tedavi seçenekleri;

- Brentuksimab vedotin
- Brentuksimab vedotin + bendamustin
- Brentuksimab vedotin + nivolumab
- DHAP (deksametazon, sisplatin, yüksek doz sitarabin)
- ESHAP (etopozid, metilprednizolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin)
- Gemsitabin/bendamustin/vinorelbin
- GVD (gemsitabin, vinorelbin, lipozomal doksorubisin)
- GVD + pembrolizumab
- ICE (ifosfamid, karboplatin, etopozid)
- IGEV (ifosfamid, gemsitabin, vinorelbin)
- Pembrolizumab (nakil adayı olmayan hastalar için) (36)

Üçüncü sıra ve sonraki tedavi seçenekleri;

- Bendamustin
- Bendamustin + karboplatin + etopozid
- C-MOPP (siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon)
- Everolimus
- GCD (gemsitabin, sisplatin, deksametazon)
- GEMOX (gemsitabin, oksaliplatin)
- Lenalidomid
- MINE (etopozid, ifosfamid, mesna, mitoksantron)
- Mini-BEAM (karmustin, sitarabin, etopozid, melfalan)
- Nivolumab
- Pembrolizumab (36)

## 12. TEDAVİ SONRASI TAKİP

Remisyonadaki HL hastalarının düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir. İlk yıl 3 ayda bir, 2-4 yıl 6 ayda bir, sonra yıllarda yılda bir şekilde takip edilmelidir. Anamnez, fizik muayene ve hemogram, ESH, biyokimya mutlaka değerlendirilmelidir. Remisyonunda HL'de asemptomatik ise rutin radyolojik görüntüleme önerilmez. Nüks şüphesi varlığında görüntüleme ve ardından biyopsi önerilir (36,53).

HL hastalarına yıllık influenza aşısı önerilir. Splenektomi yapılan veya dalaka RT uygulanan hastalara *n.meningitidis*, *h.influenza tip B* ve *s.pneumona* aşuları yapılmalıdır (54).

Ayrıca KT ve RT'ye bağlı tedavi komplikasyonları açısından dikkatli olunmalı ve riskli hastalarda kanser tarama testlerine önem verilmelidir. 30 yaş altında, aksiller ve/veya torasik  $\geq 20$  Gy RT alan kadınlar meme kanseri açısından risk altındadır. Tedavi bitiminden 8 yıl sonra veya 40 yaşından sonra meme kanseri taramaları yapılmalı fakat 25 yaşından önce başlanmamalıdır. Altı ayda bir kendi kendine elle muayene ve yılda bir meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve mamografi ile değerlendirilmelidir. Yine RT'ye bağlı cilt kanseri, kolon kanseri ve akciğer kanseri açısından takipler sırasında ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır (53,54).

Antrasiklin içeren KT veya mediastinal RT alan asemptomatik hastalara tedaviden beş yıl sonra EKG ve EKO önerilir, tedaviden on yıl sonra ise koroner kalp hastalığını saptamak veya ekarte etmek için muayene ve tetkik edilmelidir. Tiroid bezi çevresine RT uygulanan hastalarda yılda bir tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü yapılmalıdır. Bleomisin içeren KT veya toraksa RT uygulanan hastalara tedaviden 12 ay sonra SFT ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümü yapılmalıdır. Tedaviden sonra gonadal yetmezlik ve erken menoz açısından da mutlaka değerlendirilmelidir (53,54).

## 13. TEDAVİYE BAĞLI GEÇ YAN ETKİLER

Günümüzdeki tedaviler sayesinde HL'de sağkalım oranları oldukça artış göstermiştir fakat ilerleyen yıllarda tedaviyle ilişkili geç yan etkilere bağlı mortalite ve morbidite oranlarının popülasyona göre yüksek olduğu görülmüştür. HL tedavisinde amaç yüksek remisyon oranlarıyla beraber geç dönem yan etkileri en aza indirmek olmalıdır. Tedaviye bağlı potansiyel geç yan etkiler KT türüne ve dozuna, RT uygulama bölgesine ve dozuna, hastanın komorbidite ve risk faktörlerine göre

değişiklik göstermektedir. Bu yan etkilere genetik yatkınlık, immün disfonksiyon ve çevresel faktörlerin de katkısı olduğu düşünülmektedir (54,55).

### **13.1. Sekonder Malignite**

RT alan hastalarda solid tümör ve KT alan hastalarda lösemi riskinin arttığı literatürde bildirilmiştir. 1965-2000 yılları arasında tedavi edilen HL hastalarında yapılan bir çalışmada sekonder malignitenin 40 yıllık kümülatif insidansı %43,6 olarak bildirilmiştir. Yüksek insidansa sahip olanlar lösemi, bağ doku, plevra, tiroid kanseri, Hodgkin dışı lenfoma iken orta düzey insidansa sahip olanlar akciğer, meme, mide, özefagus, kolon, rektum, serviks, farinks kanseri ve melanom şeklindedir. 1965-1988 ile 1989-2000 yılları arasında tedavi almış HL hastalarında sekonder malignite riskinin kıyaslandığı bir çalışmada ikinci grupta lösemi riski azalırken solid tümör riskinde bir değişiklik saptanmamıştır. KT politikasındaki değişimler lösemi riskini azaltmıştır fakat RT politikasındaki değişimlerin sonraki yıllarda olması nedeniyle solid tümör riskinde değişiklik olmadığı görülmüştür (56,57).

Erken yaşta tedavi alanlarda solid tümör riski daha yüksektir. RT dozu arttıkça ve alanı genişledikçe solid tümör riski artış gösterir. Mesela meme kanseri için 7-23 Gy arası RT ile  $\geq 40,5$  Gy RT karşılaştırıldığında ikinci grupta 8 kat daha fazla meme kanseri görüldüğü gösterilmiştir (57).

Alkileyici ajan ve topoizomerez II inhibitörü kullanan hastalarda 2-8 yıl sonra tedavi ilişkili akut myeloid lösemi (AML) ve myelodisplastik sendrom (MDS) görülebilir. GHSG tarafından yapılan HD9 çalışmasında yüksek doz BEACOPP ilişkili AML ve MDS'nin 10 yıllık kümülatif insidansı %6-7 olarak saptanmıştır (46).

### **13.2. Kardiyovasküler Hastalık**

HL'de kalbi içeren RT ve antrasiklin içeren KT sonrası kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırabilir. RT'ye bağlı KVH'ler; koroner arter hastalığı (KAH), kalp kapak hastalığı (KKH), miyokardiyal disfonksiyon, aritmi ve perikardiyal hastalığı içerir. Antrasiklinler kümülatif doza bağlı olarak kardiyomiyopatiye (KMP) ve kalp yetmezliğine (KY) yol açabilir. RT ve antrasiklin ile ilişkili kardiyak hasarın farklı patogenezi vardır. RT damar endoteline zarar verip aterosklerozun hızlanmasına, vasküler stenoza ve tromboembolizm riskinde artışa neden olur. Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite miyokardiyal kütle kaybı, kardiyak yeniden şekillenme ve kardiyak disfonksiyon şeklinde ortaya çıkar (58).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 1965-1996 yılları arasında tedavi alan HL hastalarından 5 yıl sonra sağkalanlar incelendiğinde, 35 yıllık takip sonunda genel populasyonla kıyaslandığında KAH ve KY için 4-8 kat risk artışı ve 40 yıllık KVH kümülatif insidansı %50 olarak saptanmıştır (59). Bir vaka kontrol çalışmasında KAH riski RT'nin dozu arttıkça Gy başına %7,4 artış göstermiştir. Ortalama dozu 20 Gy olan hastalarda KAH riski 2,5 kat artmıştır. Tedaviyi takiben gelişen KY risk artışı oranları 0 Gy ile kıyaslandığında 1-15 Gy, 16-20 Gy, 21-25 Gy ve  $\geq$  26 Gy dozları için sırasıyla 1,27, 1,65, 3,84 ve 4,39 şeklindedir. 0-15 Gy, 16-20 Gy ve  $\geq$  21 Gy dozlarında RT alanların 25 yıllık kümülatif insidansları antrasiklin almayan grupta sırasıyla %4,4, %6,2 ve %13,3 iken, antrasiklin alan grupta sırasıyla %11,2, %15,9 ve %32,9 şeklindedir (58).

Antrasiklinlerin kardiyotoksitesisi başladığı zamana göre akut ve kronik olarak ayrılabilir. Akut hasar antrasiklinlerin uygulanmasından hemen sonra meydana gelir ve doza bağlı değildir. Geçici taşikardiler (sinüs, supraventriküler, jünyon, ventriküler), atriyoventriküler blok, dal blokları ve spesifik olmayan EKG değişiklikleri (ST ve T dalgası, QRS voltajının azalması ve QT aralığının uzaması) şeklinde olabilir. Geçici kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon veya koroner arter spazmı gibi akut geri dönüşümlü durumlar da görülebilir. Bu anormallikler kronik kardiyotoksitesite gelişimi için prediktif değildir. Antrasiklinin kronik kardiyotoksitesitesi daha ciddi bir durum oluşturmaktadır; kalp yetmezliği (KY), kardiyomiyopati (KMP) ve ölüm şeklinde ortaya çıkabilir. Bazı yazarlar tarafından, başlangıcın tedavi bitiminden 1 yıldan az veya daha fazla olmasına göre kronik ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılır. Kronik ve geç başlangıçlı kardiyotoksitesitenin klinik belirtiler aynıdır ve prognoz açısından fark bulunmamaktadır. Kümülatif doz, kronik toksitesite için ana risk faktörü gibi görünmektedir. Toksikite gelişmesi durumunda tedaviye erken başlayabilmek için tedavi sonrası takip gerektirir. Ekokardiyografik anormalliklerin insidansı takip süresi arttıkça artış gösterir (60,61).

Doksorubisin ilişkili KVH insidansının 400, 550 ve 700 mg/m<sup>2</sup> kümülatif dozlarında oranı sırasıyla %3-5, %7-26 ve %18-48 olduğu bildirilmiştir. ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre doksorubisin dozu  $\geq$ 250 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde ise doksorubisin ilişkili KVH gelişme riski yüksektir (62).

HL tedavisi sonrası gelişen KVH'lerin yönetiminde hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara, obezite ve sedanter yaşam gibi konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü de önemlidir (58).

### 13.3. Pulmoner Disfonksiyon

HL tedavisi ile ilişkili pulmoner disfonksiyon bleomisin ve mediastinal RT ile ilişkilidir. Bleomisinin pulmoner toksisitesi %18-46 arasında değişiklik göstermektedir ve mortal seyredebilir (55). Bleomisinin >400 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki kümülatif dozlarında pulmoner toksisite oranları daha yüksektir. Kümülatif dozlar <400 mg/m<sup>2</sup>'nin altında ise ciddi akciğer hasarı çok nadir görülür, <50 mg/m<sup>2</sup>'nin altında akciğer hasarı beklenmez (63). Bleomisinin akciğer toksisitesi için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada böbrek yetmezliği olması, 40 yaş üzeri hastalar ve bleomisin kümülatif dozunun >300 mg/m<sup>2</sup> olması risk faktörü olarak gösterilmiştir (64).

ABVD ve mediastinal RT uygulanan hastalardan 5 yıl sonra sağkalanların değerlendirildiği bir çalışmada %30'unda nefes darlığı ve TLC, FVC, FEV1 ve DLCO'da düşüş saptanmıştır, %50'den fazlasında pulmoner fibrosis olduğu görülmüştür. Tayvan ve Japonya'da 101 HL hastası ile yapılan bir çalışmada tedavi sonrası 34 hastada radyasyon pnömonisi geliştiği görülmüştür. Evre I-II ve evre III-IV radyasyon pnömonisi olarak gruplandırıldığında evre III-IV radyasyon pnömonisi olanların hepsinin  $\geq 35$  Gy dozda mediastinal RT aldığı gösterilmiştir. Modern yöntemlerle uygulanan RT'de radyasyon pnömonisi daha nadir görülmektedir. Modern yöntemlerle uygulanan mediastinal RT ile tedavi edilen 64 HL hastasında radyasyon pnömonisi insidansı %3 olarak saptanmıştır. Ortalama radyasyon dozu 12,2 Gy iken radyasyon pnömonisi gelişen iki hastanın RT dozu 16,4 Gy ve 17,6 Gy'dir (46,57,65).

RT'nin küçük alanlara düşük dozlarda uygulanması, KT sayılarında azalma veya bleomisinin tedaviden çıkarılması gibi gelişmelerle pulmoner toksisite azaltılabileceği düşünülmektedir (55). Pulmoner değerlendirmede, akciğerin bazal kapasitesinin 1/3'ü kadar akciğer fonksiyonlarında azalma tolere edilemiyor veya edilemeyecekse bleomisin tedaviden çıkarılabilir (66).

### 13.4. Tiroid Bozuklukları

HL tedavisinde boyuna RT alan hastalarda RT dozu arttıkça ve takip süresi uzadıkça özellikle hipotiroidi olmak üzere tiroid bozuklukları ortaya çıkar. HL tedavisinde boyuna RT uygulananlar 20 yıl sonra değerlendirildiğinde 35-49 Gy dozunda %30,  $\geq 45$  Gy dozunda %50 hipotiroidi saptanmıştır. 1677 HL hastası üzerinde yapılan bir çalışmada tiroid hastalıklarının 20 ve 26 yıllık riskleri sırasıyla %52 ve %67 şeklinde olduğu gösterilmiştir. HL tedavisi sonrası sağkalanlar

değerlendirildiğinde özellikle kadınlarda hipertiroidizm, tiroid nodülleri ve tiroid kanseri gibi diğer tiroid bozukluklarının insidansı normal popülasyona göre daha yüksektir. Bu yüzden boyna RT alanların tiroid fonksiyonları açısından takip edilmesi gerekir ve hipotiroidler tiroid hormon replasman tedavisi ile yönetilir (57,67).

### **13.5. Gonadotoksisite ve Erken Menopoz**

RT ve KT, RT dozuna, RT bölgesine, toplam KT dozuna, tedavi yaşına ve ilaç tipine bağlı olarak erkek ve kadınlarda fertilité üzerinde geçici veya kalıcı etkiler oluşturabilir. Erkeklerde testis RT dozu < 0,2 Gy ise FSH (folikül stimülan hormon) ve sperm sayısı üzerinde önemli bir etkisi yoktur, ≥ 1,2 Gy ise spermatogenezi bozmaktadır. Kadınlarda RT'ye bağlı over disfonksiyonu tedavi yaşı ve RT dozundan etkilenir. 40 yaş altında <1,5 Gy over RT dozu nadiren steriliteye neden olur. 2,5-5 Gy over RT dozu 15-40 yaş arası kadınlarda %30-40, 40 yaş üzerinde ise %90 steriliteye neden olur. Uterusun RT ye maruz kalması abortus, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir (57).

Alkilyici ajan içeren KT rejimleri, içermeyenlere göre daha fazla sterilite riski taşır. ABVD tedavisi alan erkeklerin 1/3'ünde geçici azospermi görülür çoğunlukla tamamen düzelme gösterir. GHSG tarafından yapılan HD15 çalışmasında 6-8 kür BEACOPP tedavisi alan erkeklerin %89'unda oligospermi ile uyumlu FSH seviyeleri görülürken, kadınlarda 30 yaş üzerindekiilerin 1/3'ünde menopoz semptomları görülmüştür. De Bruin ve ark. ile 518 HL tedavisi alan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada 40 yaş altında menopoza girenler erken menopoz olarak değerlendirilmiştir. MOPP ve MOPP/ABV tedavisi sonrası erken menopoz riski %63 ve %42 şeklindedir. ABVD ile tedavinin ise erken menopoz ve kadın fertilitesi üzerine önemli bir etkisi gösterilememiştir (46,57,67,68).

