



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

HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA ABVD KEMOTERAPİSİ SONRASI GELİŞEN NÖTROPENİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ecem TAŞKIRAN GÜZEL

Antalya, 2023



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

HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA ABVD KEMOTERAPİSİ SONRASI GELİŞEN NÖTROPENİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ecem TAŞKIRAN GÜZEL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ozan SALİM

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hodgkin Lenfoma	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Patogenez ve Moleküler Patoloji	6
2.1.5. Klinik	7
2.1.6. Tanı	8
2.1.7. Evreleme	8
2.1.8. Prognoz	10
2.1.8.1. Erken Evre Hodgkin Lenfoma Prognostik Kriterleri	10
2.1.8.2. İleri Evre Hodgkin Lenfoma Prognostik Kriterleri	11
2.1.8.3. PET-BT ve Prognoz İlişkisi	12
2.1.9. Tedavi	12
2.1.9.1. Erken Evre Hastalıkta Tedavi	12
2.1.9.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi	13
2.1.9.3. Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Tedavisi	14
2.1.10. Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Çalışmanın Tasarımı	16
3.2. Etik Kurul Onayı	17
3.3. İstatistiksel Analiz	17

4. BULGULAR	17
4.1. Hasta Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri	17
4.2. Sağkalım Analizleri	20
4.2.1. Tüm Popülasyona Ait Sağkalım Analizleri	20
4.2.2. Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Sağkalım Analizleri	21
4.3. Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması	26
4.4. Sağkalım Üzerine Etki Eden Klinik Faktörler	28
4.4.1. Tek Değişkenli Analizler	28
4.4.2. Çok Değişkenli Analizler	28
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. ÖZET	35
8. ABSTRACT	37
9. KAYNAKLAR	39
10. EKLER	45
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABVD	Adriamisin, Bleomisin, Vinkristin, Etoposid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BV	Brentuximab Vedotin
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
eBEACOPP	Bleomisin, Etoposid, Doxorubisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizolon
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EBNA	Epstein Barr Nükleer Antijen
EBV	Epstein Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Therapy in Cancer
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDG	Florodeoksiglukoz
G-CSF	Granülosit-Koloni Stimulan Faktör
GHSG	Alman Hodgkin Çalışma Grubu
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Gy	Gray
HL	Hodgkin Lenfoma
HRS	Hodgkin Reed-Stenberg Hücresi
ICE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
IPS	Uluslararası Prognostik Skorlama
LP	Lenfosit Predominant
NLPHL	Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
OS	Genel Sağkalım
PD	Programlı Ölüm
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
REAL	Revize Avrupa Amerika Lenfoma Sınıflaması
RS	Reed Steinberg

RT Radyoterapi
WHO Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Tüm Popülasyonun Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	20
1.2. Tüm Popülasyonun Genel Sağkalım Eğrisi	20
2.1. Beş-11. ve/veya 20-26.Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	21
2.2. Beş-11. ve/veya 20-26.Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi	22
3.1. Beş-11. Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	23
3.2. Beş-11. Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi	24
4.1. Yirmi-26. Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	25
4.2. Yirmi-26. Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi	26

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Hodgkin Lenfoma 2016 REVİZE WHO SINIFLAMASI	4
2.1. Lugano Evrelemesi	10
2.3. İPS Skorlaması	11
2.4. Deauville Skarlama Sistemi	15
2.5. Lugano PET-BT Yanıt Değerlendirme Ölçütleri	15
3. Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olmayan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	19
4.1. Ara Değerlendirme PET-BT ile Tedavi Yanıtlarının Nötropeni Durumuna Göre Karşılaştırılması	27
4.2. Tedavi Sonu PET-BT ile Tedavi Yanıtlarının Nötropeni Durumuna Göre Karşılaştırılması	27
5.1. Klinik Etkenlerin Genel Sağkalım Üzerine Tek Değişkenli Analizi	28
5.2. Klinik Etkenlerin Genel Sağkalım Üzerine Çok Değişkenli Analizi	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Hodgkin lenfoma (HL), nadir görülen bir B hücre lenfoid malignitesi olup Amerika birleşik devletleri verilerine göre tüm lenfomaların yaklaşık %10 kadarını oluşturmaktadır ¹.

HL'nın Avrupa'daki yıllık insidansı 100.000 kişide 2.2 olup mortalite oranı yıllık 100.000 kişide 0.7'dir ².

Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir ². Lenfomalar adolesan yaş grubunda (15-19 yaşlar) en sık görülen malign neoplazi olup bu yaş grubunda tüm kanser tanılarının %21'ini oluşturmaktadır ve bunların 2/3 kadarı Hodgkin lenfomadır ³. Görülme insidansı genç erişkinlerde ve 60 yaş üstü bireylerde en sık olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir ^{4,5}.

Histopatolojik olarak hastalık klasik HL ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) olmak üzere iki gruba sınıflandırılmıştır. Klasik HL kendi içinde; karma hücreli, nodüler sklerozan, lenfositten fakir tip ve lenfositten zengin tip olarak dört alt gruba ayrılır ⁶.

HL genelde ağrısız servikal veya supraklavikular lenfadenopati ile prezente olur. Hastaların %25 kadarında konstitüsyonel semptomlar mevcuttur. B semptomları olarak adlandırılan ateş, gece terlemesi, 6 ayda vücut ağırlığının yüzde 10'u kadar kilo kaybı görülebilir ve prognostik öneme sahiptir.

Fizik muayene ya da görüntüleme ile saptanmış şüpheli lenf nodunun eksizyonel biyopsisi sonrası yapılan histopatolojik inceleme ile tanı konulur.

Lugano evreleme sistemine göre hastalık evrelemesi yapılır. Erken evre hastalıkta yaş, sedimentasyon hızı, tutulan lenfatik alan sayısı, ektranodal tutulum varlığı ve masif dalak tutulumu, büyük mediastinal kitle varlığına göre “*favorable*” veya “*unfavorable*” olarak risk grubu belirlenmektedir ¹. İleri evre HL hastalarında ise risk belirlenmesi için yaş, cinsiyet, hastalık evresi, beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı, albumin ve hemoglobin düzeyi faktörlerinden oluşan Uluslararası Prognostik Skorum (IPS) kullanılmaktadır ⁷.

Erken evre (**1-2**) HL tedavisinde kemoterapi ve radyoterapi kombine edilirken, ileri evre (**3-4**) HL hastalarında kemoterapi tedavinin temelini oluşturur¹. En sık kullanılan kemoterapi rejimi adriamisin, bloemisin, vinblastin ve dakarbazinden

(ABVD) oluşan kombine tedavisidir ³. ABVD kemoterapisinde yer alan myelosupresif ajanların kombine verilmesi sonrasında nötropeni sık görülen bir komplikasyondur. Özellikle febril nötropeni ciddi sonuçlar oluşturabilmekte ve mortal seyredebilmektedir. Nötropeni gelişmesini engellemek ve/veya nötropenik komplikasyonları azaltmak için profilaktik granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF) kullanılabilir. Nötropeni gelişen hastalarda kemoterapi dozu düşürülmesi, kemoterapinin ertelenmesi gibi uygulamalar yapılabilmektedir. Bu sebeplerle HL hastalarında tedavi planlaması yapılırken nötropeni riskini değerlendirmek oldukça önemlidir ⁸.

1.2. Amaç

HL tedavisinde en sık kullanılan rejimlerden biri olan ABVD kemoterapisi sonrası nötropenin sık görülen bir komplikasyon olduğu bilinmektedir. Kemoterapi süresince oluşan nötropeni, özellikle febril nötropeni riskinde artışı önlemek için kemoterapi doz düşümüne neden olabilir. Bu nedenle tedavi planlamasında nötropeni riskini değerlendirmek son derece önemlidir. Geriye dönük bu çalışmadaki amacımız HL tanısı ile ABVD kemoterapisi alan hastalarda derece 3-4 nötropenik olan ve olmayan iki hasta grubu arasında genel sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım, tedavi yanıtı verilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

HL nadir görülen, sıklıkla genç erişkinlerde ve daha az sıklıkla yaşlı popülasyonda görülen bir B hücre lenfoid malignitesidir. HL dikkat çekici karakteristik özellikleriyle diğer malignitelerden ayrılmaktadır. Genç yaşta başlangıç, B lenfositlerden derive olan multinükleer Reed-Stenberg ve mononükleer Hodgkin hücrelerinin varlığı ve yüksek şifa oranları ile diğer B hücre kaynaklı lenfomalardan ayrılmaktadır ⁹.

HL'nın ilk tanımlanması 1666 yılında Malpighi tarafından 18 yaşındaki bir kadın hastanın otopsisinde belirgin splenik nodüller olması nedeniyle yapıldı. İngiliz patolog Thomas Hodgkin 1832 yılında yayımladığı makalesinde lenf nodu ve dalak büyümesi

olan 7 hastanın klinik özellikleri ve postmortem bulgularına dayanarak hastalığı ilk kez tanımlamıştır. Hastalığın komşu lenf nodlarına yayıldığını ve dalak tutulumunun geç dönemde olduğunu belirtmiştir¹⁰. Bright (Bright, R., 1838) ve Wilks (Wilks, S., 1856) tarafından hastalık tekrar keşfedilmiş olup Thomas Hodgkin'e ithafen "Hodgkin hastalığı" adı verilmiştir.

HL'nın histopatolojik özellikleri ilk kez 1872 yılında Thoedor Langhans tarafından yayımlanmıştır. Karakteristik multinükleer hücreler ilk kez 1898'de Carl Stenberg ve 1902'de Dorothy Reed tarafından mikroskopik analizler sonucunda keşfedilmiş olup bu büyük hücrelere Reed-Stenberg (RS) ve Hodgkin (H) hücresi adı verilmiştir¹¹. Ancak Stenberg ve Reed Hodgkin lenfomayı malign bir hastalık olarak değerlendirmeyip, inflamatuvar süreçlerle ilişkilendirmişlerdir. 1967 yılında yapılan sitogenetik çalışmalar, RS hücrelerinin anöploidi ve klonal çoğalma özelliklerini göstererek hücrenin malign olduğunu öne sürmüştür. Histopatolojik sınıflandırma 1966 yılında Lukes ve Butler tarafından yapılmış olup 6 farklı kategoriye ayrılmıştır. Bu klasifikasyon daha sonra bir grup hematopatolog, hematolog ve onkolog tarafından 4 ayrı alt grup olarak düzenlenmiş ve Rye klasifikasyonu olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre lenfositik ve histiositik nodüler ve diffüz tipler birleştirilerek lenfosit predominans alt tip olarak ve diffüz fibrozis ve retiküler alt tipler birleştirilerek lenfositten fakir tip olarak tanımlanmıştır. 1994 yılında Revize Avrupa Amerika Lenfoma (REAL) sınıflamasında Rye sınıflamasına ek olarak ilk kez lenfositten zengin klasik tip HL yeni bir histolojik tip olarak tanımlanmıştır¹². 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeni sınıflamada lenfositten zengin alt tip ayrı bir antite olarak kabul edilmiş ve nodüler ve diffüz tip olarak ayrılmıştır. Ayrıca Hodgkin hastalığı RS hücrelerinin lenfositlerden türemesi nedeniyle Hodgkin Lenfoma olarak ilk kez isimlendirilmiştir. HL klasik HL ve NLPHL olmak üzere 2 ana gruba ayrılmıştır¹³. Klasik HL ise kendi içinde; nodüler sklerozan, karma hücreli, lenfositten fakir tip ve lenfositten zengin tip olmak üzere dört alt gruba ayrılmıştır. 2008 yılı revize WHO sınıflamasında da klasifiye edilemeyen klasik HL alt tipler karma hücreli kategorisine dahil edilmiştir. 2016 revize WHO sınıflandırması tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma 2016 REVİZE WHO SINIFLAMASI

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
Klasik Hodgkin Lenfoma
-Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma
-Lenfosit Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma
-Karma Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma
-Lenfosit Fakir Klasik Hodgkin Lenfoma

2.1.2. Epidemiyoloji

HL nadir görülen bir B hücre malignitesidir. Avrupa popülasyonunda yıllık insidansı 100.000 kişide yaklaşık 2-3 olarak gösterilmektedir ¹⁴. Dünya verilerine bakıldığında ise yıllık insidans 100.000 kişide erkeklerde 1.2 kadınlarda 0.8 olarak görülmektedir. Ancak HL genç erişkinlerde en sık görülen kanserlerden biridir ¹⁵. Avrupa popülasyonunda major insidans piki adolesan ve genç erişkin dönemde görülmekte (15-35 yaş grubu), kadınlarda erkeklerden biraz daha fazla görülmekte ve hastaların %60-70 kadarı EBV negatif nodüler sklerozan HL tanısı almaktadır ¹⁶. Genç erişkinlerde genelde sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir ¹⁷.

Daha az sıklıkla 15 yaş altı çocuklar ve 50 yaş üstü yetişkin grupta da görülmekle birlikte bu yaş gruplarında daha çok karma hücreli HL alt tipindedir ve %70 kadarında Epstein Barr Virus (EBV) pozitifliği eşlik etmektedir ^{16,18}. Bu yaş gruplarında genellikle düşük sosyoekonomik koşulları olan ülkelerde ve erkek cinsiyette daha sık görülmektedir.

HL insidansı gelişmiş batı ülkelerinde; asya ülkelerinden daha sık görülmektedir. Ancak HL'ya bağlı mortalite gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Bu insidans ve ölüm oranlarına bakıldığında modern tedaviye erişimi olan sosyokültürel düzeyi yüksek ülkelerde HL'nın şifa oranı yüksek bir malignite olduğu sonucuna varılabilir ²⁰.

Nodüler sklerozan ve karma hücreli klasik HL'da insidans genç erişkinler ve yaşlı yetişkinlerde olmak üzere bimodal yaş dağılımına sahiptir. Nodüler sklerozan klasik HL tüm yaş grupları arasında en sık görülen alt tip iken karma hücreli klasik HL çocuk popülasyonda en sık görülen tiptir ²¹. Lenfosit zengin ve lenfosit fakir

tipler genelde yaşla birlikte görülme sıklığı artan alt tiplerdir. En nadir görülen alt tip lenfositten fakir klasik HL alt tiptir.

2.1.3. Risk Faktörleri

HL enfektif hastalıklar, immün defisitler ve genetik yatkınlıkla ilişkili bir hastalıktır. Daha öncede belirtildiği gibi HL çocuklar, genç yetişkinler ve yaşlı erişkinlerde muhtemelen etyolojik faktörlerin de etkisi ile epidemiyolojik olarak ayrılmaktadır. Bu yüzden bu üç yaş grubundaki risk faktörlerini ayrı olarak incelemek de önemlidir. Sosyoekonomik koşullar incelendiğinde, gelişmiş ülkelerde erken çocukluk döneminde gecikmiş çocukluk çağı enfeksiyonları görülmesinin HL riskini artırdığı öne sürülmüştür.

Yüksek doğum ağırlığının HL insidansında artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır ²². Siyahi ve Asya ırkında beyaz ırka göre daha nadir görülmektedir ki bunun genetik yatkınlık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

İnsidans paternleri ve sosyoekonomik koşulların paralelliği göz önüne alındığında altta yatan bir enfektif etyoloji olması öne sürülen hipotezlerden biridir. Klasik HL’ da EBV antijenlerine karşı yüksek seviyede antikorların tespiti etyolojide EBV rol oynayabileceğini ilk kez göstermiştir ²³. Enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan kişilerde de HL ile artmış ilişki gösterilmiştir ²⁴. Ayrıca HRS hücrelerinde EBV nükleer antijeni (EBNA) protein tespiti yapılmıştır ²⁵. EBV DNA HL biyopsilerinin %20-25’inde gösterilerek EBV genomu HRS hücrelerinde gösterilmiştir ²⁶. Sonrasında HRS hücrelerinin EBV latent membran protein-1 (LMP1), LMP2A VE EBNA1 proteinlerini eksprese ettiği gösterilmiştir ^{27,28}. EBV, LMP1 VE LMP2A’nın HRS hücrelerinin sağ kalımında, transkripsiyonel yeniden programlanmasında ve immün kaçışta rolü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Çocuk (<10 yaş) ve yaşlı yetişkin (>50 yaş) grupta EBV ilişkili HL görülme sıklığı genç yetişkin gruptan daha yüksektir ²⁹. EBV ilişkili klasik HL ekonomik seviyesi düşük olan ülkelerde, ekonomik seviyesi yüksek ülkelere göre daha sık görülmektedir ³⁰. Karma hücreli HL EBV ile en çok ilişkili alt tiptir (%75’i EBV pozitifdir). Nodüler sklerozan HL’de %10-40 oranında pozitiflik görülmektedir. NPLHL’de EBV pozitifliği beklenmez.

Primer ve sekonder immün yetmezlik HL sıklığını artırmaktadır. İmmün yetmezlik durumunda ortaya çıkan HL çoğunlukla EBV pozitifdir. Otoimmün hastalıklarında HL sıklığını artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır ³¹.

2.1.4. Patogenez ve Moleküler Patoloji

Klasik HL ve NLPHL her ikisinde de etkilenen lenf nodundaki hücrelerin sadece az bir yüzdesini oluşturan monükleer veya multinükleer neoplastik hücre popülasyonlarının bulunması ortaktır. Ancak morfolojik, klinik, epidemiyolojik, moleküler kanıtlar bu iki alt grubun ayrı antiteler olarak tanımlanması gerektiğini göstermişlerdir.