Erkeklerde serum FSH düzeyindeki artış, testiküler disfonksiyonun ilk dolaylı göstergesi olarak kabul edilir ve alkilyici ajanlarda diğerlerine göre daha fazla rapor edilmiştir. LH (lüteinleştirici hormon) ve FSH seviyeleri, alkilyici ajanların kümülatif dozu ile ters orantılıdır. Düşük doz alkilyici ajanlardan sonra LH/FSH değişikliği saptanmamıştır. Kadınlarda FSH ve LH over rezervi için öngördürücüdür. FSH over disfonksiyonunda normalin üzerine çıkar. Over fonksiyonunu değerlendirmek için inhibin B ve antimüllerien hormon da kullanılabilir (69).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 15.03.2021 tarihli ve 01 sayılı karar ile onay alındı. Projede gerçekleştirilen bütün aşamalar Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

1 Ocak 2002 – 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran, 17 yaş ve üzeri, patolojik olarak HL tanısı alan ve günümüzde ilk tedavinin üzerinden en az 10 yıl geçmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar telefonla arandı, ulaşılanlar çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmayı kabul etmeleri halinde planlanan tetkikleri yapılmak üzere hastaneye çağırıldı, onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, histopatolojisi, klinik evrelemesi, B semptomları, prognostik faktörleri, tedavi protokolleri, tedavi yanıtları, nüks olup olmadığı, nüks halinde uygulanan tedavi protokolleri, adriamisin ve bleomisin kümülatif dozları, RT bölgesi kaydedildi. Boyu, kilosu, VKİ (vücut kitle indeksi), kronik hastalıkları, sigara kullanımı, ailede kardiyovasküler hastalık varlığı, tedavi öncesi ve sonrası çocuk sayısı, kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası gebelik sayısı, menapoza girenlerde menopoz yaşı ve tedavi öncesi üreme fonksiyonlarının korunması istenmişse uygulanan yöntemler sorgulandı. Hastalarda tam kan sayımı; ESH; biyokimyasal testlerden açlık kan glukozu, üre, kreatinin, ALT, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, ürik asit, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, CRP, beta-2 mikroglobulin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, non-HDL kolesterol düzeyi çalışıldı. Tiroid fonksiyonları açısından TSH ve sT4; üreme fonksiyonları açısından tüm hastalarda FSH, LH, kadınlarda estradiol, erkeklerde total testosteron düzeylerine bakıldı.

Lenfoma tanısı ekseyonel biyopsi sonuçlarının histopatolojik olarak incelenmesi ile konulmuştu. Modifiye Ann Arbor evreleme sistemine göre evre I-II-III-IV olarak klinik evreleme yapıldı. B semptomları olan son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybetmesi, 38 °C'nin üzeri ateş yüksekliği ve gece terlemesi semptomları sorgulandı. Hastalar prognostik açıdan değerlendirilirken erken evre (Evre I ve II) hastalar EORTC skorlama sistemi ile ve ileri evre (Evre III ve IV) hastalar IPS skorlama sistemi ile değerlendirildi. EORTC kriterleri; 50 yaş ve üzeri, B semptomu yoksa ESH>50mm/s veya B semptomu varsa ESH>30mm/s olması, MTR >0,35 olması, LN tutulumu sayısı 4 ve üzeri olması şeklindedir. Erken evre hastalar için EORTC kriterleri yoksa erken evre iyi prognostik grup, kriterlerden biri

varsa erken evre kötü prognostik grup olarak tanımlandı. IPS'de herbiri bir puan olmak üzere toplam 7 kriter bulunur, bu kriterler şu şekildedir: 45 yaş ve üzeri, evre IV HL, erkek cinsiyet, lökosit>15.000/mL, lenfosit<600/mL veya lenfositin lökosit sayısının %8'inden az olması, hemoglobin<10,5 g/dL, albümin<4,0 g/dL. Bu puanlamaya göre hastalara 0-7 arasında puanlama yapıldı; 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan ise yüksek risk olarak değerlendirildi.

RT uygulama bölgeleri boyun, mediasten, aksiller şeklinde kaydedildi. Kullanılan tedavi protokollerinin ABVD, MOPP, BEACOPP, yüksek doz BEACOPP, BV-VD, DHAP, ASHAP, ICE, MVC, ESHAP, Bu/Cy, BEAM şeklinde olduğu görüldü. Protokollerin ayrıntıları şu şekildedir;

ABVD protokolü:

Adriamisin 25 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 15. günler IV  
Bleomisin 10 U/m<sup>2</sup>, 1 ve 15. günler IV  
Vinblastin 6 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 15. günler IV  
Dakarbazin 375 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 15. günler IV

MOPP protokolü:

Mekloreタミン 6 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler IV  
Vinkristin 1,4 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler IV (max:2mg)  
Prokarbazin 100 mg/m<sup>2</sup>, 1-14. günler PO  
Prednizolon 40 mg/m<sup>2</sup>, 1-14. günler PO

BEACOPP protokolü:

Bleomisin 10 mg/m<sup>2</sup>, 8. gün IV  
Etopozid 100 mg/m<sup>2</sup>, 1-3. günler IV  
Adriamisin 25 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün IV  
Siklofosamid 650 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün IV  
Vinkristin 1,4 mg/m<sup>2</sup>, 8. gün IV (max:2mg)  
Prokarbazin 100 mg/m<sup>2</sup>, 1-7. günler PO  
Prednizolon 40 mg/m<sup>2</sup>, 1-14. günler PO

Yüksek doz BEACOPP:

Bleomisin 10 mg/m<sup>2</sup>, 8. gün IV  
Etopozid 200 mg/m<sup>2</sup>, 1-3. günler IV  
Adriamisin 35 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün IV

Siklofosfamid 1250 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün IV  
Vinkristin 1,4 mg/m<sup>2</sup>, 8. gün IV (max:2mg)  
Prokarbazin 100 mg/m<sup>2</sup>, 1-7. günler PO  
Prednizolon 40 mg/m<sup>2</sup>, 1-14. günler PO

BV-VD protokolü:

Brentuksimab vedotin 1,2 mg/kg, 1 ve 15. günler IV (max:120 mg)  
Vinblastin 6 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 15. günler IV  
Dakarbazin 375 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 15. günler IV

DHAP protokolü:

Deksametazon 40 mg, 1-4. günler PO  
Yüksek doz sitarabin 2000 mg/m<sup>2</sup>, 2. gün IV, 2x1  
Sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün IV

ASHAP protokolü:

Adriamisin 10 mg/m<sup>2</sup>, 1-4. gün IV  
Metilprednizolon 500 mg, 1-5. gün IV  
Yüksek doz sitarabin 1500 mg/m<sup>2</sup>, 5. gün IV  
Sisplatin 25 mg/m<sup>2</sup>, 1-4 gün IV

ICE protokolü:

İfosfamid/Mesna 5 gr/5 gr/m<sup>2</sup>, 2. gün IV  
Karboplatin 5 AUC, 2. gün IV (max:800mg)  
Etopozid 100 mg/m<sup>2</sup> 1-3. gün IV

MVC protokolü:

Mitoksantron 8 mg/m<sup>2</sup>, 1-3. gün IV  
Vinblastin 8 mg, 1 ve 22. gün IV  
CCNU (lomustin) 100 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün IV/PO

ESHAP protokolü:

Etoposid 40 mg/m<sup>2</sup>, 1-4. gün IV  
Metilprednizolon 500 mg, 1-5. gün IV  
Yüksek doz sitarabin 2000 mg/m<sup>2</sup>, 5. gün IV

Sisplatin 25 mg/m<sup>2</sup>, 1-4 gün IV

Bu/Cy protokolü OKHN öncesi kullanılır:

Siklofosamid 60 mg/kg, -7 ve -6. gün IV

Mesna 60 mg/kg, -7 ve -6. gün IV

Busulfan 3,2 mg/kg, -5, -4, -3 ve -2. gün IV

BEAM protokolü OKHN öncesi kullanılır:

Karmustine 300 mg/m<sup>2</sup>, -7. gün IV

Etopozid 200 mg/m<sup>2</sup>, -6,-5,-4 ve -3. günler IV

Sitarabin 400 mg/m<sup>2</sup>, -6,-5,-4 ve -3. günler IV

Melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>, -1.gün IV

## 1. SEKONDER MALİGNİTE AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

HL tedavisinden sonra patolojik olarak ortaya konmuş maligniteler sekonder malignite olarak kabul edildi. Aksiller ve/veya mediastinal RT alan riskli hastalara meme kanseri açısından mamografi ile tarama yapıldı. 10-30 yaşları arasında göğsüne RT alan kadınlar için mamografiye ek olarak meme MRG yapıldı. Hastaların görüntüleme raporları Tablo 5'te gösterilen BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) sınıflandırmasına göre değerlendirildi.

Tablo 5: BI-RADS sınıflandırması (70)

<b>BI-RADS 0</b>	Yetersiz
<b>BI-RADS 1</b>	Negatif
<b>BI-RADS 2</b>	Benign
<b>BI-RADS 3</b>	Muhtemelen benign
<b>BI-RADS 4</b>	Şüpheli malign
<b>BI-RADS 5</b>	Yüksek ihtimalle malign
<b>BI-RADS 6</b>	Biyopsi ile doğrulanmış malign

## 2. KARDİYAK AÇIDAN DEĞERLENDİRME

Hastaların adriamisin ve/veya mediastene RT'nin kardiyotoksitesini değerlendirmek amacıyla kardiyak risk faktörleri değerlendirildi ve kardiyolojik muayenesi yapıldı. GE Healthcare MAC 2000 cihazıyla 12 derivasyonlu 25 mm/s ve 10

mV/mm standart ölçülerle EKG çekildi ve Philips Affiniti 50C cihazı S4-2 probu ile iki boyutlu M-mode EKO ile inceleme yapıldı. EKG ve EKO'daki ileti bozuklukları, kalp kapak hastalıkları ve kalp yetmezliği açısından patolojiler kaydedildi. EKO'da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %50'nin altında olanlar patolojik olarak kabul edildi ve kalp yetmezliği olarak değerlendirildi. Hastaların anamnezi ve kardiyak muayenesi sonucu kardiyak patolojiler; ritim bozuklukları, kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olarak sınıflandırıldı. Kardiyak patoloji saptananlar ile saptanmayanlar karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı.

### **3. PULMONER AÇIDAN DEĞERLENDİRME**

Hastaların bleomisin ve/veya mediastene RT'nin akciğer toksisitesini değerlendirmek amacıyla pulmoner muayenesi yapıldı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümü Solunum Fonksiyon Test Laboratuvarı'nda CareFusion Vyntus BODY/APS SentrySuite Version 2.21 cihazıyla SFT ve DLCO testi yapıldı. SFT yapılırken aşağıdaki basamaklar izlendi.

1. Kilo, boy, cinsiyet ve yaş kaydedildi
2. Burun bir mandal yardımıyla kapatıldı
3. Hasta tek kullanımlık ağızlığı dudaklarıyla kavradı ve ağzında sıkıca tuttu
4. 4-5 defa sakin bir şekilde nefes alıp verdi
5. Sonrasında derin ve güçlü bir inspiryum yaptı
6. Beklenmeden hızlı bir şekilde ve tüm gücüyle ekspiryum yaptı
7. En az 6 saniye ekspiryum yapmaya devam etti
8. Daha fazla nefes veremediği noktada derin bir nefes aldı ve test bitirildi
9. En az 3 kere tekrarlandı ve bu testler arasındaki en iyi değer kabul edildi

DLCO, karbonmonoksit(CO) gazının bir dakikada 1mmHg basınç artışıyla alveolokapiller membrandan geçen gaz miktarını yansıtır. DLCO testi yapılırken aşağıdaki basamaklar izlendi.

1. Kilo, boy, cinsiyet ve yaş kaydedildi
2. Burun bir mandal yardımıyla kapatıldı
3. Hasta tek kullanımlık ağızlığı dudaklarıyla kavradı ve ağzında sıkıca tuttu
4. 4-5 defa sakin bir şekilde nefes alıp verdi
5. Sonrasında daha fazla nefes veremediği noktaya kadar ekspiryum yaptı
6. Ardından hızlı bir şekilde ve tüm gücüyle inspiryum yaptı
7. Maximum inspiryumda 10 sn boyunca nefesini tuttu
8. En az 6 saniye süren ekspiryuma geçti, ekspiryum yaptı ve test bitirildi

Bu testlerle zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1), FEV1/FVC, zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (FEF 25-75 (L/sn)), total akciğer kapasitesi (TLC), rezidüel volüm (RV), TLC/RV, DLCO ve DLCO'nun alveoler volüme (VA) oranı (KCO=DLCO/VA) değerlendirildi. FEV1/FVC ve TLC/RV'de orana bakılırken diğerlerinde yaş, cinsiyet, boy ve kiloya göre beklenenin yüzdesi değerlendirildi. Beklenenin yüzdesi<%80 olması patolojik olarak kabul edildi. Pulmoner bozukluklar; obstuktif paternde disfonksiyon, restriktif paternde disfonksiyon ve dlco düşüklüğü olarak sınıflandırıldı. Bleomisin dozuna göre ve mediastinal RT alanlar ile almayanlar karşılaştırılarak pulmoner disfonksiyon değerlendirmesi yapıldı.

#### **4. TİROİD AÇISINDAN DEĞERLENDİRME**

HL takibinde boyundaki LN'ler için kontrol boyun ultrasonografi (USG), aksiller ve inguinal LN'ler için yüzeysel doku USG, batın USG ve akciğer grafisi çekilmektedir. Son 1 yıl içindeki boyun USG'leri parankim heterojenitesi ve tiroid nodülü açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testleri için TSH ve sT4 düzeylerine bakıldı. Referans aralıkları şu şekildedir: TSH 0,27-4,2 mU/L, sT4 0,99-1,65 ng/dL. Artmış TSH ve normal sT4 veya artmış TSH ve azalmış sT4 hipotiroidi olarak tanımlandı. Azalmış TSH ve normal sT4 veya azalmış TSH ve artmış sT4 hipertiroidi olarak tanımlandı. Tiroid patolojileri fonksiyonel olarak ötiroid, hipotiroidi, hipertiroidi şeklinde; tiroid USG patolojileri parankim heterojenitesi ve tiroid nodülü olarak sınıflandırıldı. Toraks ve/veya boyun RT alanlar ile almayanlar karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı.

#### **5. GONADOTOKSİSİTE VE ERKEN MENOPOZ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME**

Alkileyici ajanların ve pelvik bölgeye uygulanan RT'nin üreme fonksiyonları üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası çocuk sayısı, kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası gebelik sayısı, menapoza girenlerde menopoza yaşı ve üreme fonksiyonları açısından tüm hastalarda FSH, LH, kadınlarda estradiol, erkeklerde total testosteron düzeylerine bakıldı. Kadınlarda FSH referans aralığı 3,5-12,5 U/L, LH ve estradiol referans aralıkları ise menstrüel siklusun evresine, gebelik durumuna ve menopoza durumuna göre değişiklik gösterir. Hastaların durumlarına göre beklenen referans aralıklarıyla değerlendirme yapılmıştır. Erkeklerde FSH, LH ve total testosteron referans aralıkları sırasıyla 1,5-12,4 U/L, 1,7-8,6 U/L, 2,49-8,36

ug/L şeklindedir. Hastalar klinik ve laboratuvar bulgularına göre gonadotoksisite olup olmadığı değerlendirildi. Her iki cinsiyette de FSH yüksekliği gonadotoksisite olarak değerlendirildi. Kadınlarda 40 yaşından önce menopoza girenler erken menopoz olarak kabul edildi. Gonadotoksisite gelişenler ve gelişmeyenler genel olarak ve cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadınlarda ayrıca erken menopoza girenler ile girmeyenler karşılaştırıldı.