Klasik HL'daki malign Hodgkin ve Reed Stenberg hücreleri (HRS hücreleri) CD30, MUM1, değişken oranda CD15 ve tipik olarak PAX5 zayıf ekspresyonuna sahiptir ³².

NLPHL tümör hücrelerinin morfolojik yapısı her ne kadar klasik HL'deki Reed-Stenberg hücrelerini andırsa da; NLPHL de görülen lenfosit predominat hücreler sıklıkla multilobüle olan bir büyük nükleusa sahiptir (popcorn hücreleri olarak da isimlendirilmektedir).

HRS hücrelerinde tipik B hücre belirteçleri eksprese edilmezken (CD20, CD79B, BCR negatiftir); lenfosit predominant hücrelerde tam tersine CD20, CD75 ve sıklıkla CD79 a ekspresyonu ile B hücre fenotipi göstermektedir, ayrıca B hücre transkripsiyon faktörleri de pozitifdir. (BOB.1, OCT-2, BCL-6). CD10, CD30, CD15 ve EBV negatifliği ise klasik HL hücrelerinden ayrılan özellikleridir. Başlangıçta B hücre dominansı görülse de gelişim süresince histiositler ve T hücreleri daha baskın olarak rol oynar.

HRS hücreleri ise hematopoetik sisteme ait çok çeşitli hücrelerin imünfenotipik özelliklerini taşır. HRS hücrelerinde B hücre transkripsiyon faktörü olan PAX-5 ekspresyonu B hücre kökenine işaret etmekteyken; B hücre reseptör ekspresyonu ve B hücre belirteçlerinin olmayışı ile çelişki göstermektedir. B hücre genleri transkripsiyon faktörlerinde azalma (OCT2 BOB1); B hücre gen ekspresyonunu baskılayan transkripsiyon faktörlerinde artış (ID2, ABF1, NOTCH1, STAT5) gösterilmiştir ³³. Ancak HRS hücrelerinin genetik analizi sonucunda B hücrelerine spesifik olan immünglobulin hafif ve ağır zincirlerin yeniden düzenlenmesinin gösterilmesi ile B hücrelerinden transforme olduğu gösterilmiştir ³⁴. Gösterilen somatik mutasyonlar ise B hücrelerin germinal merkezinden köken aldığını göstermiştir. Pre-apoptotik germinal merkez B hücrelerinin HRS hücrelerine malign transformasyonunda programlanmış hücre ölümünden kaçış önemli bir yer tutmaktadır. Batılı ülkelerde klasik HL %30 kadarında HRS hücrelerinde EBV latent enfeksiyonu gösterilmiştir ³⁵.

EBV pozitif vakalarda LPM1 VE LMP2a latent membran proteinleri eksprese edilmektedir. LMP1 aktif CD40 reseptörünü taklit eder; LMP2a BCR sinyal yolağını taklit ederek germinal merkez B hücrelerinin yaşam sinyallerini oluştururlar ³⁶. LMP2a ayrıca germinal merkez B hücrelerinin apoptozunu engeller. Bu faktörler EBV'nin HRS malign hücrelere dönüşümde erken dönemde etkin rol oynadığını göstermektedir. HRS hücrelerinin sağkalımı ayrıca NF-κB, JAK/STAT ve PI3K/AKT gibi sinyal yollarındaki aktiviteyle de ilişkilidir ³⁷. HRS hücreleri ayrıca birçok yapısal ve kromozomal anomalilere sahiptir. HRS hücreleri, ekstremsel apoptoz yolundaki CD95 ölüm reseptörünü ve ligandını eksprese etmesine rağmen; CD95 aracılı apoptoza dirençlidir. HRS hücrelerinde CD95 inhibitörü CFLAR üretimi sonucunda CD95 sinyaline cevap alınmaktadır ³⁸.

2.1.5. Klinik

En sık klinik başvuru şekli lenf nodunda ağrısız, ilerleyici büyümedir. En sık üst ve alt servikal bölgede özellikle supraklavikular bölgede; daha nadiren mediastinal, inguinal, aksiller bölgeler ve diğer lenf nodu bölgelerinde de tutulum olabilmektedir. Lenfatik yolla yayılım nedenli non-aksiller periferik lenf nodu alanları (mezenterik, epitrochlear vs.) nadiren tutulur. Ayrıca ektranodal alanlarda da hastalığın direkt veya hematojen yolla yayılımına bağlı tutulumlar olabilmektedir. En sık kemik, kemik iliği olmak üzere akciğer, karaciğer, dalakta yayılım görülebilmektedir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybından oluşan sistemik B semptomları görülebilmektedir. B semptomlarının varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Anlamlı kilo kaybı son 6 ayda kilonun %10'undan daha fazla kaybı olarak tanımlanmaktadır. Kronik kaşıntı şikayeti de yaygın olarak görülebilmektedir. Eritema nodosum, iktiyoziform eritrodermi, nonspesifik büllöz, veziküler lezyonlar gibi çeşitli cilt bulguları da görülebilmektedir

^{39,40}.

Nodüler lenfosit predominat HL de çoğu hasta erken evrede olup iyi prognoza sahiptir. En sık sistemik semptomlar olmadan izole lenfadenomegali şeklinde başvururlar.

Nodüler sklerozan klasik HL alt tipinde vakaların %80'i mediastinal kitle ile başvurur. Karma hücreli HL genellikle periferik lenf nodu tutulumu ile olmaktadır, mediastinal tutulum nadirdir. Lenfositlen fakir alt tip genelde agresif bir seyir göstererek daha çok sistemik semptom ve tanı anında daha çok yayılım ile

seyretmektedir. Lenfositten zengin alt tip genellikle daha erken evrelerde tanı almaktadır ve prognozu daha iyidir.

2.1.6. Tanı

HL tanısı şüpheli lenf nodundan yapılan eksizyonel biyopsi ile konur. İnce iğne veya insizyonel biyopsi tanı için yetersiz kalabilmektedir.

Klasik HL da histolojik olarak karakteristik neoplastik HRS hücreleri (%1-2) oranında bulunmakta olup lenfosit, plazma hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, histiositlerden zengin inflamatuvar bir mikroçevre hakimdir. Bu hücresellüğün gösterilmesi immünohistokimyasal özelliklerle beraber tanı koymada mutlak gereklidir. HRS hücreleri klonal olarak yeniden düzenlenmiş ve somatik mutasyona uğramış immünglobulin fragmanlarını içermekte olup; çoğu B lenfositlerin germinal merkezlerinden köken aldıklarını göstermektedir.

NLPHL'da neoplastik lenfosit predominant (LP) hücreler nükleer kontür özelliğinden dolayı ayrıca popcorn hücresi de denilmektedir; bu hücrelerde CD20, CD45 ve B hücre belirteçleri pozitiftir. BCL-6 tipik olarak pozitiftir ki bu germinal merkez kökenli olduğunu göstermektedir. Ancak bir diğer germinal merkez belirteci CD10, negatiftir. B hücre transkripsiyon faktörleri PAX5, OCT1, OCT2, BOB.1, PU.1 pozitiftir; klasik HL da bu belirteçler sıklıkla negatiftir ⁴¹. Klasik HL'da ise CD30 ve CD15 pozitifliği görülmektedir. Klasik HL'da NLPHL aksine HRS hücrelerinde B hücre antijen ekspresyonu ve immünglobulin üretimi azalmıştır. Pan B hücre belirteci CD20, klasik HL'da çoğunlukla negatiftir.

2.1.7. Evreleme

Lenfoma evrelemesi hastalığın tedavi ve izleminde oldukça önemlidir. Evreleme kontrastlı boyun, toraks ve batin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme veya tüm vücut Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) ile tarama önerilmektedir. Kemik iliği biyopsisi PET-BT ile görüntüleme yapılan hastalarda; PET-BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermede yüksek duyarlılık göstermesi nedeniyle mutlak endike değildir ⁴². Başlangıçta evreleme için PET-BT ile görüntüleme tüm vücut BT ile evrelemeden daha duyarlı ve daha doğru sonuçlar vermektedir. Ayrıca tanı anında biyopsi yapılacak bölge seçiminde de florodeoksiglukoz (FDG) tutulumuna göre değerlendirmeye olanak sağladığından daha iyi bir seçenektir.