## **6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

1 Ocak 2002 – 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran, HL tanısıyla takip edilen, günümüzde ilk tedavisinin üzerinden en az 10 yıl geçmiş olan toplam 196 hasta saptandı. 69 hastanın verilerine ve dosyalarına ulaşılamadığı için, 34 hasta vefat ettiği için, 24 hastaya telefonla ulaşılamadığı için, 23 hasta çalışmaya katılmak istemediği için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 46 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların HL tanısının konduğu yaş ortalaması 35,1±14,9 (17-67), ortalama takip süresi 15,9±5,9 (10-38) yıl şeklindedir. Hastaların kontroldeki yaş ortalaması 51±14,6, medyan yaşı 48,5 olup yaş aralığı 31-77 arasındadır. VKİ ortalaması 28,4±5,3 (18,5-49,3) şeklindedir.

Çalışmaya katılan 46 hastanın 19'u (%41,3) kadın, 27'si (%58,7) erkektir. Histopatolojik altgrupları 22 hasta (%47,8) nodüler sklerozan tip HL, 18 hasta (%39,1) mikst sellüler tip HL, 5 hasta (%10,9) lenfositten zengin tip HL ve 1 hasta (%2,2) nodüler lenfosit predominant HL şeklindedir. Hastaların 29'u (%63) erken evre HL, 17'si (%37) ileri evre HL'dir. Erken evre hastalar EORTC skoruna göre değerlendirildiğinde 14 hasta (%30,4) erken evre iyi prognostik, 15 hasta (%32,6) erken evre kötü prognostik gruptadır. İleri evre hastalar IPS skorlamasına göre değerlendirildiğinde 12 hasta (%26,1) düşük riskli, 5 hasta (%10,9) orta riskli gruptadır. Erken evre 29 hastanın 15'i (%32,6) evre IIA, 14'ü (%30,4) evre IIB; ileri evre 17 hastanın 1'i (%2,2) evre IIIA, 13'ü (%28,3) evre IIIB, 3'ü (%6,5) evre IVB olarak saptandı. Toplamda B semptomu olan 30 hasta (%65,2), B semptomu olmayan ise 16 hasta (%34,8) bulunmaktadır. Tüm hastaların 5'inde (%10,9) ektranodal tutulum, 5'inde (%10,9) dalak tutulumu ve 1'inde (%2,2) 'bulky' kitle saptanmıştır. Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların 7'sinde (%15,2) HT, 10'unda (%21,7) DM, 16'sında (%34,8) ailede KVH öyküsü mevcuttu. Sigara kullanımı sorgulandığında hastaların 25'i (%54,3) aktif sigara kullanıyordu veya sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların bu demografik özellikleri Tablo 6 ve Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri-1**

	Min-Mak	Medyan	Ortalama+SS
<b>Tanı Yaşı</b>	17.0 - 67.0	31.5	35.1 ± 14.9
<b>Takip Süresi (Yıl)</b>	10.0 - 38.0	15.5	15.9 ± 5.9
<b>Hastanın Yaşı</b>	31.0 - 77.0	48.5	51.0 ± 14.6
<b>VKİ</b>	18.5 - 49.3	28.7	28.4 ± 5.3



**Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri-2**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	19	41,3
	Erkek	27	58,7
<b>Histopatoloji</b>	Nodüler sklerozan tip	22	47,8
	Mikst sellüler tip	18	39,1
	Lenfositten zengin tip	5	10,9
	NLPHL	1	2,2
<b>Evre</b>	Evre IIA	15	32,6
	Evre IIB	14	30,4
	Evre IIIA	1	2,2
	Evre IIIB	13	28,3
	Evre IVB	3	6,5
<b>B semptomu</b>	A	16	34,8
	B	30	65,2
<b>Prognoz</b>	Erken evre iyi prognoz	14	30,4
	Erken evre kötü prognoz	15	32,6
	İleri evre düşük risk	12	26,1
	İleri evre orta risk	5	10,9
<b>Farklı tutulum şekilleri</b>	Ekstranodal tutulum	5	10,9
	Dalak tutulumu	5	10,9
	'Bulky' kitle varlığı	1	2,2
<b>HT</b>	Yok	39	84,8
	Var	7	15,2
<b>DM</b>	Yok	36	78,3
	Var	10	21,7
<b>Sigara</b>	Yok	21	45,7
	Var	25	54,3
<b>Ailede KVH öyküsü</b>	Yok	30	65,2
	Var	16	34,8

Hastaların 32'si (%69,6) sadece KT, 14'ü (%30,4) KT+RT almıştır. KT olarak 35 hasta (%76) sadece ABVD, 11 hasta (%24) ABVD+kurtarma tedavisi şeklinde tedavi alırken; ABVD tedavisi alanların 8'i (%17,4), ABVD+kurtarma tedavisi alanların ise

6'sı (%13) aynı zamanda RT almıştı. ABVD+kurtarma tedavisi alan hastaların 6'sına (%13) OKHN yapılmıştır. Kurtarma tedavileri MOPP, BEACOPP, yüksek doz BEACOPP, BV-VD, DHAP, ASHAP, ICE, MVC veya ESHAP şeklindedir. OKHN protokolleri ise Bu/Cy veya BEAM şeklindedir. RT alan 14 hastanın 6'sı (%13) boyun bölgesine, 4'ü (%8,7) toraksa, 3'ü (%6,5) boyun+toraks, 1'i (%2,2) toraks+aksilla bölgesine RT almıştı. Çalışma hastalarının tedavi dağılımları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Adriamisin ve bleomisin kümülatif dozları kaydedilmişti. Adriamisin ortalama kümülatif dozu  $331,5 \pm 86,1$  (200-610) mg/m<sup>2</sup>, bleomisin ortalama kümülatif dozu ise  $130,9 \pm 32,9$  (60-240) mg/m<sup>2</sup> dozlarındadır.

**Tablo 8: Hastaların tedaviye göre dağılımları**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>KT</b>	ABVD	27	58,7
	ABVD+kurtarma tedavisi	5	10,9
<b>KT+RT</b>	ABVD+RT	8	17,4
	ABVD+kurtarma tedavisi+RT	6	13
<b>KT+OKHN</b>	ABVD+kurtarma tedavisi+OKHN	6	13
<b>RT bölgeleri</b>	Boyun	6	13
	Toraks	4	8,7
	Boyun+toraks	3	6,5
	Toraks+aksilla	1	2,2

Hastaların kontrolde bakılan laboratuvar bulguları Tablo 9'da; EKO ve SFT bulguları Tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 9: Kontroldeki laboratuvar bulguları**

	<b>Min-Mak</b>	<b>Medyan</b>	<b>Ortalama±SS</b>
<b>ESH</b>	2,0 - 63,0	14,0	17,5 ± 14,5
<b>Lökosit</b>	3,7 - 12,4	7,4	7,5 ± 2,1
<b>Hemogloblin</b>	9,5 - 17,3	14,4	14,3 ± 1,8
<b>Trombosit</b>	110,0 - 551,0	245,0	250,1 ± 75,4
<b>Glukoz</b>	56,0 - 253,0	98,5	107,8 ± 36,2
<b>Kreatinin</b>	0,4 - 1,4	0,8	0,8 ± 0,2
<b>ALT</b>	8,0 - 81,0	17,0	20,8 ± 13,4
<b>LDH</b>	143,0 - 298,0	187,0	193,4 ± 35,3

<b>T.Prot</b>	62,7 - 84,4	71,4	71,2 ± 4,3
<b>Albümin</b>	33,9 - 53,5	45,1	45,3 ± 3,6
<b>CRP</b>	0,3 - 50,1	2,4	6,1 ± 10,1
<b>B2 Mikroglobulin</b>	0,4 - 9,6	2,1	2,3 ± 1,3
<b>LDL</b>	51.0 - 172.0	114.0	112.2 ± 31.7
<b>Trigliserid</b>	25.0 - 558.0	128.5	146.0 ± 89.1
<b>HDL</b>	26.0 - 75.0	45.0	45.8 ± 10.4
<b>Non HDL Kol</b>	79.0 - 251.0	140.5	141.8 ± 37.4
<b>TSH</b>	0.2 - 7.1	1.9	2.4 ± 1.9
<b>ST4</b>	0.9 - 1.6	1.2	1.2 ± 0.2

**Tablo 10: EKO ve SFT bulguları**

	<b>Min-Mak</b>	<b>Medyan</b>	<b>Ortalama+SS</b>
<b>LVEF(%)</b>	30.0 - 68.0	60.0	59.0 ± 5.4
<b>FEV1/FVC</b>	52.0 - 99.0	79.0	78.0 ± 8.5
<b>FVC</b>	51.0 - 124.0	95.0	92.8 ± 16.8
<b>FEV1</b>	37.0 - 121.0	92.5	88.8 ± 18.6
<b>DLCO</b>	14.0 - 124.0	77.0	73.2 ± 19.6
<b>KCO (DLCO/VA)</b>	50.0 - 139.0	94.5	96.0 ± 17.3
<b>TLC</b>	18.0 - 126.0	80.0	78.4 ± 16.3
<b>RV</b>	38.0 - 153.0	80.5	79.9 ± 24.2
<b>RV/TLC</b>	20.0 - 61.0	33.5	34.8 ± 10.3

HL tedavisine bağlı geç dönem komplikasyonları değerlendirildiğinde genel başlıklarıyla 5 hastada (%10,9) malignite, 12 hastada (%26,1) kardiyovasküler hastalık, 29 hastada (%63) pulmoner disfonksiyon, 23 hastada (%50) tiroid bozukluğu ve 13 hastada (%28,3) infertilite saptanmıştı. Tedaviye bağlı geç dönem komplikasyonların dağılımı Tablo 11’de özetlenmiştir.

**Tablo 11: HL tedavisine bağlı geç dönem komplikasyonların dağılımı**

<b>Komplikasyonlar</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Malignite</b>	5	10,9
<b>Kardiyovasküler hastalık</b>	12	26,1
<b>Pulmoner disfonksiyon</b>	29	63
<b>Tiroid bozuklukları</b>	23	50
<b>Gonadotoksisite</b>	13	28,3

## **1. MALİGNİTE**

Çalışmamızdaki HL tanılı 19 kadın hastanın 5’i mediastene RT, 1’i hem mediastene hem de aksiller bölgeye RT almıştı. Hastaların mamografi±meme MRG

çekimleri yapıldı. Sonucunda 3 hastada BIRADS-1, 2 hastada BIRADS-2, 1 hastada BIRADS-3 şeklinde risk saptandı.

HL tedavisi sonrası malignite saptanan 5 hasta (%10,86) bulunuyordu. Patolojileri; 1 kaposi sarkom, 1 nazofarinks skuamoz hücreli karsinom, 1 renal hücreli karsinom, 1 prostat adenokarsinom ve 1 gastrointestinal sistem nöroendokrin tümör şeklindeydi. Malignite saptanan bu hastalar KT olarak sadece ABVD tedavisi almıştı ve hiçbirine RT uygulanmamıştı.

## **2. KARDİOVASKÜLER HASTALIK**

Kardiyovasküler hastalık (KVH) saptanan 12 hasta (%26,08) bulunuyordu. Bunlardan 7 hastada ileti bozukluğu, 2 hastada kalp kapak hastalığı, 2 hastada koroner arter hastalığı ve 1 hastada kalp yetmezliği saptandı. İleti bozukluklarına 1.derece AV blok, sağ dal bloğu, ventriküler ekstrasistol ve sinüs bradikardisi dahil edildi.

Kardiyak patoloji olan grupta hastanın yaşı kardiyak patoloji olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,007$ ). Kardiyak patoloji olan ve olmayan grupta tanı yaşı, takip süresi, sigara kullanımı anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Kardiyak patoloji olan grupta VKİ kardiyak patoloji olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,030$ ). Kardiyak patoloji olan grupta glukoz kardiyak patoloji olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekken ( $p=0,031$ ); HDL değeri ise anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,007$ ). Kardiyak patoloji olan ve olmayan grupta LDL, trigliserid, non-HDL kolesterol, LVEF(%) anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

Kardiyak patoloji olan grupta HT, ailede KVH öyküsü oranı kardiyak patoloji olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,009$  ve  $p=0,007$ ). Kardiyak patoloji olan ve olmayan grupta DM oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

Kardiyak patoloji olan ve olmayan grupta kullanılan ABVD veya AVBD+kurtarma tedavisi oranı, RT oranı, OKHN oranı arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Kardiyak patoloji olan ve olmayan grupta adriamisin kümülatif dozu anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Bu konuda elde edilen tüm bulgular Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Kardiyak patoloji saptananlar ile saptanmayanların karşılaştırılması

		Kardiyak patoloji saptanmayan(n=34)	Kardiyak patoloji saptanan(n=12)	p değeri
Hastanın yaşı		47,6±14,4	60,5±10,5	<b>0,007</b>
Tanı yaşı		33,1±14,5	40,9±14,9	0,118
Takip süresi (yıl)		14,6±3,8	19,6±9,0	0,068
VKİ		27,6±5,3	30,7±4,7	<b>0,030</b>
Sigara(paket/yıl)		12±18,9	19,3±17,9	0,190
Glukoz		103,3±32,5	120,7±44,0	<b>0,031</b>
LDL		111,1±30,1	115,3±37,0	0,698
Trigliserid		141,9±95,7	157,7±69,5	0,423
HDL		48,1±10,1	39,0±8,4	<b>0,007</b>
Non HDL Kol		140,1±39,4	146,8±32,1	0,595
LVEF(%)		60,0±3,1	56,3±8,9	0,138
Adriamisin kümülatif dozu		333,8±97,0	325,0±45,2	0,967
Bleomisin kümülatif dozu		131,2±36,9	130,0±18,1	1,000
Cinsiyet	Erkek	19	8	0,514
	Kadın	15	4	
HT	Yok	32	7	<b>0,009</b>
	Var	2	5	
DM	Yok	29	7	0,052
	Var	5	5	
Ailede KVH	Yok	26	4	<b>0,007</b>
	Var	8	8	
KT	ABVD	26	9	0,918
	ABVD+kurtarma tedavisi	8	3	
OKHN	Yok	29	11	1,000
	Var	5	1	
RT		12	2	0,228
<u>Boyun RT</u>		8	1	0,254
<u>Mediasten RT</u>		6	2	0,939
<u>Aksiller RT</u>		0	1	0,261

### 3. PULMONER DİSFONKSİYON

Çalışmadaki HL hastalarının 29'unda (%63) pulmoner disfonksiyon saptandı. Bunlar obstruktif paternde disfonksiyon, restriktif paternde disfonksiyon ve dlco düşüklüğü şeklinde gruplandırıldı. Üç hastada sadece obstruktif patoloji, 4 hastada sadece restriktif patoloji, 6 hastada obstruktif+restriktif patoloji saptandı. Obstruktif patolojisi olan bir hasta dışında hepsine DLCO düşüklüğü eşlik ediyordu, 16 hastada ise sadece DLCO düşüklüğü saptandı.