B semptomları olması halinde evreleme sonuna B; olmaması halinde A yazılmaktadır. Sınırlı ektranodal tutulum varlığı E işareti ile gösterilmektedir. X terimi ise bulky hastalığı belirtilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

HL evrelemesinde çok çeşitli evreleme sistemi geliştirilmiş olup görüntüleme yöntemler ve tedavi yöntemleri değişikçe güncellemeler yapılmıştır. Ann Arbor evrelemesi 1974 yılında ilk yapılan evreleme olup sonrasında modifiye edilerek Cotswolds evrelemesi 1989 yılında yapılmıştır. 2014 yılında Lugano sınıflandırmasında evreleme ve yeniden evreleme için Flourodeoksiglukoz (FDG) PET-BT görüntülemesinin standart metod olması gerektiği bildirilmiştir. Günümüzde Ann Arbor evreleme sisteminin modifiye edilmiş hali olan Lugano sınıflandırması evrelemede kullanılmaktadır. (Tablo 2.1.)

Tablo 2.1. LUGANO EVRELEMESİ

Evre	Tutulum	Ekstranodal Tutulum
Erken Evre		
1	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyonlar
2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre 1 veya 2 nodal yayımlı sınırlı ekstranodal tutulum
2- Bulky*	Evre 2 hastalık + Kitlesel lezyon	Uygulanamaz
İleri Evre		
3	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
4	Komşu olmayan ekstranodal tutulum	Uygulanamaz

Not: Hastalığın yayılımı,FDG tutulumu olan lenfomalar için Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) ile,olmayan lenfomalar için BT ile belirlenir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak; nodal doku olarak kabul edilir.

Bulky*: En büyük çapı 10 cm'in üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk seviyesinde hesaplanan en uzun trasvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

2.1.8. Prognoz

“Lymphoma Study Association and European Organisation for Research and Therapy in Cancer “(EORTC) ve Alman Hodgkin Çalışma Grubu’na (GHSG) göre iki farklı prognostik sınıflama kullanılmaktadır.

2.1.8.1. Erken Evre Hodgkin Lenfoma Prognostik Kriterleri

Tümör yükü, tutulu lenf nodu alanları, kitlenin büyüklüğü, B semptomlarının varlığı, histolojik alt tip, yaş, cinsiyet, sedimantasyon hızı, hemogloblin, serum albümin

düzeyi erken evre HL’da prognozu belirleyen etmenlerdir. Bu önemli prognostik faktörler baz alınarak farklı merkezler tarafından erken evre HL “*favourable*” ve “*unfavourable*” olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. (Tablo 2.2.)

Tablo 2.2. ERKEN EVRE HODGKİN LENFOMA PROGNOSTİK KRİTERLERİ

	GHSB	EORTC
Risk faktörleri	(a) Büyük mediastinal kitle (b) Ekstranodal hastalık (c) B semptomu olmayanlarda ESH $\geq$ 50 veya B semptomu olanlarda ESH $\geq$ 30 olması (d) 3 ten fazla lenf nodu tutulum alanı olması	(a) Büyük mediastinal kitle (b) yaş $\geq$ 50 (c) B semptomu olmayanlarda ESH $\geq$ 50 veya B semptomu olanlarda ESH $\geq$ 30 olması (d) 4 ten fazla lenf nodu tutulum alanı olması

Erken evre hastalıkta yukardaki risk faktörlerinden birinin eşlik etmesi durumunda hasta “*unfavourable*” risk grubunda, risk faktörlerinin eşlik etmemesi durumunda “*favourable*” risk grubunda yer alır.

2.1.8.2. İleri Evre Hodgkin Lenfoma Prognostik Kriterleri

Evre 3-4 hastalar ve bazı evre 2b olup ek risk faktörü olan hastalar (ekstranodal tutulum, büyük mediastinal kitle gibi) ileri evre kabul edilmektedir. İleri evre hastalarda Uluslararası Prognostik Skorlama (İPS) kullanılmaktadır. (Tablo 2.3.)

Tablo 2.3. IPS SKORLAMASI

Yaş $\geq$ 45
Erkek cinsiyet
Evre 4 hastalık
Hemoglobin sayısı <10.5 g/dl
Albumin değeri <4.0 g/dl
Lökosit Sayısı >15000/ mm ³ olması
Lenfosit sayısı (Lökosit sayısının %8’inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm ³ olması)

2.1.8.3. PET-BT ve Prognoz ile İlişkisi

Klinik değerlendirme ile PET-BT nin birlikte kullanımı tedavi planlamasında önem arz etmektedir. Bazı çalışmalar 1-3 kür kemoterapi sonrası çekilen ara değerlendirme PET-BT'lerinin HL tedavi planlanması veya progresyonsuz sağ kalım süreleri gibi uzun dönem sonuçlarına doğrudan etki ettiğini göstermektedir ⁴³. 2007 yılında ABVD kemoterapisiyle tedavi edilen 260 tane ileri evre HL hastasıyla yapılan çalışmada 2.kür kemoterapi bitimi sonrası çekilen ara değerlendirme PET-BT'nin negatif olması halinde prognozun çok iyi olduğunu; 2 yıllık hastalıksız sağkalımın %95 olduğunu gösteren bir çalışma yapılmıştır ⁴⁴. Ve hatta IPS skorlamasına göre prognoz tayininde PET görüntülemenin daha anlamlı olduğu aynı çalışmada gösterilmiştir.

2.1.9. Tedavi

Klasik HL'da tedavi risk temelli olarak, tanı anındaki evreleme ve klinik prognostik faktörler ve komorbiditeler baz alınarak planlanmaktadır ⁴⁵.

2.1.9.1. Erken Evre Hastalıkta Tedavi

Erken evre hastalık iyi prognoza sahip olup birçok tedavi rejimi kullanılabilir. Tedavi ilişkili yan etkiler; özellikle sekonder malignite riski, kardiyak ve pulmoner toksisiteler tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Tarihsel olarak standart tedavi kombine tedavi rejimidir. Tedavide en sık kullanılan rejim adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazinden oluşan ABVD kemoterapisidir. GHSG'nin erken evre “*favourable*” prognoza sahip HL hastalarıyla yapılan çalışmasında 2 kür ABVD kemoterapisini takiben 20 gray (Gy) tutulu alan radyoterapisi verilmesinin 10 yıllık takipte %87 progresyonsuz sağkalıma ulaşıldığını gösteren çalışması mevcuttur ⁴⁶. Yine aynı çalışmada erken evre “*unfavourable*” prognoza sahip HL hastalarında 4 kür kemoterapiyi takiben 30 Gy tutulu alan radyoterapisi verilmesiyle %84 oranında progresyonsuz sağkalıma ulaşılmıştır. Ancak sekonder malignite gelişimi, uzun dönem komplikasyonlar ve kemoterapinin yüksek etkinliği nedeniyle erken evre hastalıkta çoğu hastada radyoterapiden kaçınılmaktadır ⁴⁷. Bu aşamada PET-BT görüntülemesinin yorumlanması ile tedavi yanıtına göre yüksek riskli hastalarda radyoterapi verilmesi güncel yaklaşımlardandır. Erken evre hastalıkta şu an için güncel yaklaşım “*favourable*” risk grubunda 2-4 siklus ABVD kombinasyon kemoterapisi sonrası PET-BT görüntülemesi yapılması ve görüntüleme

sonuçlarının yorumlanması sonrası kemoterapinin tamamlanması, bleomisin çıkarılarak adriamisin, vinblastin, dakarbazinden oluşan AVD kemoterapisinin devamı veya konsolidasyon radyasyon tedavisi verilmesidir ⁴⁸. “*Unfavorable* “ risk grubunda ise genel yaklaşım 4 siklus ABVD kemoterapisi sonrası radyoterapidir. ABVD kemoterapisi sonrası çekilen ara değerlendirme PET-BT pozitifliğinde ise tedavinin radyoterapi ile beraber bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon (eBEACOPP) olarak verilmesi ABVD kemoterapisinin tek başına verilmesine göre progresyonsuz sağkalım (PFS) avantajı sağlamıştır ⁴⁹. Günümüzde ara değerlendirme PET-BT görüntülemelerinin doğruluk oranını artırmak ve yeni tedavi ajanlarının kemoterapi modalitelerine dahil edilmesi amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Brentixumab vedotin anti CD-30 kimerik monoklonal antikor ile monometil auristatin E isimli mikrotübül inhibitörü kemoterapi ajanının birbirine eklendiği antikor-ilaç konjugatı şeklinde bir ajandır. Nivolumab ve pembrolizumab PD-1 immün kontrol noktası intihibörleridir. Bu yeni ajanların seçilmiş yeni tanı alan veya relaps HL tedavisinde kullanılmasıyla tedavi yanıt oranlarında ve sağkalım açısından önemli gelişmeler görülmektedir.