Pulmoner disfonksiyon tedaviye göre yapılan karşılaştırmalar ile değerlendirildi. Tedaviye göre yapılan gruplandırmalar şu şekildedir;

1. Bleomisin kümülatif dozu >120mg/m2 olanlar ile ≤120mg/m2 olanlar
2. Mediastinal RT alanlar ile mediastinal RT almayanlar

#### 3.1. Bleomisin Kümülatif Dozuna Göre Karşılaştırma

Bleomisin kümülatif dozuna göre tanı yaşı, takip süresi, hastanın yaşı ve cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05). Bleomisin kümülatif dozu >120 mg/m2 olan grupta DLCO düşüklüğü oranı bleomisin kümülatif dozu ≤120 olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,002). Bleomisin kümülatif dozuna göre SFT patolojisi oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p > 0.05). Bleomisin kümülatif dozuna göre FEV1/FVC, FVC, FEV1, DLCO, KCO, TLC, RV, RV/TLC değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Tablo 13: Bleomisin kümülatif dozuna göre karşılaştırma

Bleomisin kümülatif dozu	≤120 mg/m2 (n=31)	>120 mg/m2 (n=15)	p değeri
Tanı yaşı	32,5±14,1	40,5±15,5	0,087
Takip süresi(yıl)	16,1±6,8	15,3±3,8	0,896
Kontroldeki yaşı	48,6±13,7	55,8±15,5	0,120
Cinsiyet			
<u>Erkek</u>	18	9	0,901
<u>Kadın</u>	13	6	
Pulmoner patoloji			
<u>SFT patolojisi</u>			
<u>Obstruktif patoloji</u>	8	5	0,595
<u>Restriktif patoloji</u>	7	2	0,459
<u>DLCO düşüklüğü</u>	7	3	0,842
	14	14	<b>0,002</b>

<b>FEV1/FVC</b>	77,5±9,6	79,1±5,7	0,573
<b>FVC</b>	92,2±17,1	93,9±16,7	0,746
<b>FEV1</b>	87,1±19,6	92,3±16,5	0,699
<b>DLCO</b>	75,8±22,5	67,7±10,4	0,103
<b>KCO (DLCO/VA)</b>	97,9±18,6	92,1±14,0	0,285
<b>TLC</b>	78,9±18,1	77,3±12,4	0,764
<b>RV</b>	81,8±22,7	76,0±27,4	0,449
<b>RV/TLC</b>	35,5±10,3	33,5±10,5	0,539

### 3.2. Mediastinal RT Alanlar ile Almayanların Karşılaştırılması

Mediastinal RT bölgesi toraks, toraks+boyun veya toraks+aksiller olarak kabul edildi. Mediastinal RT alan grupta tanı yaşı oranı mediastinal RT almayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,015$ ). Mediastinal RT alan ve almayan gruplar arasında hastanın kontroldeki yaşı ve takip süresi anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Mediastinal RT alan grupta kadın hasta oranı mediastinal RT almayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,033$ ).

Mediastinal RT alan grupta SFT patolojisi, obstruktif patoloji ve restriktif patoloji oranı mediastinal RT almayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,018$ ,  $p=0,017$  ve  $p=0,033$ ). Mediastinal RT alan grupta FVC, FEV1 ve DLCO değeri mediastinal RT almayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,008$ ,  $p=0,041$  ve  $p=0,032$ ). Mediastinal RT alan ve almayan gruplar arasında FEV1/FVC, KCO, TLC, RV, RV/TLC değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14: Mediastinal RT alanlar ile almayanların karşılaştırılması**

	<b>Mediastinal RT almayanlar (n=38)</b>	<b>Mediastinal RT alanlar (n=8)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Tanı yaşı</b>	37,2±14,5	25,1±12,7	<b>0,015</b>
<b>Takip süresi(yıl)</b>	15,6±5,5	17,4±8,2	0,896
<b>Kontroldeki yaşı</b>	52,8±14,5	42,5±12,7	0,070
<b>Cinsiyet</b>			
<b><u>Erkek</u></b>	25	2	<b>0,033</b>
<b><u>Kadın</u></b>	13	6	
<b>Pulmoner patoloji</b>			
<b><u>SFT patolojisi</u></b>	8	5	<b>0,018</b>
<b><u>Obstruktif patoloji</u></b>	5	4	<b>0,017</b>

<b><i>Restriktif patoloji</i></b>	6	4	<b>0,033</b>
<b><i>DLCO düşüklüğü</i></b>	21	7	0,089
<b>FEV1/FVC</b>	78,2±8,1	77,1±10,8	0,885
<b>FVC</b>	95,7±14,7	78,9±19,8	<b>0,008</b>
<b>FEV1</b>	91,9±15,7	73,9±24,8	<b>0,041</b>
<b>DLCO</b>	76,0±15,3	59,8±31,5	<b>0,032</b>
<b>KCO (DLCO/VA)</b>	97,9±17,7	87,1±12,3	0,110
<b>TLC</b>	79,8±10,9	71,6±32,0	0,497
<b>RV</b>	81,9±24,0	70,5±24,2	0,229
<b>RV/TLC</b>	35,0±10,5	33,9±9,8	0,777

#### 4. TİROİD BOZUKLUKLARI

Tiroid bozukluğu saptanan toplam 23 hasta (%50) bulunuyordu. Bu hastalar tiroid fonksiyonlarına göre ötiroid, hipotiroidi, hipertiroidi şeklinde gruplandırılırken; tiroid USG bulguları tiroid nodülü ve parankim heterojenitesi şeklinde kaydedildi. Yedi hastada hipotiroidi, 1 hastada hipertiroidi, 16 hastada tiroid nodülü ve 16 hastada parankim heterojenitesi saptanmıştı. Tiroid bozuklukları boyun ve/veya toraksa RT alanlar ile almayanların karşılaştırılması yapılarak değerlendirildi.

##### 4.1. Boyun ve/veya Mediastene RT Alanlar ile Almayanların Karşılaştırılması

Hastaların 14'ü (%30,4) boyuna ve/veya toraksa RT alırken 32'si (%69,6) hiç RT almamıştı. RT alan grupta kadın oranı RT almayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,036$ ). RT alan ve almayan gruplar arasında tanı yaşı, takip süresi, kontroldeki yaşı, tiroid fonksiyonları, tiroid USG patolojileri, TSH ve sT4 değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 15: Boyuna ve/veya toraksa RT alanlar ile almayanların karşılaştırılması**

	RT almayanlar (n=32)	RT alanlar (n=14)	p değeri
<b>Tanı yaşı</b>	36,4±14,8	32,2±15,2	0,293
<b>Takip süresi(yıl)</b>	15,7±5,8	16,2±6,5	0,990
<b>Kontroldeki yaşı</b>	52,1±14,7	48,4±14,5	0,439
<b>Cinsiyet</b>			
<b><i>Erkek</i></b>	22	5	<b>0,036</b>



<b><u>Kadın</u></b>	10	9	
<b>Tiroid fonksiyon bozuklukları</b>			
<b><u>Ötiroid</u></b>	24	10	0,800
<b><u>Hipotiroidi</u></b>	7	4	
<b><u>Hipertiroidi</u></b>	1	0	
<b>Tiroid USG patolojileri</b>	16	9	0,370
<b><u>Tiroid nodülü</u></b>	11	5	0,930
<b><u>Parankim heterojenitesi</u></b>	9	7	0,152
<b>TSH</b>	2,1±1,6	3,1±2,3	0,105
<b>ST4</b>	1,2±0,2	1,2±0,2	0,957

## 5. GONADOTOKSİSİTE VE ERKEN MENOPOZ

Gonadotoksisite saptanan 13 hasta (%28,3) bulunuyordu ve 8'i (%17,4) kadın, 5'i (%10,9) erkekti. Gonadotoksisite saptanan ve saptanmayan hastalar cinsiyet fark etmeksizin karşılaştırıldığında tanı yaşı, takip süresi ve kontroldeki yaşları, cinsiyet ve RT dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Gonadotoksisite olanlarda kurtarma tedavisi alanların oranı ve OKHN yapılanların oranı gonadotoksisite olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,026 ve p=0,025). Elde edilen bulguların ayrıntıları Tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 16: Gonadotoksisite olan ve olmayanların karşılaştırılması**

		<b>Gonadotoksisite olan (n=13)</b>	<b>Gonadotoksisite olmayan (n=33)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Tanı yaşı</b>		36,31±15,84 (17-61)	34,64±14,68 (17-67)	0,810
<b>Takip süresi</b>		17,85±8,49 (10-28)	15,10±4,52 (10-38)	0,418
<b>Kontroldeki yaşı</b>		54,15±15,47 (31-73)	49,73±14,27 (32-77)	0,484
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	8	11	0,080
	<b>Erkek</b>	5	22	
<b>Kurtarma tedavisi</b>	<b>Var</b>	6	5	<b>0,026</b>
	<b>Yok</b>	7	28	

<b>RT</b>	<b>Var</b>	5	9	0,458
	<b>Yok</b>	8	24	
<b>OKHN</b>	<b>Var</b>	4	2	<b>0,025</b>
	<b>Yok</b>	9	31	

Cinsiyete göre hormonal olarak karşılaştırılma yapıldığında gonadotoksisite olan kadınlarda olmayan kadınlara göre FSH düzeyi anlamlı yüksek ( $p=0,041$ ), estradiol düzeyi anlamlı düşüktü ( $p=0,027$ ); LH düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Gonadotoksisite olan erkeklerde olmayan erkeklere göre FSH, LH ve total testosteron düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Gonadotoksisite olan ve olmayan kadın ve erkeklerin FSH, LH, total testosteron ve estradiol bulguları Tablo 10'da ve Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 17: Erkeklerde gonadotoksisite olan ve olmayanlarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması**

<b>Erkek</b>	<b>Gonadotoksisite olan (n=5)</b>	<b>Gonadotoksisite olmayan (n=22)</b>	<b>p değeri</b>
<b>FSH</b>	13,84±1,00	6,72±2,88	0,230
<b>LH</b>	10,51±2,84	5,83±2,10	0,779
<b>Total testosteron</b>	2,73±1,62	4,55±1,80	0,238

**Tablo 18: Kadınlarda gonadotoksisite olan ve olmayanlarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması**

<b>Kadın</b>	<b>Gonadotoksisite olan (n=8)</b>	<b>Gonadotoksisite olmayan (n=11)</b>	<b>p değeri</b>
<b>FSH</b>	73,76±30	4,51±2,02	<b>0,041</b>
<b>LH</b>	45,74±18,96	6,37±5,66	0,841
<b>Estradiol</b>	11,88±12,14	101,28±55,53	<b>0,027</b>

Gonadotoksisite saptanın 8 kadın hastanın hepsi de menopoza girmişti, bu 8 hastanın 4'ünde 40 yaşından önce menopoz gelişmişti ve erken menopoz olarak değerlendirildi. Erken menopoza giren hastaların hepsi ABVD+kurtarma tedavisi almıştı. Erken menopoza girenler ile menopoza girmeyenler karşılaştırıldığında

erken menopoza girenlerde kurtarma tedavisi alanların oranı menopoza girmeyenlerden anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,003$ ).

Çalışmamızdaki 19 kadın hastanın ebeveynlik durumları gonadotoksisiteden ayrı olarak değerlendirildiğinde, hastaların 13'ü HL tanısı almadan önce en az bir doğum yapmıştı, 6'sı ise henüz hiç doğum yapmamıştı. En az bir doğum yapmış 13 hastanın 3'ü tedavi sonrası tekrar gebe kalıp sağlıklı çocuk sahibi olduğunu belirtti. Tedavi öncesi hiç doğum yapmamış 6 hastanın tedavi sonrası 4'ü gebe kaldığını ve sağlıklı çocuk sahibi olduğunu; diğer 2'si ise henüz gebe kalmadığını bildirdi.

## TARTIŞMA

Hodgkin lenfoma, lenf nodlarını ve lenfatik sistemi tutan genellikle B hücre kökenli nadir bir malignitedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. En sık tanı konulma yaşı ise 20-34 yaş arası ve 55 yaş üzeridir. Beş yıllık sağ kalım oranı ise yaklaşık %88,3'tür (6).

Histopatolojik olarak HL'nın %95'ini KHL oluştururken geriye kalan %5'lik kısmı NLPHL oluşturur. KHL alt tiplerinin dağılım yüzdesi şu şekildedir: Nodüler sklerozan tip %70, mikst sellüler tip %25, lenfositten zengin tip %5, lenfositten fakir tip < %1 (8). Gelişmiş ülkelerde nodüler sklerozan tip daha sık görülürken gelişmekte olan ülkelerde mikst sellüler tip HL daha sık görülmektedir (9).

Hastaların klinik açıdan değerlendirilmesi için ve tedavi açısından yol gösterici olması için skorlama sistemler ile erken evre iyi prognostik grup, erken evre kötü prognostik grup ve ileri evre olmak üzere hastalar üç gruba ayrılarak değerlendirilir. Hastalara tedavi olarak evre ve prognozuna göre değişmekle beraber KT ve/veya RT uygulanır. Relaps veya refrakter hastalık varlığında OKHN de tedavi seçenekleri arasındadır.

HL günümüzdeki tedaviler sayesinde yüksek remisyon oranlarına sahiptir fakat tedaviyle ilişkili geç yan etkilere bağlı mortalite ve morbidite oranları popülasyona göre yüksektir (55). Tedaviye bağlı geç dönem komplikasyonlardan bazıları şu şekildedir: RT'ye bağlı solid tümörler ve alkilleyici ajanlara bağlı lösemi; RT'ye bağlı KVH'lar, doksorubisinin kronik toksisitesine bağlı kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati; RT'ye ve bleomisine bağlı pulmoner toksisite; RT'ye bağlı tiroid bozuklukları; RT ve alkilleyici ajanlara bağlı infertilite ve erken menoz örnek olarak gösterilebilir.

Bizim çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen, ilk tedavisinin üzerinden en az 10 yıl geçmiş olan 46 Hodgkin lenfoma hastasının demografik özellikleri, klinik özellikleri, tedavi modaliteleri ve tedaviye bağlı geç dönem komplikasyonları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki 46 hastanın 27'si erkek 19'u kadındı ve tanı anındaki yaş ortalaması 35,1 olarak saptandı. Histopatolojik olarak hastaların %47,8'i nodüler sklerozan tip HL, %39,1'i mikst sellüler tip HL patolojisine sahipti. Erkeklerde kadınlara göre daha sık saptanması literatüre uygundu. En sık histopatolojik alt tip gelişmiş ülkelerdeki gibi nodüler sklerozan tip HL idi fakat mikst sellüler tip HL oranı gelişmiş ülkelerdeki orana göre daha yüksek saptandı. Lenfositten zengin tip HL, lenfositten fakir tip HL ve NLPHL literatüre uygun olarak düşük oranlarda saptandı.

Evre ve prognoz açısından değerlendirildiğinde %63 erken evre, %37 ileri evre olduğu görüldü. İleri evre hastaların 12'si düşük riskli, 5'i orta riskli iken yüksek riskli hasta bulunmamaktaydı. İleri evre yüksek riskli hastalar daha kötü prognoza ve daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu için, çalışmamızda da hastaları en az 10 yıl sonrasında değerlendirdiğimiz için bu hastaların vefat edip çalışmaya dahil olamadığı düşünülebilir.

## 1. MALİGNİTE

De Bruin ve ark. tarafından 1122 HL tanılı kadın hasta ile yapılan bir çalışmada; 1965-1995 yılları arasında, 51 yaşından önce tedavi gören ve 5 yıllık sağkalımı olan hastalarda meme kanseri saptananlar sadece RT veya KT+RT aldığı ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında invaziv meme kanseri için 5,6 kat risk artışı olduğu gösterilmişti ve meme kanseri için 30 yıllık kümülatif insidansı %19 olarak bildirilmişti. 21 yaşından önce tedavi edilen HL hastalarında 30 yıllık meme kanseri kümülatif insidansı %26 olup daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak bu yayında erken yaşta RT maruziyetinin meme kanseri insidansını artırdığı belirtilmektedir (71).

NCCN Hodgkin Lenfoma Kılavuzu toraks veya aksiller RT alan hastalara tedaviden 8-10 yıl sonrasında veya 40 yaşından sonra, hangisi önce gelirse, mamografi ile yıllık meme kanseri taraması önermektedir. 10-30 yaşları arasında toraksa RT alan kadınlar için mamografiye ek olarak meme MRG çekilmesi de önerilmektedir (36).