2.1.9.2. İleri Evre Hastalık Tedavisi

Erken evre hastalığa göre radyoterapinin kullanımı sınırlıdır.1990’dan beri ABVD kemoterapisi yüksek etkinlik nedeniyle standart tedavide verilmektedir. Sonrasında GHSG önerisi ile eBEACOPP kombine kemoterapisi uygulanmış olup yüksek yanıt oranları ve sağkalım avantajı elde edilmiştir ⁵⁰. Ancak sekonder malignitelere bağlı geç ölüm oranlarında artış görülmüştür. RATHL çalışmasında 2 kür ABVD sonrası tedaviden bleomisin çıkarılarak AVD verilmesinin ABVD ile devam etmeye göre aynı etkinlikte olduğu ve bleomisinin pulmoner toksisitesi, febril nötropeni riskinde azalma gözlenmiştir. Bu yaklaşım günümüzde de standart yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Tedavi seçiminde hasta özellikleri yaş, fit olup olmaması, fertilité isteği gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Erken evre hastalığa benzer olarak ABVD kemoterapisi ile başlanıp ara değerlendirme PET-BT pozitifliği durumunda eBEACOPP verilebilmekte ve bu yaklaşım geçmiş yaklaşımlarla kıyaslandığında PFS avantajı sağlamaktadır ⁵¹. İlk tedavi seçeneği olarak eBEACOPP verilmesi ile ABVD’ye göre daha iyi hastalık kontrolü sağlanmakla beraber toksisite riskinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Ancak 2 kür eBEACOPP sonrası 4 kür ABVD verildiğinde yüksek etkinlik oranlarının devam ettiği ve daha nadir akut yan etki

görüldüğü bildirilmiştir⁵². BV ve programlı ölüm-1 (PD-1) reseptör antagonistleri çoklu tedavi almış, relaps HL tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. 6 siklus BV+AVD tedavisinin 6 siklus ABVD ye göre PFS avantajı sağladığı yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir⁵³. Konsolidasyon radyoterapisi genelde kemoterapinin tamamlanmasından sonra PET-BT pozitif kitlelerde kullanılmaktadır.

2.1.9.3. Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Tedavisi

HL kür oranı yüksek bir malignite olmasına rağmen, erken evrede yaklaşık %10-%15, ileri evrede %15-%30 hastada tedavi yanıtı veya relaps görülebilmektedir. Relaps şüpheli alandan yapılan biyopsi ile doğrulanmalıdır. Relaps refrakter hastalıkta tedavi seçiminde hastalık kontrolünü sağlamak kadar yan etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide yüksek doz kurtarma kemoterapileri verilen ve tam yanıt elde edilenlerde otolog kök hücre nakli uygulanmaktadır. Tam yanıt elde edilemeyenlerde alternatif kurtarma kemoterapileri, immünoterapiler kullanılabilir. Kurtarma kemoterapileri arasında ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) rejimi sıklıkla kullanılmaktadır. Bulky kitlesi olan veya erken evre olup tutulu alana daha önce radyoterapi almayan hastalarda, tutulu alan radyoterapi otolog kit sonrası verilebilir. Brentixumab vedotin idame tedavide kullanılabilmektedir.

2.1.10. Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi

HL'da BT veya PET- BT görüntülemeleri ile yanıt değerlendirme yapılmaktadır. HL, PET-BT duyarlı bir lenfoma türü olduğundan öncelikli olarak PET-BT tercih edilmektedir. PET-BT son kemoterapiden 3-6 hafta sonrasında, radyoterapiden 12 hafta sonrasına planlanmalıdır. Deauville skoru farklı merkezlerde tedavi yanıt değerlendirmesi için çekilen PET-BT'lerin standardizasyonu için oluşturulan bir skorlama sistemidir (Tablo 2.6.). Bu skorlama sistemine göre; skor 1, 2 ve 3 tam metabolik yanıt olarak değerlendirilir. Skor 3'ün yetersiz yanıt olması gerektiğini destekleyenler de bulunmaktadır. Skor 3'ün yorumlanması değerlendirme zamanına, klinik bulgulara ve tedavi planına göre yapılmalıdır. Skor 4 parsiyel metabolik yanıt ve skor 5 genellikle metabolik yanıt olarak değerlendirilir.

Tablo 2.4. DEAUVILLE SKORLAMA SİSTEMİ

Skor 1: Tutulum yok
Skor 2: Tutulum $\leq$ mediasten
Skor 3: Tutulum $>$ mediasten $\leq$ karaciğer
Skor 4: Tutulum $>$ karaciğer (orta derecede artmış)
Skor 5: Tutulum $>$ karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları
Skor X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

PET-BT sonuçları ile elde edilen veriler geçmiş görüntüler ile kıyaslanarak tedaviye yanıtın durumu hakkında yorum yapılmasını sağlar. Bu durumda Lugano PET-BT yanıt değerlendirme ölçütleri yaygın olarak kullanılır⁵⁴. (Tablo 2.7)

Tablo 2.5. LUGANO PET-BT YANIT DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

Tam Yanıt	Ara PET ve son PET-BT'de skor 1,2 ve 3 olması, hastalık ve hastalıkla ilişkili semptom olmaması, tedavi sonrası rezidü kitlenin PET-BT negatif olması, dalak ve karaciğerin nonpalpabl olması, tedavi öncesi kemik iliği biyopsisi pozitif ise; tedavi sonrası tekrar biyopsi ile veya immünohistokimyasal yöntemler ile infiltrasyon olmadığı gösterilmelidir.
Kısmi Yanıt	Parsiyel metabolik yanıt: Ara PET-BT'de bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalması skor 4 veya 5 Rezidüel hastalık: son PET-BT'de bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalması skor 4 veya 5
Stabil Hastalık	Ara PET-BT veya son PET-BT'de bazal görüntülemeye göre belirgin FDG tutulumu değişikliği izlenmeyen skor 4 veya 5
Progresif Hastalık	Bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu artan skor 4 veya 5 ve/veya yeni odak varlığı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümünde Ocak 2014-Nisan 2023 tarihleri arasında takip edilen ve kayıtlarına ulaşılabilen, 18 yaş üstü, HL tanısı ile ABVD kemoterapisi alan 127 hasta taranmış, verilerine ulaşılabilen 123 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı anında kemik iliği tutulumu olan hastalar ve tedavi öncesi nötropenik olan hastalar, ABVD bazlı kemoterapi almayan hastalar, HL alt tipi nodüler lenfosit predominant olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Veriler; hasta dosyalarından, elektronik hastane veri tabanından, hematoloji poliklinik ve servis kayıtlarından, hastane merkez laboratuvarı veri kayıtlarından, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı veri kayıtlarından yararlanılarak toplanmıştır.

HL tanısı ile ABVD kemoterapisi alan hastaların yaş, cinsiyet, evre, İPS skoru, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru, ektranodal tutulum varlığı, B semptomu, tedavi öncesi 0.gün, ilk kür sonrası 5-11 ve 20-26.günler arası en düşük nötrofil değerleri, febril nötropeni görülüp görülmediği, G-CSF uygulanması, uygulanan kemoterapi sayısı, ara değerlendirme PET-BT ve tedavi sonu PET-BT yanıtları, radyoterapi alımı, relaps tarihi, son ziyaret tarihi, ölüm tarihi verileri kayıt altına alınmıştır.

Nötropeni tanımı olarak Common Terminology Criteria for Adverse Events V5.0'e (CTCAE V5.0) göre nötrofil sayısı $\geq 1500/\text{mm}^3$ olanlar derece 1, $1500-1000/\text{mm}^3$ olanlar derece 2, $1000-500/\text{mm}^3$ olanlar derece 3 ve $<500/\text{mm}^3$ olanlar derece 4 nötropeni olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda, nötrofil sayısı $<1000/\text{mm}^3$ olan derece 3-4 nötropenik olan hastalar ve derece 3-4 nötropenik olmayan hastalar iki gruba ayrılarak çalışmaya dahil edilmiştir.

HL tanısı ile ABVD kemoterapisi alan hastaların ilk kür kemoterapi sonrası 5-11. ve 20-26. günlerde görülen en düşük nötrofil düzeylerine göre hastalar nötropenik olanlar CTCAE V5.0'e göre nötrofil değeri $\leq 1000/\text{mm}^3$ ($n=64$) ve nötropenik olmayanlar ($n=59$) olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. Bu iki grup Uluslararası Çalışma Grubu yanıt kriterlerine göre elde edilen tedavi yanıtı, relaps varlığı ve var ise tarihi, son ziyaret tarihi, eksitus ise ölüm tarihi verileri kullanılarak progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalım süreleri açısından karşılaştırılmıştır. Daha sonra nötrofil değeri $\leq 500/\text{mm}^3$ olan hasta grubu ile de genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım

(PFS) açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır. Genel sağkalım (OS) ve PFS verileri 5-11.günler ve 20-26. günlerde nötropeniye giren hastalar için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Evreleme Ann Arbor sınıflama sistemine göre yapılmıştır. Bulky hastalık en büyük çapı 10 cm'in üzerinde olan kitle veya görüntülemeye en uzun transvers torasik çapın 1/3 ünü aşan mediastinal kitle olarak tanımlanmıştır.