Çalışmamızdaki HL tanılı 19 kadın hastanın 5'i mediastene RT, 1'i hem mediastene hem de aksiller bölgeye RT almıştı. NCCN Hodgkin Lenfoma Kılavuzu'nun önerdiği şekilde hastaların mamografi±meme MRG yapıldı. Sonucunda 3 hastada BİRADS-1, 2 hastada BİRADS-2, 1 hastada BİRADS-3 şeklinde risk saptandı. Hiçbir hastada biyopsi gerektirecek risk ortaya konmadı. Hastaların uygun aralıklarla meme kanseri taramalarının yapılması planlandı.

Melfalan, siklofosamid, sisplatin, busulfan ve klorambusilin dahil olduğu alkilleyici ajanlar birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır ve lökomojenik oldukları bilinmektedir. Etki mekanizması DNA metilasyonu veya DNA çapraz bağ oluşumu yoluyla DNA hasarını indükleyerek kanser hücrelerini öldürmektir. Prokarbazin, dakarbazin ve temozolomid gibi metilleyici ajanlar sadece bir metil grubu içerir; ancak melfalan, siklofosamid ve klorambusil gibi alkilleyici ajanlar DNA

çapraz bağ oluşumunu sağlayan iki alkil grubundan oluşur. İki alkil grubu içeren alkilleyici ajanlar, tek metil grubu içerenlere göre daha sitotoksiktir (72).

Pedersen-Bjergaard ve Larsen tarafından yapılan bir çalışmada; 1970-1981 yılları arasında tedavi gören HL tanılı 391 hastadan 17 hastada lösemik komplikasyon saptanmıştır. Hastalarda KT olarak alkilleyici ajanların içinde bulunduğu tedavi modaliteleri kullanılmıştı. Lösemik komplikasyon saptanan hastaların hepsi KT veya RT+KT şeklinde tedavi aldığı gözlenmişti ve lösemik komplikasyonlar KT ile ilişkilendirilmiştir. Lösemik komplikasyon gelişiminin 10 yıllık kümülatif insidansı %9,9 olduğu gösterilmiştir (73).

Lo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; 1974-2014 yılları arasında tedavi gören, 15-24 yaş arası RT uygulanan ve tedavi sonrası en az 5 yıllık sağkalımı olan 305 lenfoma hastasında tedaviye bağlı geç yan etkileri değerlendirilmiştir. RT uygulanan bölgenin sınırları içinde malignite saptanması sekonder malignite olarak değerlendirilmiştir ve sekonder malignitenin 20 yıllık kümülatif insidansı %2,8 olarak saptanmıştır (74).

Amerika Birleşik Devleti'nde kanserden kurtulanlar nüfusun %3,5'ini oluşturmaktadır ve bu yüksek risk grubunda ikinci primer malignite tüm kanser insidansının %16'sını oluşturmaktadır. Bu ikinci primer kanserlerin risk faktörleri olarak; ilk kanserin tedavisinin yan etkileri; sigara, alkol, diyet gibi yaşam tarzındaki farklılıklar; çevre; genetik, immun fonksiyon ve hormonlar gibi bireysel faktörler; gen-çevre etkileşimi olduğu düşünülmektedir (75).

Bizim çalışmamızda HL tedavisi sonrası malignite saptanan 5 hasta (%10,86) bulunuyordu. Patolojileri; 1 kaposi sarkom, 1 nazofarinks skuamoz hücreli karsinom, 1 renal hücreli karsinom, 1 prostat adenokarsinom ve 1 gastrointestinal sistem nöroendokrin tümör şeklindeydi. Malignitelerin hiçbiri literatürde belirtildiği gibi alkilleyici ajanlara bağlı gelişen hematolojik malignite değildi. Malignite saptanan bu hastalar KT olarak sadece ABVD tedavisi almıştı ve hiçbirine RT uygulanmamıştı. Bu yüzden bizim çalışmamızdaki hastalarda saptanan maligniteler tedavi ilişkili sekonder malignite olarak nitelendirilmedi. Henüz ileri çalışmaları bulunmayan sigara, alkol, diyet gibi yaşam tarzındaki farklılıklar; çevre; genetik, immun fonksiyon ve hormonlar gibi bireysel faktörler; gen-çevre etkileşimi gibi faktörler bu kanserlerin gelişiminde sorumlu olabilir fakat bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 2. KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

KVH tüm dünyada mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelir. Frahmington Kalp Çalışması üç kuşağın değerlendirildiği, KVH risk faktörleri açısından birçok sonuca ulaşılan çok büyük bir çalışmadır. Frahmington Kalp Çalışması 1948 yılında 30-62 yaş arasında toplam 5209 hasta çalışmaya alınmasıyla başladı. 1971'de ilk katılımcıların yetişkin çocukları ve eşlerinden oluşan 5124 hasta daha çalışmaya dahil edildi. 2003 yılında katılımcıların torunlarından oluşan üçüncü bir grup çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların hepsinden KVH analizi için 2 yılda bir muayeneleri yapılarak ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayene bulguları ve labaratuvar bulguları kaydedildi. Bu çalışma sırasında yıllara yayılarak sigara, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sedanter yaşam, obezite, stres, HDL düşüklüğü, erkek cinsiyet, aile öyküsü, sağlıklı beslenme, ileri yaş ve diyabetes mellitus gibi durumların KVH riskini artırdığı gösterilmiştir (76). Bizim çalışmamızda değerlendirilen geleneksel risk faktörleri sırasıyla gözden geçirilmiştir.

Yaşlanma KVH için en önemli risk faktörlerinden biridir. Yaşlanma kardiyovasküler sistem dahil vücudun tüm sistemlerinde değişiklikler ortaya koyar. Kardiyovasküler yaşlanma LV hipertrofisi, LV sistolik kapasitesinde azalma, LV diastolik fonksiyonda bozulma, arteriyel sertlikte artma dolayısıyla tansiyonda artma, endotelial fonksiyonlarda bozulma şeklinde ortaya çıkar. İleri yaştaki hastalarda KVH riski artış gösterir (77). Bizim çalışmamızda KVH saptananlarda beklendiği gibi yaş ortalaması anlamlı yüksek saptanmıştır.

Kadın ve erkek arasındaki genetik, epigenetik ve hormonal farklılıklar KVH için cinsiyete bağlı farklılıkların nedenleridir. Erkeklerde bu etkilere bağlı KVH riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Kadınlarda da postmenopozal dönemde KVH riski artış gösterir (78). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KVH saptananlarda erkek hastaların oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Riaz ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde obezitenin KVH risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR, 1,20; 95% CI, 1,02-1,41; P=0,03; I<sup>2</sup> = 87%) (79). Bizim çalışmamızda KVH saptananlarda VKİ'nin anlamlı yüksek olması literatürü desteklemektedir.

Burke ve ark. tarafından Framingham Kalp Çalışması'nın bir alt analizi yapıldığında 1971 ve 2006 yılları arası hastaların 12 yıllık takipleri değerlendirildiğinde sigara içen erkeklerde 2 kat, kadınlarda 1,5 kat KVH riskinin arttığı gösterilmiştir (80). Bizim çalışmamızda sigara içme durumu paket/yıl olarak

değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KVH saptananlarda daha fazla sigara içme durumu olduğu gözlenmiştir dolayısıyla literatürü desteklemektedir.

Moonesinghe ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ailede KVH öyküsü olması ile KVH prevalansı arasındaki ilişkiyi göstermek için 19253 hasta ile yapılan bir çalışmada KVH prevalansı aile öyküsü olan grupta aile öyküsü olmayan gruba göre 2 kat daha fazla saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda da KVH saptananlarda ailede KVH öyküsü olma oranı anlamlı olarak yüksek saptanması literatürü desteklemektedir.

Prospektif Çalışma Birliği 61 kohort çalışma verilerini derlediğinde KVH riskinin SKB>115 mmHg ve DKB>75 mmHg olduğunda arttığını, sırasıyla her bir 20 mmHg ve 10 mmHg artış KVH riskinde 2 kat artışa neden olduğunu göstermiştir (82).

Diyabetin endotel disfonksiyonu (83) anormal miyokard yapısı ve fonksiyonu ile KVH için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kardiyak sertleşme, miyokardiyal fibrozis ve diyastolik disfonksiyon aracılığıyla sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliğine neden olur. Diyabetin kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir ve günümüzde tedavilerle bunu en aza indirmek amaçlanmaktadır (84).

Bizim çalışmamızda literatürü destekleyecek şekilde KVH saptananlarda HT oranı anlamlı yüksek saptanırken, DM oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KVH saptananlarda glukoz düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptandı. İstatistiksel olarak nicel verilerin nitel verilerden daha kıymetli olduğu bilinmektedir dolayısıyla glukoz düzeyinin DM oranından daha kıymetli olduğu söylenebilir. DM oranı anlamlı değilken glukoz düzeyinin anlamlı olması prediyabet hastaların etkisiyle ortaya çıkmış olabilir fakat çalışmamızda prediyabet hastalar için ayrıntılı bilgiye yer verilmemiştir.

Apo B içeren lipoproteinlerin aterosklerotik KVH riski üzerinde hem nedensel hem de kümülatif etkileri vardır. Kardiyovasküler olayları önlemek için yaşamın erken yaşlarında optimal lipid seviyelerine ulaşmak ve yaşam boyunca bu optimal lipid seviyelerini korumak gerekir. Arter duvarında tutulan partikül sayısını en aza indirmek ve aterosklerotik plakların ilerleme hızını en aza indirmek amaçlanmaktadır (85). Esan ve Wierzbicki tarafından yapılan derlemede non-HDL kolesterolün LDL'ye göre daha fazla KVH riskine neden olduğu gösterilmesiyle beraber non-HDL kolesterolün kapsamında olan trigliseridlerin KVH üzerine olumsuz etkisi olduğu doğrulanmıştır (86). HDL'nin ateroproteksiyon etkisi daha çok HDL'nin kendisi değil fonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. HDL hücrelerden kolesterol akışını artırarak ters kolesterol taşınması ile kardiyak koruma sağlamaktadır (87). Bizim çalışmamızda



LDL, trigliserid ve non-HDL kolesterol istatistiksel olarak anlamlı değildi fakat KVH saptananlarda beklendiği şekilde daha yüksekti. HDL ise KVH saptananlarda literatürü destekleyecek şekilde anlamlı daha düşük saptandı.

Bizim çalışmamızdaki değerlendirilen geleneksel KVH risk faktörleri bunlardı. Son yıllarda kanser tedavideki gelişmeler sayesinde kanser tedavisi sonrası sağkalım oranları artmıştır ve kanserli hastalarda kanserin kendisinden sonra en sık mortalite ve morbidite nedeni KVH'lerdir. Beasley ve Towbin tarafından yapılan bir değerlendirmede KVH için risk faktörleri incelenmiştir. Bilinen geleneksel risk faktörlerine benzer şekilde değiştirilebilir risk faktörleri; HT, DM, hiperlipidemi, obezite, sedanter yaşam ve sigara gibi faktörler iken değiştirilemeyen risk faktörleri; ileri yaş, cinsiyet, aile öyküsü, genetik gibi faktörler olduğu bildirilmiştir. Kanser tedavisinde kullanılan KT tipi ve dozu, RT tekniği ve dozu KVH için değiştirilebilir risk faktörlerindedir (88).

Antrasiklinler *Streptomyces peucetius* mikrobundan türetilen antibiyotiklerden ve bunların sentetik analoglarından oluşur. Antrasiklin içeren rejimler HL dahil bir çok kanser tedavisinde kullanılır fakat kardiyotoksik olmaları kullanımını kısıtlamaktadır. Oksidatif hasarın neden olduğu DNA ve RNA sentezinin inhibisyonu ve DNA onarımından sorumlu topoizomerez II enzim inhibisyonu adriamisin kardiyotoksitesinin olası açıklamalarındandır. Antrasiklinler tip I kardiyotoksisiteye neden olur. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite tip I ve tip II kardiyotoksisite olarak ikiye ayrılır. Tip I kardiyotoksisite geri dönüşümsüz miyosit hasarı, nekroz ve fibrozis ile karakterizedir. Tip II kardiyotoksisite geri dönüşümlü miyokard hasarıyla karakterizedir (89).

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite akut veya kronik olabilir. Bizim çalışmamızda kronik komplikasyonlar değerlendirildiği için antrasiklinin kronik kardiyotoksitesini üzerinde durulacaktır. Antrasikline bağlı kronik kardiyotoksisite asemptomatik LV disfonksiyonundan aşikar KY'ye kadar seyir gösterebilir. Yaşam boyu kümülatif antrasiklin dozu antrasiklin kardiyotoksitesinin en güçlü belirleyicisidir. Yüksek yoğunluklu antrasiklin tedavisi, 65 yaş üstü veya 5 yaş altı, kadın cinsiyet, hipertansiyon, önceden var olan kardiyovasküler hastalık, mediastinal radyasyon, diğer kardiyotoksik ajanların kullanımı ve yüksek doz siklofosfamid tedavisi antrasiklin kardiyotoksisite riskini artırmaktadır (89).

Adriamisine bağlı kronik kardiyotoksitesinin KY veya KMP olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Bizim hastalarımızın sadece birinde KY (LVEF<30) saptanmıştı, hiçbir hastada KMP saptanmamıştı. KY saptanan hastada KVH gelişimi açısından

geleneksel risk faktörleri bulunmuyordu (41 yaşında, kadın, HT-, DM-, KBH-, HL-, ailede KVH öyküsü-, sigara-). Adriamisine bağlı kardiyotoksiste için risk faktörleri sorgulandığında; adriamisin kümülatif dozu 300mg/m<sup>2</sup>'ydi, 24 yaşında HL tedavisi almıştı, kadın hastaydı, HT ve KVH öyküsü yoktu, mediastinal RT ve başka kardiyotoksik ilaç kullanımı yoktu. Kadın hasta olması bir risk faktörüydü. ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre doksorubisin dozu  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde ise doksorubisin ilişkili KVH gelişme riski yüksektir (62). Bizim hastamızda da adriamisin kümülatif dozu toksisite oluşturabilecek düzeydeydi. KY tanısı sonrası etiyolojiye yönelik hastada ileri tetkikler yapıldığında KY'yi açıklayacak KAH, KKH veya ileti bozukluğu gibi nedenler bulunmaması üzerine hasta adriamisin ilişkili KY olarak değerlendirildi, tedavisi düzenlendi ve takibe alındı.

RT'ye bağlı kalp hastalıkları; KAH, miyokardiyal fibrosis, perikardiyal hastalık, aritmiler ve kalp kapak anormallikleri şeklinde olabilir (90). Ell ve ark. tarafından yapılan değerlendirmeye göre RT'den kaynaklanan kardiyak hasarın mekanizmaları esas olarak mikrovasküler değişiklikler ve uzun dönemde miyokarda fibrotik değişikliklere yol açan inflamasyonla ilgilidir. RT'yi takiben kapiller-miyosit oranı azalır, epikardiyal damarlarda hasar oluşur, protrombotik etkisi olan ve sürekli inflamasyona yol açan inflamatuvar proteinler aktive olur. Sürekli inflamasyonun aktif inflamasyon bölgelerine monosit ve makrofaj alınımını artırması, protrombotik ortamda damar lümenini tıkaması ve vasküler yağlı çizgilerin oluşması ile ateroskleroza hızlandırdığı düşünülmektedir. RT'ye bağlı miyokardiyal hasar ise miyokard perfüzyonun bozulmasından sonra miyokardiyal fibrosis şeklinde ortaya çıkar (91).

Andersson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1965-1995 yılları arasında ve 45 yaşın altında HL tanısı alan, 319 hasta KVH (KAH, KKH, KY gibi) açısından klinik özellikleri ve komorbiditeleri değerlendirildi. Hastaların %27,9'unda KVH ortaya çıktı. Mediastinal RT, HT ve hiperkolesterolemi risk faktörü olarak gösterildi (92).

Boyne ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde lenfoma hastalarında kardiyovasküler mortalite değerlendirilmiştir. HL ve NHL hastalarında KVH ilişkili havuzlanmış ölüm sayısı sırasıyla genel popülasyonun 7,31 ve 5,35 katı olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, 21 yaşından önce tedavi edilen HL hastaları arasında daha fazla bulunmuştur (93).

Bizim çalışmamızda bir hastada adriamisin ilişkili KY düşünülmüştü, 'Diğer KVH saptanan hastalar mediastinal RT ilişkili kardiyotoksiste olabilir mi?' diye

değerlendirildiğinde iki grup arasında RT ve mediastinal RT açısından istatistiksel anlamlı fark gösterilmemişti. Ayrıca beklenilenin aksine KVH saptanmayan grupta RT ve mediastinal RT oranı daha yüksekti. Ayrıca tedavi yaşı KVH saptananlarda daha yüksekti oysaki literatüre göre erken yaşta tedavi edilenlerde RT ilişkili KVH saptanma ihtimali daha yüksektir.

Genel olarak değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda geleneksel risk faktörlerinde anlamlı sonuçlar elde edilmişken KT ve RT ile ilişkili risk faktörleri açısından anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir hatta RT açısından literatüre ters düşmektedir. Bu durum vaka sayısının azlığından veya saptanan KVH'ların daha çok geleneksel risk faktörleri ile ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabilir. Toplumda, kanserli hastalarda, HL'li hastalarda değiştirilebilir geleneksel ve KT ve RT ile ilişkili risk faktörleri yaşam tarzı değişikliği, uygun tedaviler, uygun KT rejimleri ve dozları, uygun RT teknikleri ve dozları ile riskleri en az indirmek amaçlanmalıdır.

### 3. PULMONER DİSFONKSİYON

Bleomisin *Streptomyces verticillilis* tarafından üretilen bir bileşendir ve potent bir KT ilacıdır fakat pulmoner toksisite en önemli yan etkisidir. Bleomisinin pulmoner toksisitesinden sorumlu olduğu mekanizmalar lipid peroksidasyonunun indüksiyonu ile alveoler hücre hasarı ve pulmoner inflamasyon şeklindedir. İnflamatuvar hücrelerin artışı, kollajen ve matriks bileşenlerinin artması ile interstisyel ödem ve pulmoner fibrosis gelişir (94).

RT'nin pulmoner toksisite oluşturma mekanizmasına bakıldığında; RT sonrası akciğerde erken dönemde serbest oksijen radikallerinde artma, sitokin indüksiyonu, hipoksida artma, ödem ve akciğer perfüzyonunda azalma gözlenir. 6.-8. haftalarda akciğerin makrofaj infiltrasyonu ile ikinci bir sitokin indüksiyon dalgası ve hipoksinin görüldüğü gelişen gecikmiş bir yanıt ortaya çıkar. 24.-36. haftalarda fibrozis gelişir. RT'den 6 ay sonra kollajen sentezinde artma, akciğer fibrozisi ve pulmoner hipoksi belirginleşir (95).

Bizim çalışmamızda pulmoner patolojiler SFT ve DLCO parametreleri dışında bu parametrelere göre obstruktif patoloji, restriktif patoloji ve DLCO düşüklüğü şeklinde gruplandırma yapılarak değerlendirildi. Toplamda üç hastada sadece obstruktif patoloji, 4 hastada sadece restriktif patoloji, 6 hastada obstruktif+restriktif patoloji saptanmıştı. Obstruktif patolojisi olan bir hasta dışında hepsine DLCO düşüklüğü eşlik ediyordu, 16 hastada ise sadece DLCO düşüklüğü saptanmıştı.

Kümülatif bleomisin dozu >450 mg/m<sup>2</sup> olduğunda pulmoner toksisite insidansı %13-17 civarındadır. Küümülatif bleomisin dozunun <400 mg/m<sup>2</sup>'de tutulması tavsiye edilir. Ayrıca 50 mg/m<sup>2</sup> kadar bleomisin dozunda bile hastalarda pulmoner toksisite tanımlandığından, düşük dozda bleomisin tedavisi sonrası solunum semptomları gelişmesi durumunda dikkatli olunmalıdır(96). Bizim hastalarımızda maksimum bleomisin dozu 240 mg/m<sup>2</sup> idi, hastaların hepsi bleomisinin bilinen toksik dozun altında tedavi almıştı fakat bleomisinin düşük dozlardaki toksisitesini değerlendirmek amacıyla ve hasta sayılarının orantılı olması amacıyla hastalar bleomisin küümülatif dozuna göre  $\geq 120$ mg/m<sup>2</sup> olanlar ve <120 mg/m<sup>2</sup> olanlar şeklinde gruplandırılarak karşılaştırma yapıldı.

Yüksek doz bleomisin tedavisi alan grubun tanı yaşı daha yüksekti. İleri yaş HL için kötü prognostik bir gösterge olması nedeniyle bu hastalar daha kötü prognostik olarak değerlendirilip daha yoğun tedavi aldıkları için daha yüksek dozda bleomisin dozuna maruz kaldığı düşünöldü.

Comis ve ark. tarafından germ hücreli tümörü olan ve bleomisin tedavisi almış olan hastalarda yapılan bir çalışmada akut dönemde DLCO ve FVC'de azalma gözlenmiştir. Toplam bleomisin dozu 25mg/m<sup>2</sup>/hafta hızında artırılmaya devam edildiğinde DLCO'da düşmeler progresif devam etmiştir fakat FVC ile bleomisin dozu arasında korelasyon saptanmamıştır. Tedavi sonrası takiplerde FVC bazal değerlere dönerken, DLCO birkaç boyunca düşük seyretmiştir. Bu çalışma ile DLCO'nun bleomisinin subklinik etkilerinin en duyarlı göstergesi olduğu gösterilmiştir (98). Bizim çalışmamızda da bleomisin dozuna göre karşılaştırma yapıldığında SFT patolojisi açısından anlamlı sonuç saptanmamışken DLCO düşüklüğü oranı anlamlı olarak bleomisin dozu >120mg/m<sup>2</sup> olan grupta daha fazlaydı. İki grup arasında FVC açısından önemli bir fark yoktu fakat DLCO ve KCO değeri diğer gruba göre daha düşük saptandı. FVC'de akut dönemde azalma görülüp tedavi bitiminden sonra zamanla düzelme olduğu için bir fark ortaya çıkmamış olabileceği düşünöldü.

Primer mediastinal KHL daha çok genç kadınlarda göröldüğü bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda da epidemiyolojik verilere benzer şekilde mediastinal RT alanlarda kadın hasta oranı anlamlı olarak daha yüksekti ve tanı yaşları anlamlı olarak daha genç saptanmıştı.

Venkatramani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HL'li hastalarda RT sonrası SFT sonuçları değerlendirildiğinde FEV1 ve FEF25-75'de sırasıyla %13 ve %11 azalma; RV'de %21 artma; TLC'de %8 azalma olduğu gösterilmiştir (99).

Oguz ve ark. tarafından HL ve NHL tanılı hastalar ile yapılan bir çalışmada totalde tanıdan ortalama 5 yıl sonra değerlendirilmiş olan hastaların %13'ünde solunum fonksiyon anormallikleri (düşük akciğer hacmi ve difüzyon kapasitesi) saptanmıştır. Hastalar KT+mediastinal RT alanlar ile KT+mediastinal RT almayanlar şeklinde iki gruba ayırıp karşılaştırıldığında FEV1, RV ve DLCO değerleri KT+mediastinal RT alan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (100).

Bizim çalışmamızda mediastinal RT alanlarda almayanlara göre FEV1, RV, TLC ve DLCO daha düşük saptandı ve beklenenin %80'inden daha düşüktü. RV açısından iki çalışma arasında farklılıklar söz konusudur. Bizim çalışmamız Oguz ve ark. tarafından yapılan çalışmayı destekler nitelikte mediastinal RT alanlarda RV'de azalma görülmüştür. Obstruktif hastalıklarda RV'de artma beklenmektedir, bu çalışmalardaki farklılıkların nedeni obstruktif hasta oranları ile ilişkili olabilir daha doğru sonuçlara ulaşabilmek için hasta sayısının daha fazla olduğu daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Agrusa ve ark. tarafından 22 yaş altında HL tanısı alan, 2-6 yıldır remisyonda olan 75 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada; SFT, DLCO ve KCO değerlendirilerek hastalar obstruktif bozukluk, restriktif bozukluk, DLCO düşüklüğü ve restriktif veya obstruktif bozukluk+DLCO düşüklüğü şeklinde sınıflandırmıştır. Normal SFT, obstruktif bozukluk ve restriktif bozukluk karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. DLCO bozukluğu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında difüzyon kısıtlılığı olan grupta kadın oranı anlamlı daha yüksek saptanmıştır ([OR]=3,19, p=0,04). Bu bulguların ilerleyen dönemlerde ortaya çıkacak olan pulmoner disfonksiyonun erken bulgusu olup olmayacağını ortaya koymak için longitudinal çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (101).

Bizim çalışmamızda da mediastinal RT alanlarda restriktif patoloji, obstruktif patoloji oranı ve kadın hasta oranı anlamlı daha yüksek saptandı. DLCO mediastinal RT alanlarda anlamlı olarak daha düşüktü. Mediastinal RT alanlarda kadın oranının yüksek olması SFT ve DLCO patolojileri oranındaki artış ile ilişkili olabilir.

Mediastinal RT sonrası obstruktif patoloji, restriktif patolojiler ve/veya DLCO düşüklüğü açısından anlamlı sonuçlar ortaya konmuştu, bleomisin sonrası ise sadece DLCO düşüklüğü için anlamlı sonuçlar elde edilmişti. Bu bulgular ile uzun dönemde mediastinal RT'nin bu dozlardaki bleomisine göre daha toksik olduğu düşünülebilir. Ayrıca obstruktif ve/veya restriktif patoloji saptananlarda semptomatik olsun veya olmasın; DLCO düşüklüğü saptananlarda semptomatik olanlara ileri tetkikleri yapılarak tedavi düzenlemesi yapıp takibe alınmıştır. Tedavi başlanmayan

DLCO düşüklüğü olan hastalar ise semptomlar konusunda bilgilendirilip hastanın kliniğine göre uygun aralıklarla kontrollere çağırılmıştır.

#### 4. TİROİD BOZUKLUKLARI

RT'ye bağlı tiroid fonksiyon bozukluğu tiroid damarları ve tiroid bezi kapsülü hasarından kaynaklanır. RT ilişkili karotid arter ateroskerozu tiroid bezi iskemisine neden olur ve tiroid disfonksiyonuna katkıda bulunur. RT'ye bağlı tiroid fonksiyon bozukluklarının histolojik paternleri net değildir fakat RT dozu ile ilişkilidir. Düşük dozlarda RT sonrası; fokal ve düzensiz foliküler hiperplazi, vasküler endotelin altında hyalinizasyon ve fibrozis, lenfositik infiltrasyon, tekli ve çoklu adenomlar ve tiroid karsinomları oluşabilir (102).

Akca Çağlar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada malignite tanısı sonrası KT veya KT+RT alan ve nüksetmeyen 6-30 yaş arası hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastalar sadece KT alanlar ile KT ve baş boyun ve toraks bölgesine RT alan hastalar karşılaştırılarak tiroid fonksiyon testleri ve tiroid USG bulguları incelenmiştir. Hastaların %66'sında tiroid anormallikleri saptanmıştır. Hipotiroidi %27'sinde, tiroid nodülü %22'sinde, tiroid parankim heterojenitesi %33'ünde, otoimmün tiroidit %30'unda ve tiroid malignitesi %2'sinde saptanmıştır. KT+RT alan grupta hipotiroidi ve tiroid nodülü oranı anlamlı yüksek saptanmıştır fakat tiroid parankimal heterojenite ve otoimmün tiroidit oranı iki hasta grubunda benzer bulunmuştur. Hipotiroidi ve tiroid malignitesi sadece KT+RT alanlarda görülmüştür (103).

Bizim hastalarımızda RT alan hastalar boyun veya mediastenden en az birine mutlaka RT almıştı bu yüzden RT alanlar ve almayanlar diye karşılaştırma yapmak RT ilişkili tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için uygun olarak düşünüldü. Akca Çağlar ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde tiroid patolojileri fonksiyonlarına göre hipotiroidi, hipertiroidi şeklinde; USG bulgularına göre tiroid nodülü ve tiroid parankim heterojenitesi şeklinde değerlendirildi.

Hastalarımızın %50'sinde (n=23) tiroid anormalliği saptandı. Hipotiroidi %24'ünde, hipertiroidi %2'sinde, tiroid nodülü %35'inde ve parankim heterojenitesi %35'inde saptandı. Tiroid otoantikörleri değerlendirmeye alınmadığı için otoimmün tiroidit oranı bilinmemektedir ve hastalarımızın hiç birinde tiroid malignitesi saptanmamıştır. RT alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında tiroid patolojileri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hipotiroidi, tiroid nodülü ve parankim heterojenitesi oranı RT alanlarda minimal daha yüksekti ayrıca TSH düzeyi RT

alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da RT almayanlara göre minimal daha yüksek saptandı dolayısıyla bu grubun hipotiroidiye daha yatkın olabileceği kanısına varıldı.

Vogelius ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde kadın cinsiyet, tiroidektomi, boyun cerrahisi, etnisite (Kafkaslar gibi) ve RT dozunun RT ilişkili hipotiroidi için risk faktörü olduğu gösterilmişken KT ve yaş ile ilişkisi bulunamamıştır (104).

Knudsen ve ark. tarafından guatr ve tiroid nodülü için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada iyot eksikliği, kadın cinsiyet, sigara ve gebeliğin risk faktörü olduğu gösterilmiştir (105). Kwong ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tiroid nodülü prevelansının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (106). Antonelli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada mesleki olarak iyonize radyasyona maruz kalan erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada radyasyonun tiroid nodülleri için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (107).

RT tek başına risk faktörü olmadığı için ve boyuna RT alan vaka sayısının azlığından dolayı bizim çalışmamızda RT alanlar ile almayanlar arasında hipotiroidi, tiroid nodülü için anlamlı bir sonuç ortaya çıkmamış olabilir.

Otoimmün tiroidit genetik arka planı olan, kadınlarda daha sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Tanı, tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı antikor gelişmiş olması ve USG'de hipoekoik heterojen bir görüntü olması ile konulur (108). Hashimoto tiroiditi otoimmün bir tiroidit olup USG bulguları; hipoekojenite, psödonodül görünümü ve parankim heterojenitesi şeklindedir (109). Bizim çalışmamızda saptanan parankim heterojenitelerinden bazıları otoimmün tiroidit bulgusu olabilir fakat bizim çalışmamızda tiroid otoantikörleri değerlendirilmemiştir.

Bizim hastalarımızın hiçbirinde malignite saptanmamıştır fakat boyun RT öyküsü olan HL dahil her malignite hastası, RT'den 1 yıl sonra tiroid kanseri taraması için yıllık fizik muayene ile takibe başlanması önerilir (110). RT'den 5 yıl sonra mümkünse tiroid nodülleri ve malignite açısından nodül nitelikleri için tiroid USG yapılması önerilir (111). Bizim hastalarımızda da önerildiği şekilde yılda bir fizik muayeneleri ve uygun aralıklarla tiroid USG'leri yapılması planlandı.