Febril nötropeni ise Ulusal Febril Nötropeni çalışma grubunun klavuzuna göre oral veya aksiller olarak bir kez 38.3 C° olması veya 1 saat süreyle 38.0 C° olup; nötrofil sayısının 500/mm³ olması veya 48 saat içerisinde 500/mm³ 'altında düşmesi beklenmesi olarak tanımlanmıştır.

Progresyonsuz sağkalım; tanı tarihinden, progresyon,relaps veya herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Genel sağkalım; tanı tarihinden son kontrol tarihi veya herhangi bir nedenden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmada; 20/04/2022 tarihli, 253 karar numaralı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (Ek-1).

3.3. İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 26.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiler için ki-kare, Fisher'ın exact testi, Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier (log rank) yöntemi kullanılmıştır. Prognostik faktörlerin sonuca etkisini araştırmak amacıyla Cox Regresyon Analizi metoduyla tek değişkenli ve çok değişkenli varyans analizleri yapılmıştır. P değeri <0,05 olan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamızda 46 kadın (%37.4), 77 erkek (%62.6) hasta bulunmaktadır. Medyan yaş 37'dir. Tanı anında 71 hasta erken evre; bunların 27 si "*favourable*" (%22) 44'ü

“unfavourable” (%35) risk grubundaydı. 52 hasta ileri evreydi (%42). Çalışmamızdaki hastalar medyan 4 (2-8) siklus ABVD kemoterapisi almıştır. Çalışmada bleomisin toksisitesinden kaçınmak veya takiplerde toksisite gelişen hastalar için 52 hastada ABVD sonrası kemoterapi rejiminden bleomisin çıkarılarak AVD olarak verilmiştir. Toplamda 11 hastada (%8.9) febril nötropeni gelişmiştir. 57 hastada (%46) B semptomu bulunmaktadır. 123 hastanın 35’i (%28.5) konsolidasyon radyoterapisi almışlardır. Toplamda 33 hastada (%26.8) progresyon veya relaps gelişmiştir. 12 hasta ise (%9.8) eksitus olmuştur. Ölüm nedenleri incelendiğinde 5 hastanın nötropeni ve nötropenik komplikasyonlar nedeniyle eksitus olduğu, 6 hastanın tedavi toksisitesi ve HL ilişkili nedenlerle eksitus olduğu, 1 hastanın ise onkolojik malignite nedeni eksitus olduğu görülmüştür. İlk siklus ABVD sonrası 5-11 ve/veya 20-26.günlerde nötrofil değeri $1000/\text{mm}^3$ altında olan 64 (%52), $1000/\text{mm}^3$ üstünde olan 59 (%48) hasta bulunmaktadır. Hastaların 5-11 veya 20-26. günlerde nötrofil değeri $1000/\text{mm}^3$ altında olan hastalar ve $1000/\text{mm}^3$ üstünde olan hastalar yaş, cinsiyet, evre, İPS skorlaması, bulky tutulum, B semptomu varlığı, ECOG performans skoru, ektranodal tutulum, febril nötropeni, G-CSF kullanımı, radyoterapi öyküsü açısından karşılaştırılmıştır. G-CSF kullanımı nötropenik grupta %75 iken nötropenik olmayan grupta %46 idi ($p=0,002$). Bunun dışında diğer klinik ve demografik veriler açısından gruplar homojen dağılım göstermiştir. (Tablo 3).

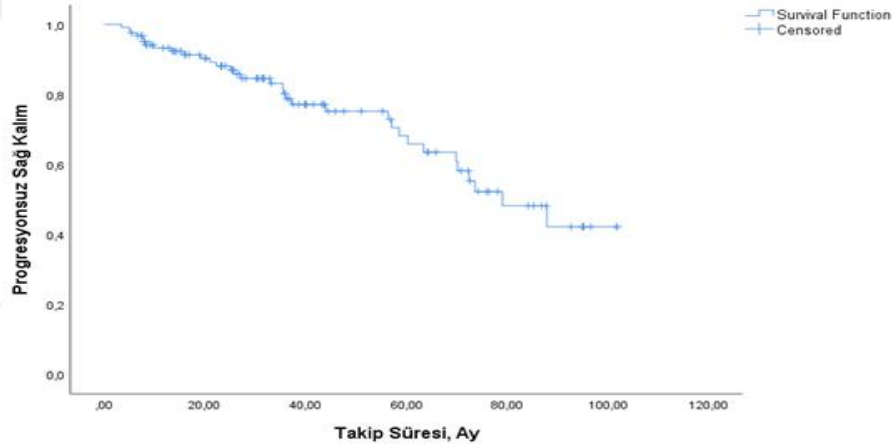
Tablo 3. Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olmayan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Nötrofil ≥1000/mm ³ (n=59)		Nötrofil <1000/mm ³ (n=64)		P değeri
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	
Cinsiyet	Kadın	18	31	28	44	0,140
	Erkek	41	69	36	56	
Yaş (yıl) (Ort ±ss)		39.63±14.6		43.27±16.5		0,200
Evre	Erken	36	61	35	55	0,584
	İleri	23	39	29	45	
Erken evre	<i>Favorable</i>	15	42	12	35	0,627
	<i>Unfavourable</i>	21	58	23	65	
Geç evre	İPS 0-2	14	72	21	61	0,378
	3 ve üstü	9	28	8	39	
Bulky Hastalık	Yok	55	93	62	96	0,349
	Var	4	7	2	4	
B semptomu	Yok	31	53	35	55	0,858
	Var	28	47	29	45	
ECOG	0	40	68	40	62	0,455
	1	17	29	19	30	
	2 ve üzeri	2	3	5	8	
Ekstranodal tutulum	Yok	38	64	48	75	0,240
	Var	21	36	16	25	
Febril nötropeni	Yok	56	94	56	87	0,209
	Var	3	6	8	13	
G-CSF kullanımı	Yok	32	54	16	25	0,002
	Var	27	46	48	75	
RT öyküsü	Yok	39	76	49	66	0,223
	Var	20	24	15	34	

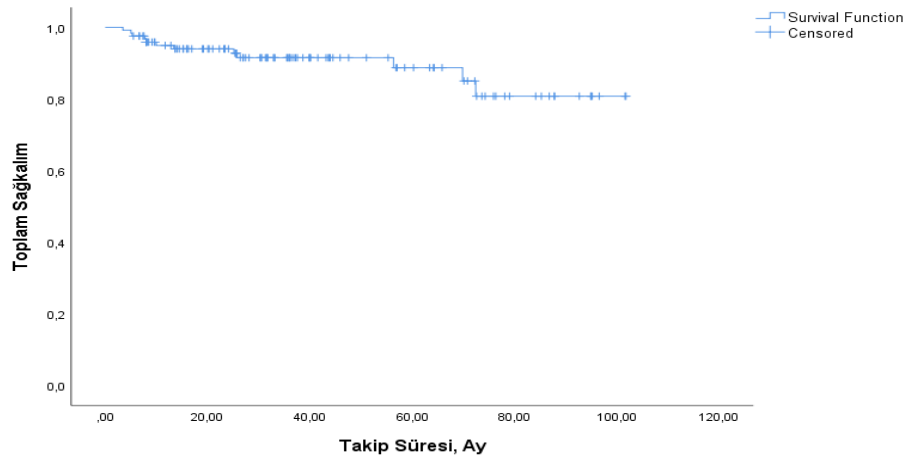
4.2. Sağkalım Analizleri

4.2.1. Tüm Popülasyona Ait Sağkalım Analizleri

Medyan takip süresi 35.5 (aralık, 36-46) ay olarak bulundu. Medyan takip süresince tüm hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresi 79 ay olarak hesaplandı. Tüm hastaların medyan genel sağkalım süresine takip süresince ulaşamadı. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %68.2 (%95 CI %64-%79) iken 5 yıllık genel sağkalım %88.7 (%95 CI %84.5-%96.5) olarak bulunmuştur (Şekil 1.1. ve Şekil 1.2.). Tüm hastaların 12 aylık progresyonsuz sağkalım oranları %74.4 iken 12 aylık genel sağkalım oranı %95.9'dur. 24 aylık progresyonsuz sağkalım oranı %66.6 iken 24 aylık genel sağkalım oranı %94'tür.