## **5. GONADOTOKSİSİTE VE ERKEN MENAPOZ**

Kemoterapiye bağlı gonadotoksisite gelişme riski kemoterapötik ajana ve hastanın yaşına göre değişiklik gösterir. Kemoterapötik ajanlar gonadotoksisite riskine göre sınıflandırıldığında yüksek risk grubunda bulunan ajanlar alkilleyici

ajanlar olup şunları içerir; siklofosamid, busulfan, klorambusil, prokarbazin, melfalan, ifosfamid, klormetamin. Alkilleyici ajanlar farklı patofizyolojilerle gonadotoksisiteye neden olabilirler. Bunlar; DNA'da çapraz bağ oluşturarak hücre bölünmesini bozabilir, direkt oosit hasarı yapabilir, overde kortikal fibrozis ve atrofi yapabilir, vasküler hasara neden olabilir ve foliküler yetmezlik yapabilir (112).

Schilsky ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; daha önce MOPP tedavisi almış 27 kadın hasta değerlendirildiğinde sadece MOPP veya MOPP+pelvik bölge dışı RT almış 24 hastanın 11'inde kalıcı amenore geliştiği, FSH, LH ve estradiol düzeyinin over yetmezliğini doğruladığı gösterilmiştir. Amenore gelişen hastaların %89'u tedavi sırasında 25 yaş üzeri iken 25 yaş altında tedavi gören hastaların %20'sinde amenore gelişmiştir. Bu çalışmada kemoterapinin neden olduğu over yetmezliğinin yaşa bağlı olduğu gösterilmiştir (113). Bu çalışma alkilleyici ajanlara bağlı gonadotoksisitenin gösterildiği ilk çalışmalardandır.

Sherins ve DeVita Jr tarafından yapılan bir çalışmada; MOPP, MOMP, CVP veya siklofosamid tedavisi alan 16 erkek hasta üreme fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde 10 hasta azospermik, 2 hastada minimal spermatogenez kanıtı gözlenirken 4 hastada tam spermatogenez saptanmıştır. Tam spermatogenez saptanan hastaların 2-7 yıldır remisyonda olduğu görülmüştür. Bu çalışmada yoğun kemoterapiden sonra kaybolan spermatogenezin remisyon süresi uzadıkça geri dönebileceği gösterilmiştir (114). Bizim çalışmamızda gonadotoksisite saptanan erkek hastaların en az 9 yıldır remisyonda olduğu görüldü, bu çalışmaya binaen gonadotoksisite saptanmayan erkeklerde uzun remisyon süresine bağlı gonadotoksisitede düzelme olmuş olabilir.

Çalışmamızda gonadotoksisite olanlar ile olmayanlar cinsiyet fark etmeksizin karşılaştırıldığında tanı yaşı -dolayısıyla tedavi yaşı- anlamlı farklılık göstermemiştir fakat gonadotoksisite olanların tedavi yaş ortalamasının gonadotoksisite olmayanlara göre minimal daha yüksek olduğu görüldü. Literatürde de tedavi sırasında ileri yaşta olanlar daha düşük over ve testis rezervine sahip oldukları için KT sonrası gonadotoksisite görülme ihtimali daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Cinsiyete göre hormonal olarak karşılaştırılma yapıldığında gonadotoksisite olan kadınlarda gonadotoksisite olmayan kadınlara göre beklendiği şekilde FSH ve LH düzeyi yüksekken estradiol ortalaması düşük saptandı. Gonadotoksisite olan erkeklerde gonadotoksisite olmayan erkeklere göre -kadınlarınkine benzer şekilde- FSH ve LH ortalamaları yüksek ve total testosteron ortalaması düşük saptandı.



Behringer ve ark. tarafından fertilitte ve gonadal fonksiyonların değerlendirilmesi için yapılan bir çalışmada HL tanılı olup sağkalan toplam 1323 hastada hormon parametreleri, menstrüel siklusları, hipogonadizm semptomları ve çocukları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada en az 1 yıldır remisyonda olan 18-39 yaş arası kadınlar, 18-49 yaş arası erkekler çalışmaya alınmıştır. HD13 erken evre iyi prognostik grup 2 kür ABVD veya 2 kür AVD tedavisi almıştır. HD14 erken evre kötü prognostik olup 4 kür ABVD veya 2 kür BEACOPP+2 kür ABVD tedavisi almıştır. HD15 ileri evre olup 6-8 kür yüksek doz BEACOPP veya 8 kür BEACOPP-14 tedavisi almıştır. Çalışmada FSH, anti-Müllerien hormon ve inhibin B düzeyinin terapi yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterildi. İleri evre hastalarda tedavi sonrası düşük doğum oranları gözlemlendi (115). FSH yüksekliğinin gonadotoksisite ile ilişkisi olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda gonadotoksisite olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; ABVD+kurtarma tedavisi alanlar, sadece ABVD tedavisi alanlara göre daha yoğun bir tedavi aldıkları için bu çalışmaya benzer şekilde gonadotoksisite bu grupta anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

Radyoterapinin toksisitesi RT dozu, RT uygulanma alanı, hastanın RT duyarlılığı ve hastanın yaşına göre değişiklik gösterir (116). Bizim çalışmamızda hiçbir hasta abdominal bölgeye veya pelvik bölgeye RT almamıştır dolayısıyla RT'nin gonadotoksisite üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Watson ve ark. tarafından AML tanılı 479 hasta üzerinde yapılan UK MRC AML 10 çalışmasında allojenik KHN, otolog KHN ve yoğun konsolidasyon tedavisi karşılaştırıldığında KHN'nin hastaların cinsel sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir ve hormonal bozukluklar ve infertilitenin KHN yapılan hastalarda daha yaygın olduğu saptanmıştır (117). Bu/Cy hazırlık rejimi ile KHN yapılan hastalar konvansiyonel tedavi alan hastalarla kıyaslandığında gonadal yetmezlik oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. KHN yapılan 63 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 63 hastanın 58'inde (%92) KHN sonrası over yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (116). Lasica ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da 1995-2011 yılları arasında BEAM protokolü ile OKHN yapılan premenopozal lenfomalı kadın hastalar değerlendirildiğinde tedavi sonrası 25 hastanın 17'si (%68) düzenli mens görmeye devam ederken 8'inde (%32) kalıcı overian yetmezlik gelişmiştir(118). Çalışmamızda literatüre uygun şekilde OKHN ile gonadotoksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi. Çalışmamızda OKHN hazırlık protokolleri Bu/Cy ve BEAM protokolleri olup bulgularımız literatüre uygun şekilde gonadotoksisite üzerine olumsuz etkilerini desteklemektedir.

De Bruin ve ark. ile 518 HL tedavisi alan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada 40 yaş altında menopoza girenler erken menopoz olarak değerlendirilmiştir. MOPP ve MOPP/ABV tedavisi sonrası erken menopoz riski %63 ve %42 şeklindedir (68). Swerdlow ve ark. tarafından 2003-2012 yılları arasında tedavi gören 36 yaş altında olan HL tanılı 2127 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 605 hastada 40 yaşından önce menopoz geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada pelvik RT, dakarbazin dışındaki alkilleyici ajanlar ve BEAM protokolü ile yapılan OKHN ile erken menopoz riski herbiri için 20 kattan fazla artış göstermiştir. ABVD ile tedavinin ise erken menopoz ve kadın fertilitesi üzerine önemli bir etkisi gösterilememiştir (119).

Bizim çalışmamızda da menopoz gelişen 8 kadın hastanın 4'ünde 40 yaşından önce menopoz gelişmişti ve erken menopoz olarak değerlendirildi. Erken menopoza giren hastaların hepsi ABVD+kurtarma tedavisi almıştı veya OKHN yapılmıştı. Bu durum da literatürü destekler nitelikte idi.

Anderson ve ark.'nın 1981-2012 yılları arasında İskoçya'da 40 yaşın altında kanser tanısı almış 10271'i nullipar olan 23201 kadın hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada; genel populasyon ile kıyaslandığında kanser sonrası daha az gebelik elde edildiği ve ilk gebeliğin gerçekleşme şansının daha düşük olduğu gösterilmiştir (120). Bramswig ve ark. tarafından yapılan, tanı anında 18 yaşından küçük olan, HL tanılı 590 kadın hastanın ebeveynlik durumlarının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada; bu hastalar ile 16-49 yaş arası Alman kadınlar arasındaki ebeveynlik sıklığı karşılaştırıldığında benzer sonuçlar saptandığı görülmüştür (121).

Çalışmamızdaki 19 kadın hastanın ebeveynlik durumları gonadotoksisiteden ayrı olarak değerlendirildiğinde, hastaların 13'ü HL tanısı almadan önce en az bir doğum yapmıştı, 6'sı ise henüz hiç doğum yapmamıştı. En az bir doğum yapmış 13 hastanın 3'ü tedavi sonrası tekrar gebe kalıp sağlıklı çocuk sahibi olduğunu belirtti. Tedavi öncesi hiç doğum yapmamış 6 hastanın tedavi sonrası 4'ü gebe kaldığını ve sağlıklı çocuk sahibi olduğunu; diğer 2'si ise henüz gebe kalmadığını bildirdi. Çalışmamızda hastaların çocuk sahibi olmak isteyip istemedikleri ve doğum kontrol yöntemi kullanıp kullanmadıkları kaydedilmemiştir. HL tanılı hastalarda tedavi sonrası fertilité hakkında daha fazla bilgi sahibi olabilmek için gebe kalma talebi, tedavi sırasında üreme fonksiyonları korunması, gebe kalmak için yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması, doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması, düşük öyküsü ve çocukların sağlık durumu gibi ayrıntıların dahil edildiği büyük çalışma grupları ile daha etkin sonuçlara ulaşılabilir.

Bahsedilen çalışmalarda da grldğ üzere infertilitenin değerlendirildiği birçok çalışmada yaşlanmaya bağlı fizyolojik olarak gelişen üreme fonksiyonlarında azalmayı dışlamak için sadece üreme çağındaki yaş grupları çalışmaya dahil edilir fakat bizim çalışmamızda hasta sayısı yeterli olmadığı için ileri yaş hastalar da infertilite açısından değerlendirildi. Daha büyük çalışma grupları ile sadece üreme çağındaki hastalar değerlendirildiğinde daha etkin sonuçlara ulaşılabilir.

Tüm bu veriler işığında HL tedavisi alacak olan hastalar tedavi öncesi değerlendirilirken ocuk beklentisine göre infertilite açısından da değerlendirilmelidir. Risk faktörlerine göre ileri yaş, alkilleyici ajan kullanımı, OKHN yapılması ve pelvik RT gibi durumlar varlığında üreme fonksiyonlarının korunması açısından hasta bilgilendirilmeli ve ilgili bölümlere yönlendirilmelidir.

## SONUÇ

Bizim çalışmamızda 1 Ocak 2002 – 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran, 17 yaş ve üzeri, patolojik olarak HL tanısı alan ve günümüzde ilk tedavinin üzerinden en az 10 yıl geçmiş olan 46 hasta çalışmaya dahil edilerek tedavi ile ilişkili bu komplikasyonları değerlendirilmiştir.

### 1. Malignite

Meme kanseri açısından risk faktörü olan 6 kadın hastaya mamografi±meme MRG yapıldığında hiçbir hastada biyopsi gerektirecek risk saptanmadı ve uygun aralıklarla meme kanseri taramalarının yapılması planlandı.

HL tedavisi sonrası malignite tanısı alan 5 hasta (%10,9) bulunuyordu. Malignitelerin hiçbiri literatürde belirtildiği gibi alkilleyici ajanlara bağlı gelişen hematolojik malignite değildi, hastalar KT olarak sadece ABVD tedavisi almıştı ve hiçbirine RT uygulanmamıştı. Bu yüzden bu hastalarda saptanan maligniteler tedavi ilişkili sekonder malignite olarak nitelendirilmedi.

### 2. Kardiyovasküler Hastalık

Toplamda 12 hastada (%26,1) KVH saptanmıştı; 7 hastada ileti bozukluğu, 2 hastada kalp kapak hastalığı, 2 hastada koroner arter hastalığı ve 1 hastada kalp yetmezliği saptandı.

KY saptanan bir hasta incelendiğinde; KVH gelişimi açısından geleneksel risk faktörleri bulunmuyordu. KY etiyojisine yönelik ileri tetkikler yapıldığında KY'yi açıklayacak KAH, KKH veya ileti bozukluğu gibi nedenler saptanmadı. Bu hastada adriamisin kümülatif dozu 300 mg/m<sup>2</sup>'ydi. Hasta adriamisine bağlı KY olarak değerlendirildi ve tedavisi düzenlendi.

KVH saptananlarda ileri yaş, VKİ, glukoz düzeyi, HDL düzeyi, HT oranı, ailede KVH gibi geleneksel KVH risk faktörlerinde literatürü destekler şekilde anlamlı sonuçlar elde edilmişken; RT ile ilişkili anlamlı sonuçlar ortaya konmadı.

### 3. Pulmoner Disfonksiyon

Toplamda 29 hastada (%63) pulmoner disfonksiyon saptandı. Üç hastada sadece obstruktif patoloji, 4 hastada sadece restriktif patoloji, 6 hastada obstruktif+restriktif patoloji saptandı. Obstruktif patolojisi olan bir hasta dışında

hepsine DLCO düşüklüğü eşlik ediyordu, 16 hastada ise sadece DLCO düşüklüğü saptandı.

Mediastinal RT'ye göre obstruktif patoloji, restriktif patolojiler ve/veya DLCO düşüklüğü açısından anlamlı sonuçlar ortaya konmuşken ( $p=0,017$ ,  $p=0,033$  ve  $p=0,032$ ); bleomisin kümülatif dozuna göre karşılaştırma yapıldığında ise sadece DLCO düşüklüğü için anlamlı sonuçlar elde edildi ( $p=0,002$ ). Uzun dönemde mediastinal RT'nin bleomisine göre daha toksik olduğu düşünüldü.

#### 4. Tiroid Bozuklukları

Hastalarımızın 23'ünde (%50) tiroid anormalliği saptandı. 7 hastada hipotiroidi, 1 hastada hipertiroidi, 16 hastada tiroid nodülü ve 16 hastada parankim heterojenitesi saptanmıştı. Boyun ve/veya mediasten RT alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında tiroid fonksiyon testleri ve tiroid USG bulguları açısından anlamlı sonuçlar elde edilmedi.

#### 5. Gonadotoksisite Ve Erken Menopoz

Gonadotoksisite saptanan 13 hasta (%28,3) bulunuyordu, 8'i kadın ve 5'i erkekti. Gonadotoksisite olanlarda kurtarma tedavisi alanların oranı ve OKHN yapılanların oranı gonadotoksisite olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,026$  ve  $p=0,025$ ).

Gonadotoksisite saptanan 8 kadın hastanın hepsi menopoza girmişti, 4'ü ise erken menopoza girmişti. Erken menopoza giren hastaların hepsi ABVD+kurtarma tedavisi almıştı. Erken menopoza girenler ile menopoza girmeyenler karşılaştırıldığında erken menopoza girenlerde kurtarma tedavisi alanların oranı menopoza girmeyenlerden anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,003$ ). Kurtarma tedavisinin içindeki alkilleyici ajanların etkisiyle gonadotoksisite ve erken menopoz, OKHN öncesi kullanılan Bu/Cy ve BEAM rejimlerinin etkisi ile gonadotoksisite ortaya çıktığı düşünüldü.