Şekil 1.1. Tüm Popülasyonun Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

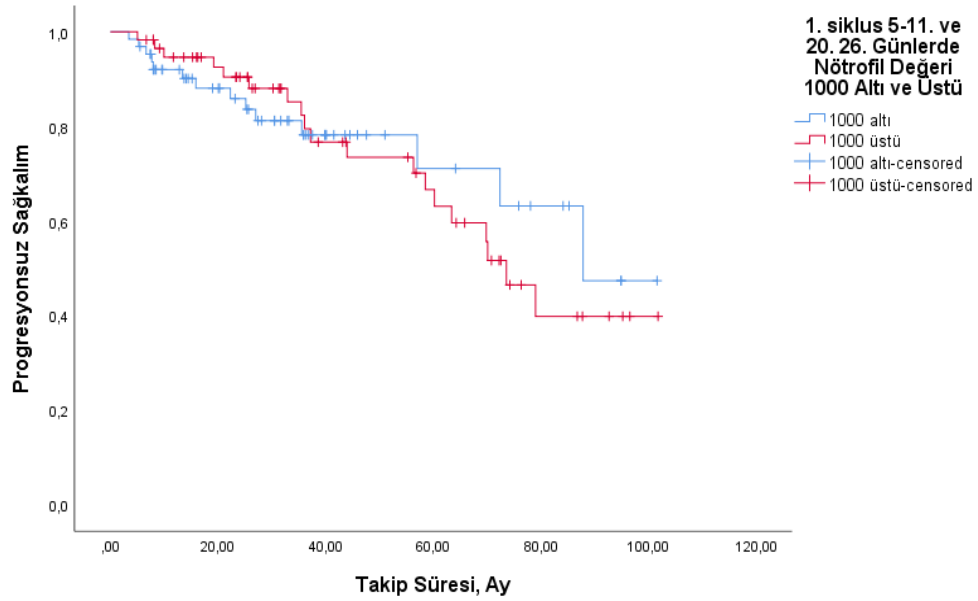


Şekil 1.2. Tüm Popülasyonun Genel Sağkalım Eğrisi

4.2.2. Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Sağkalım Analizleri

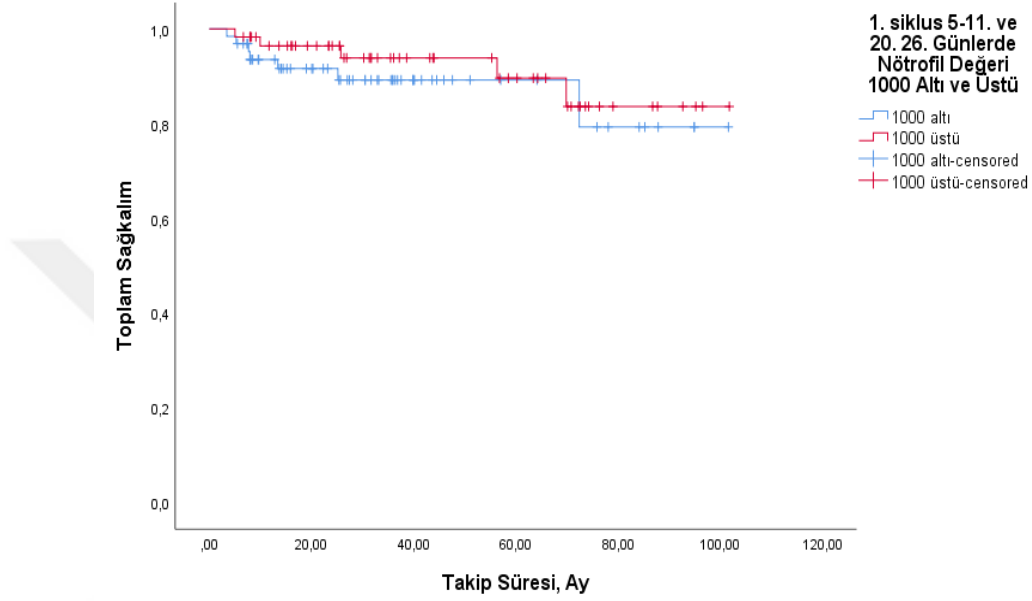
İlk siklus sonrası 5-11 ve/veya 20-26.günlerde nötrofil değeri 1000/mm³ altında ve üstünde olan gruplar için ve ayrı ayrı olarak 5-11.günler ve 20-26.günler için PFS ve OS değerleri hesaplanmıştır.

Toplam 123 hastada ABVD ilk siklus sonrası 5-11.günler ve/veya 20-26.günler arasında nötrofil değeri 1000/mm³ altında 64, 1000/mm³ üstünde 59 hasta bulunmaktadır. 64 hastadan 14'ünde progresyon veya relaps gelişmiş olup 59 hastanın 19'unda progresyon veya relaps gelişmiştir. Progresyonsuz sağkalım açısından nötropeniye giren hastalar ve girmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,725). Medyan progresyonsuz sağkalım süresi 1000/mm³altı grupta 87 ay; 1000/mm³ üstü grupta 73 (62.7-84.4) ay olarak bulunmuştur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Beş-11. ve/veya 20-26.Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

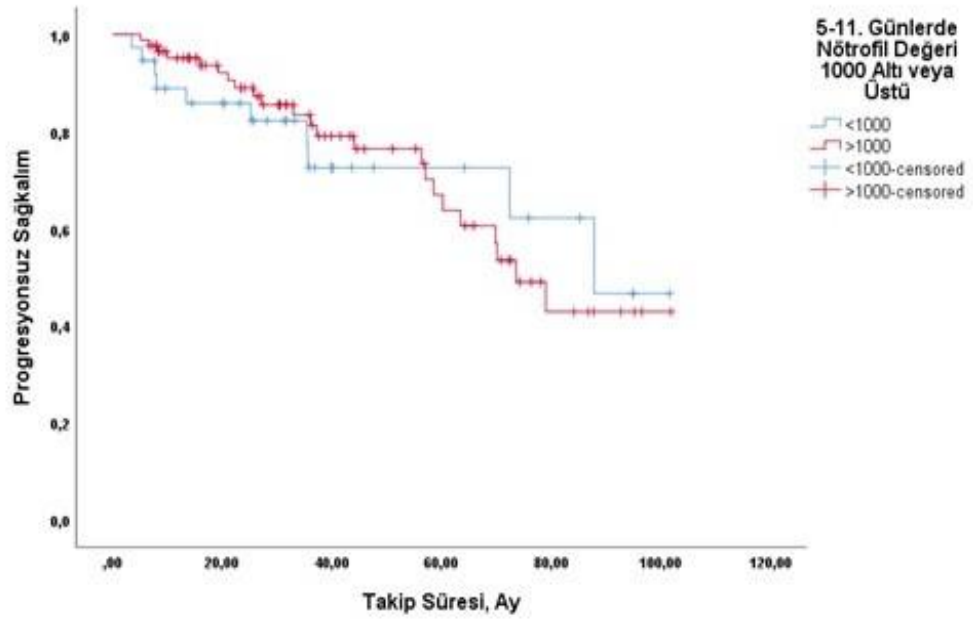
Nötropeniye giren 64 hastanın 7'si ve hiç nötropeniye girmeyen 59 hastanın 5'in eksitus olmuştur. Genel sağkalım açısından veriler analiz edildiğinde, nötropeniye girenler ve girmeyenler arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p=0,44$). Medyan genel sağkalım süresine ulaşamamıştır. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Beş-11. ve/veya 20-26.Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi

Toplamda 123 hastadan ABVD ilk siklus sonrası 5-11.günlerde nötrofil değeri $\geq 1000/\text{mm}^3$ olan 86 ve $< 1000/\text{mm}^3$ olan 37 hasta bulunmaktadır. Nötropenik olan 37 hastadan 10'unda ve nötropenik olmayan 86 hastanın 5'inde progresyon veya relaps gelişmiştir. Progresyonsuz sağkalım açısından nötrofil değeri $1000/\text{mm}^3$ üstü ve altında olan grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,950$). Medyan progresyonsuz sağkalım süresi $1000/\text{mm}^3$ altı grupta 87.8 ay; $1000/\text{mm}^3$ üstü grupta 73.6 (62.4-84.7) ay olarak bulunmuştur. (Şekil 3.1.)