## KAYNAKLAR

1. Lakhtakia R, Burney I. A historical tale of two lymphomas part I: Hodgkin lymphoma. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015;15(2):e202–e206.
2. American Society of Hematology. Milestones in hodgkin lymphoma. 2008. Available at: <https://www.hematology.org/about/history/50-years/milestones-hodgkin-lymphoma#>. Erişim Mart 3, 2022.
3. Uppenkamp M, Feller AC. Classification of malignant lymphoma. *Onkologie* 2002;25:563–570.
4. Aisenberg AC. Historical review of lymphomas. *Br. J. Haematol*. 2000;109(3):466–476.
5. Pileri SA, Leoncini L, Falini B. Revised European-American lymphoma classification. *Curr. Opin. Oncol*. 1995;7(5):401–407.
6. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and ERP. Cancer statistics: hodgkin lymphoma. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>. Erişim Mart 3, 2022.
7. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA. Cancer J. Clin*. 2018;68:116–132.
8. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. İçinde: *The Lancet*. Vol 380.; 2012:836–847.
9. Berber I, Sarici A. Hodgkin Lenfomada Epidemiyoloji ve Etiyoloji. *Hodgkin Lenfoma* 2020:1–5.
10. Massini G, Siemer D, Hohaus S. EBV in Hodgkin lymphoma. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis*. 2009;1(2).
11. Nagpal P, Descalzi-Montoya DB, Lodhi N. The circuitry of the tumor microenvironment in adult and pediatric Hodgkin lymphoma: cellular composition, cytokine profile, EBV, and exosomes. *Cancer Rep*. 2021;4.
12. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin ' s disease and non-Hodgkin ' s lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003;30(Supplement 1):3–12.
13. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, vd. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N. Engl. J. Med*. 1995;332(7):413–418.
14. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol*. 2002;13(SUPPL. 4):147–152.

15. Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134(7):591–596.
16. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, El Mistiri M, Federico M. Epidemiological overview of Hodgkin lymphoma across the mediterranean basin. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2014;6.
17. Goldin LR, McMaster ML, Ter-Minassian M, Saddlemire S, Harmsen B, Lalonde G, vd. A genome screen of families at high risk for hodgkin lymphoma: evidence for a susceptibility gene on chromosome 4. *J. Med. Genet.* 2005;42:595–601.
18. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: An update on its biology with newer insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(3):206–216.
19. Liu WR, Shipp MA. Signaling pathways and immune evasion mechanisms in classical hodgkin lymphoma. *Blood Hematol.* 2017;130:310–316.
20. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, vd. Hodgkin's lymphoma: The pathologist's viewpoint. *J. Clin. Pathol.* 2002;55:162–176.
21. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, vd. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–2390.
22. Lee AI, LaCasce AS. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009;14:739–751.
23. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2020;95:978–989.
24. Gallamini A, Hutchings M, Ramadan S. Clinical presentation and staging of Hodgkin lymphoma. *Semin. Hematol.* 2016;53(3):148–154.
25. Schnitzer B. Hodgkin lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009;23(4):747–768.
26. Racchi O, Rapezzi D, Ferraris AM, Gaétani GF. Unusual bone marrow relapse of Hodgkin's disease with typical Pel-Ebstein fever. *Ann. Hematol.* 1996;73:39–40.
27. Schattner A, Keshet N. Pel-Ebstein cyclic fever: not just lymphoma. *Am. J. Med.* 2010;123(7):e3.
28. Barber NA, Bierman PJ. Recognizing unusual manifestations of hodgkin lymphoma. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2012;7:186–192.
29. Ahmed S, Irfan B, Raza M, Haider G. Atypical involvement of central nervous

- system in classic Hodgkin lymphoma: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2021;15(532).
30. Binesh F, Halvani H, Taghipour S, Navabii H. Primary pulmonary classic Hodgkin's lymphoma. *BMJ Case Rep.* 2011.
  31. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J. Clin. Pathol.* 2007;60(12):1365–1372.
  32. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, vd. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(27):3059–3067.
  33. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for staging and response assessment in lymphoma. *Radiology* 2015;276(2):323–338.
  34. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Clinical medicine Hodgkin lymphoma-review on pathogenesis, diagnosis, current and future treatment approaches for adult patients. *J. Clin. Med.* 2021;10(1125).
  35. Türk Hematoloji Derneği. *Lenfoma tani ve tedavi kılavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2020.
  36. National Comprehensive Cancer Network. *Hodgkin lymphoma*.; 2022.
  37. İzmir Güner Ş. Hodgkin lenfoma nedeniyle tedavi edilen hastalarda akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi. 2008.
  38. Ladetto M, Guidelines E. Hodgkin lymphoma : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018;29(Supplement 4):19–29.
  39. A selective historical of the therapy of Hodgkin's disease. *Br. J. Haematol.* 2003;122:718–727.
  40. Ünal A. Hodgkin Lenfoma. *Türk Hematol. Derneği Klin. Ortak Lenfoma Kursu* 2009:101–116.
  41. Herst J, Crump M, Baldassarre FG, MacEachern J, Sussman J, Hodgson D, vd. Management of early-stage Hodgkin lymphoma: a practice guideline. *Clin. Oncol.* 2017;29:e5–e12.
  42. Bröckelmann PJ, Engert A. The GHSG approach to treating Hodgkin's lymphoma. *Curr. Hematol. Malign. Rep.* 2015;10:256–265.
  43. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, vd. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma.



- N. Engl. J. Med.* 2010;363:640–652.
44. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. İçinde: *Mayo Clinic Proceedings*. Vol 90.; 2015:1574–1583.
  45. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, vd. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 gruppo italiano Per lo studio dei linfomi trial. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(5):805–811.
  46. Longley J, Johnson PWM. Current treatment paradigms for advanced stage Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2019;184(1):60–71.
  47. Xing KH, Savage KJ. Modern management of lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2013;161(3):316–329.
  48. Levine I, Kalisz K, Smith DA, Tirumani SH, Ramaiya NH, Alessandrino F. Update on Hodgkin lymphoma from a radiologist's perspective. İçinde: *Clinical Imaging*. Vol 65. Elsevier; 2020:65–77.
  49. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(21):1506–1514.
  50. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: Biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2003;1:225–47.
  51. Diefenbach CS, Connors JM, Friedberg JW, Leonard JP, Kahl BS, Little RF, vd. Hodgkin lymphoma: Current status and clinical trial recommendations. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017;109(4):1–12.
  52. Mendler JH, Friedberg JW. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009;14:425–432.
  53. Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Clinical practice guideline: Hodgkin lymphoma in adults—diagnosis, treatment, and follow-up. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018;115:535–540.
  54. Thompson CA, Mauck K, Havyer R, Bhagra A, Kalsi H, Hayes SN. Care of the adult Hodgkin lymphoma survivor. *Am. J. Med.* 2011;124(12):1106–1112.
  55. Ng AK. Late complications after treatment for Hodgkin lymphoma. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2008;3:119–125.
  56. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, vd. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(26):2499–2511.

57. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin. Hematol.* 2016;53:209–215.
58. Van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology* 2016;2016(1):323–330.
59. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, vd. Cardiovascular disease after hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk. *JAMA Intern. Med.* 2015;175(6):1007–1017.
60. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2005;5(4):233–243.
61. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabrò R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: Strategies for prevention and management. *Pediatr. Drugs* 2005;7(2):67–76.
62. Kadowaki H, Akazawa H, Ishida J, Komuro I. Cancer therapeutics-related cardiac dysfunction; insights from bench and bedside onco-cardiology. *Circ. J.* 2020;84:1446–1453.
63. Reinert T, Baldotto CS da R, Nunes FAP, Scheliga AA de S. Bleomycin-Induced Lung Injury. *J. Cancer Res.* 2013;2013:1–9.
64. O’Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann. Oncol.* 2003;14:91–96.
65. Shen EYL, Tsan DL, Chiang Y yin, Lin SY. Treatment-related sequelae in Hodgkin’s lymphoma after mediastinal irradiation. *Int. J. Hematol.* 2022;115:363–370.
66. Connors JM. Hodgkin lymphoma: Special challenges and solutions. *Hematol. Oncol.* 2015;33(S1):21–24.
67. Straus DJ. Long-term survivorship at a price: late-term, therapy-associated toxicities in the adult Hodgkin lymphoma patient. *Ther. Adv. Hematol.* 2011;2(2):111–119.
68. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, Van ’t Veer MB, vd. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;111(1):101–108.
69. van Dorp W, van Beek RD, Laven JSE, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of

- childhood Hodgkin's lymphoma treatment: A review. *Hum. Reprod. Update* 2012;18(1):12–28.
70. Niknejad M. Breast imaging-reporting and data system (BI-RADS). *Radiopaedia.org*. Available at: [https://radiopaedia.org/articles/breast-imaging-reporting-and-data-system-bi-rads#:~:text=for mammography and ultrasound%2C these,for malignancy \(50-94%25\)](https://radiopaedia.org/articles/breast-imaging-reporting-and-data-system-bi-rads#:~:text=for mammography and ultrasound%2C these,for malignancy (50-94%25).).
  71. De Bruin ML, Sparidans J, Van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MWJ, Zijlstra JM, vd. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: Lower risk after smaller radiation volumes. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(26):4239–4246.
  72. Joannides M, Grimwade D. Molecular biology of therapy-related leukaemias. *Clin. Transl. Oncol.* 2010;12:8–14.
  73. Pedersen-Bjergaard J, Larsen SO. Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia, and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1982;307(16):965–971.
  74. Lo AC, Chen B, Samuel V, Savage KJ, Freeman C, Goddard K. Late effects in survivors treated for lymphoma as adolescents and young adults: a population-based analysis. *J. Cancer Surviv.* 2021;15:837–846.
  75. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB. Cancer survivorship - Genetic susceptibility and second primary cancers: Research strategies and recommendations. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006;98(1):15–25.
  76. Hajar R. Framingham contribution to cardiovascular disease. *Hear. Views* 2016;17:78–81.
  77. North BJ, Sinclair DA. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease Brian. *Circ. Res.* 2012;110(8):1097–1108.
  78. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol. Rev.* 2017;97:1–37.
  79. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, vd. Association between obesity and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of mendelian randomization studies. *JAMA Netw. open* 2018;1(7):e183788.
  80. Burke GM, Genuardi M, Shappell H, D'Agostino RB, Magnani JW. Temporal associations between smoking and cardiovascular disease, 1971 to 2006 (from the Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2017;120(10):1787–

1791.

81. Moonesinghe R, Yang Q, Zhang Z, Khoury MJ. Prevalence and cardiovascular health impact of family history of premature heart disease in the United States: Analysis of the national health and nutrition examination survey, 2007–2014. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;e012364.
82. Fuchs FD, Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension* 2020;285–292.
83. Deedwania PC. Diabetes is a vascular disease: The role of endothelial dysfunction in pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes. *Cardiol. Clin.* 2004;22(4):505–509.
84. Almourani R, Chinnakotla B, Patel R, Kurukulasuriya LR, Sowers J. Diabetes and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr. Diab. Rep.* 2019;19(161).
85. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health JACC health promotion series. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(10):1141–1156.
86. Esan O, Wierzbicki AS. Triglycerides and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2021;36(4):469–477.
87. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:618–625.
88. Beasley GS, Towbin JA. Acquired and modifiable cardiovascular risk factors in patients treated for cancer. *J. Thromb. Thrombolysis* 2021;51:846–853.
89. Jain D, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hosp. Pract.* 2019;47(1):6–15.
90. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front. Oncol.* 2015;5.
91. Ell P, Martin JM, Cehic DA, Ngo DTM, Sverdllov AL. Cardiotoxicity of radiation therapy: mechanisms, management, and mitigation. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2021;22(70).
92. Andersson A, Enblad G, Erlanson M, Johansson AS, Molin D, Tavelin B, vd. High risk of cardiovascular side effects after treatment of Hodgkin's lymphoma – Is there a need for intervention in long-term survivors? *Ups. J. Med. Sci.* 2021;126(e6117).
93. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL, vd. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018;7(9):4801–4813.

94. Hay J, Shahzeidi S, Laurent G. Mechanisms of bleomycin-induced lung damage. *Arch. Toxicol.* 1991;65(2):81–94.
95. Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, Movsas B. Radiation pulmonary toxicity: From mechanisms to management. *Semin. Radiat. Oncol.* 2010;20(3):201–207.
96. Kawai K, Akaza H. Bleomycin-induced pulmonary toxicity in chemotherapy for testicular cancer. *Expert Opin. Drug Saf.* 2003;2(6):587–596.
97. Piña-Oviedo S, Moran CA. Primary Mediastinal Classical Hodgkin Lymphoma. *Adv. Anat. Pathol.* 2016;23(5):285–309.
98. Comis RL, Kuppinger MS, Ginsberg SJ, Crooke ST, Gilbert R, Auchincloss JH, vd. Role of single-breath carbon monoxide-diffusing capacity in monitoring the pulmonary effects of bleomycin in germ cell tumor patients. *Cancer Res.* 1979;39(12):5076–80.
99. Venkatramani R, Kamath S, Wong K, Olch AJ, Malvar J, Sposto R, vd. Pulmonary outcomes in patients with Hodgkin lymphoma treated with involved field radiation. *Pediatr. Blood Cancer* 2014;61(7):1277–1281.
100. Oguz A, Tayfun T, Citak EC, Karadeniz C, Tatlicioglu T, Boyunaga O, vd. Long-term pulmonary function in survivors of childhood Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Blood Cancer* 2007;49(5):699–703.
101. Agrusa JE, Kothari VD, Brown AL, Masand PM, Lewis GD, Teh BS, vd. Early evidence of pulmonary dysfunction in survivors of childhood Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2020;61(10):2419–2427.
102. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat. Rev.* 2004;30:369–384.
103. Çağlar AA, Oğuz A, Pınarlı FG, Karadeniz C, Okur A, Bideci A, vd. Thyroid abnormalities in survivors of childhood cancer. *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2014;6(3):144–151.
104. Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo M V., Petersen PM, Specht L. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: A literature-based meta-analysis. *Cancer* 2011;117(23):5250–5260.
105. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002;12(10):879–888.
106. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, vd. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and

- thyroid cancer risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(12):4434–4440.
107. Antonelli A, Silvano G, Bianchi F, Gambuzza C, Tana L, Salvioni G, vd. Risk of thyroid nodules in subjects occupationally exposed to radiation: A cross sectional study. *Occup. Environ. Med.* 1995;52:500–504.
108. Feldkamp J. Autoimmunthyreoiditis: Diagnostik und Therapie. *Dtsch. Medizinische Wochenschrift* 2009;134:2504–2509.
109. Wu G, Zou D, Cai H, Liu Y. Ultrasonographic diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* 2016;21(5):1006–1012.
110. Tonorezos ES, Barnea D, Moskowitz CS, Chou JF, Sklar CA, Elkin EB, vd. Screening for thyroid cancer in survivors of childhood and young adult cancer treated with neck radiation. *J. Cancer Surviv.* 2017;11:302–308.
111. Tiong YS, Hao ETY, Lee CC, Parameswaran R, Cheo T, Ho WLC, vd. Prevalence of thyroid malignancy and hormonal dysfunction following radiation exposure in childhood. *Ann. Acad. Med. Singapore* 2021;50:402–410.
112. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012;26:379–390.
113. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am. J. Med.* 1981;71(4):552–556.
114. Sherins RJ, DeVita Jr VT. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Ann. Intern. Med.* 1973;79(2):216–220.
115. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, vd. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 trials. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(2):231–239.
116. Lo Presti A, Ruvolo G, Gancitano RA, Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004;113(SUPPL.):33–40.
117. Watson M, Wheatley K, Harrison GA, Zittoun R, Gray RG, Goldstone AH, vd. Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: Analysis of the MRC AML 10 trial. *Cancer* 1999;86(7):1231–1239.
118. Lasica M, Taylor E, Bhattacharyya P, Bennett A, Cooke RE, Stern C, vd.

- Fertility in premenopausal women post autologous stem cell transplant with BEAM conditioning. *Eur. J. Haematol.* 2016;97(4):348–352.
119. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, vd. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106(9). doi:10.1093/jnci/dju207.
  120. Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW, vd. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: A populationbased analysis. *Hum. Reprod.* 2018;33(7):1281–1290.
  121. Brämwig JH, Riepenhausen M, Schellong G. Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):667–675.