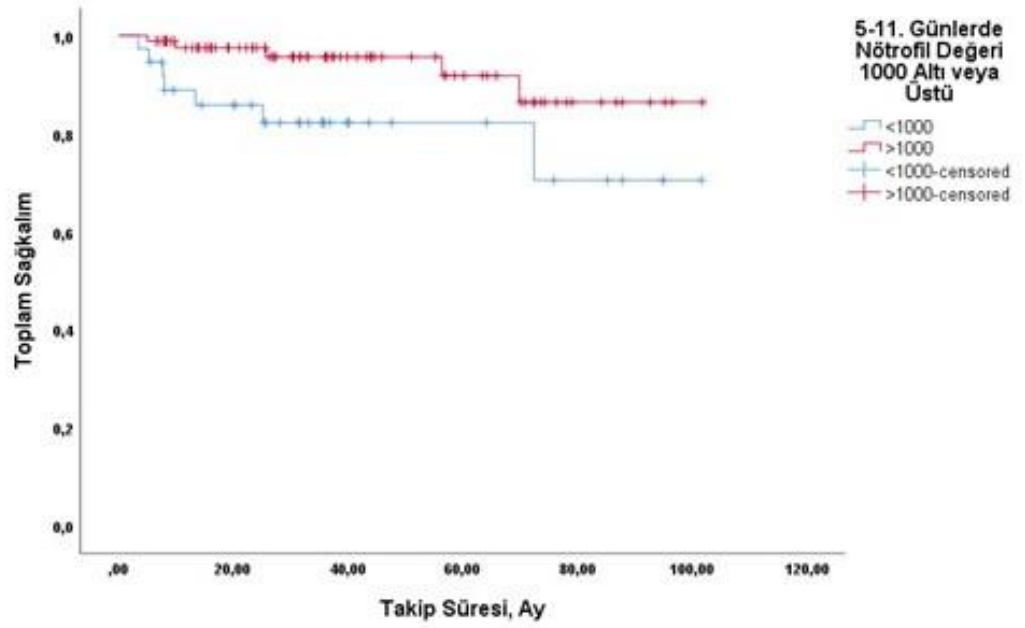
Beş-11.günlerde nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ altında olan grupta 12 aylık PFS %88.9; 24 aylık PFS %85.8 olarak hesaplanmıştır. Nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ üstünde olan grupta ise 12 aylık PFS %95.1; 24 aylık PFS %89 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.1. 5-11. Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

Beş-11. günlerde nötropenik olmayan 86 hastadan 5'i ve nötropenik olan 37 hastadan 7'si eksitus olmuştur. Bu iki grubun karşılaştırmasında, genel sağkalım süresi nötrofil değeri $<1000/\text{mm}^3$ olan grupta nötrofil değeri $\geq 1000/\text{mm}^3$ olan gruba kıyasla daha kısa bulunmuştur ($p=0,027$). Medyan genel sağkalım süresine ulaşılammıştır. (Şekil 3.2.)

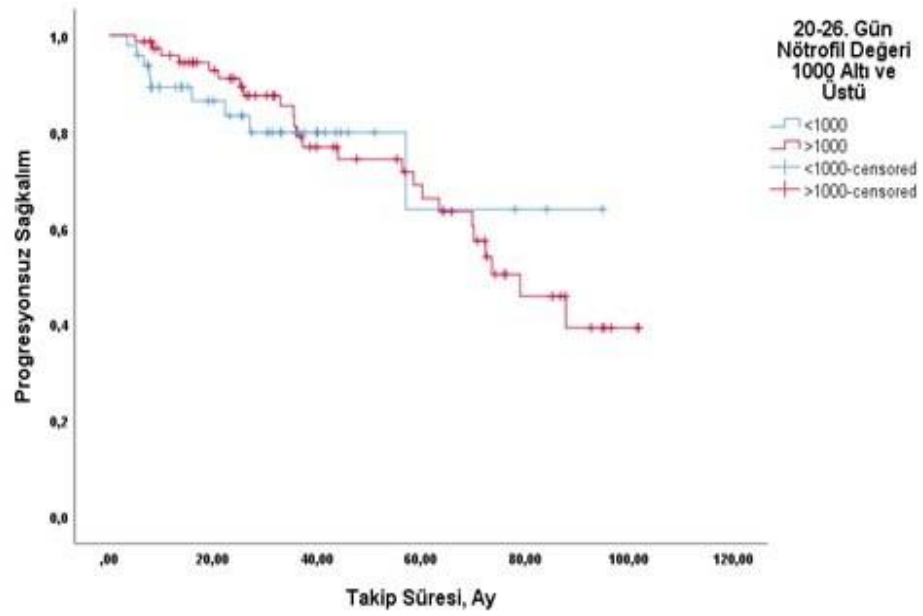
Beş-11.günlerde nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ altında olan grupta 12 aylık OS %88.9; 24 aylık OS ise %85.8 olarak hesaplanmıştır. Nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ üstünde olan grupta ise 12 aylık OS %97.5; 24 aylık OS %97.5 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.2. Beş-11. Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi

ABVD 1. siklus sonrası 20-26. günlerde nötrofil değeri $<1000/\text{mm}^3$ olan 48 hasta, $\geq 1000/\text{mm}^3$ olan 75 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların derece 3-4 nötropenisi olmayanların median PFS süresi 79 (62.3-95.6) ay olup nötropeniye girenlerin median PFS sürelerine henüz ulaşamamıştır. PFS süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,969$). (Şekil 4.1.)

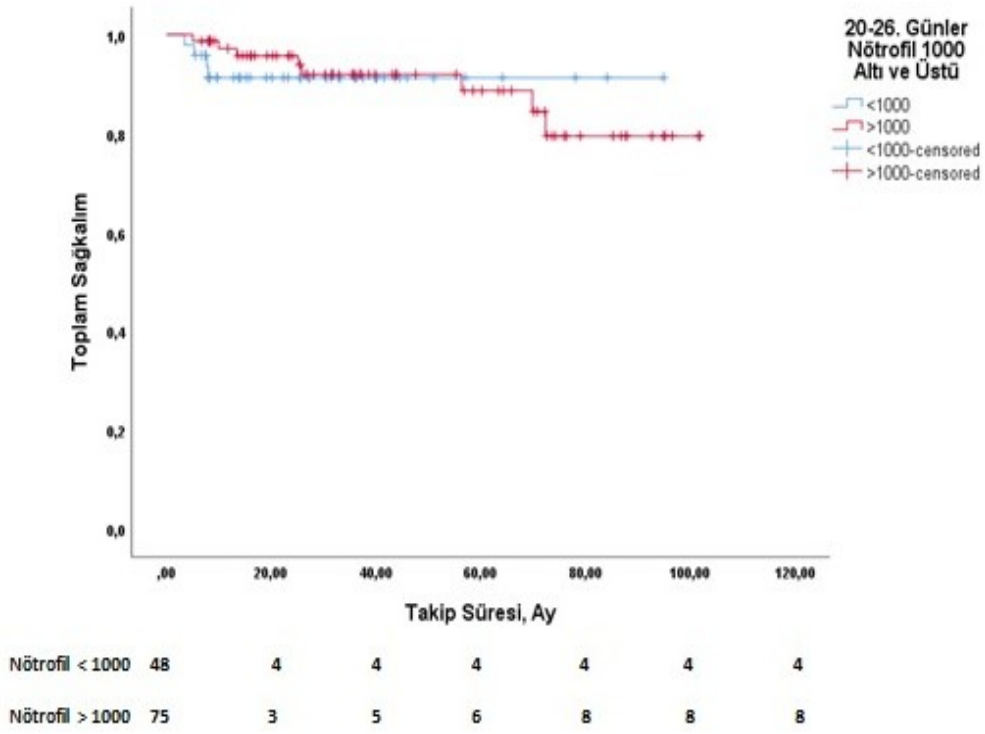
Yirmi-26. günlerde nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ altında olan grupta 12 aylık PFS %89.2; 24 aylık PFS %83.3 olarak hesaplanmıştır. Nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ üstünde olan grupta ise 12 aylık PFS %95.8; 24 aylık PFS %91.0 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.1. Yirmi-26. Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

Yirmi-26.günlerde nötrofil değeri 1000/mm³ altında olan grupta 4 eksitus, 1000/mm³ üstünde olan grupta ise 8 eksitus görülmüştür. İki grup arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,829). Medyan genel sağkalım süresine ulaşamamıştır. (Şekil 4.2.)

Yirmi-26. günlerde nötrofil sayısı 1000/mm³ altında olan grupta 12 aylık OS %91.3; 24 aylık OS %91.3olarak hesaplanmıştır. Nötrofil sayısı 1000/mm³ üstünde olan grupta ise 12 aylık OS %97.2 ; 24 aylık OS %95.7 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.2. Yirmi-26. Günlerde Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi

4.3. Derece 3 ve Üzeri Nötropenik Olan ve Olmayan Hastaların Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması

İlk kür ABVD kemoterapisi sonrası 5-11.günler ve/veya 20-26.günlerde nötrofil değeri $<1000/\text{mm}^3$ olan grupta ($n=64$) ara değerlendirme PET-BT sonuçlarına göre 60 hasta tam yanıtı (%95), 2 hasta kısmi yanıtı (%3), 1 hasta stabil yanıtı (%1), 1 hasta (%1) progrese olmuştur. Nötrofil değeri $\geq 1000/\text{mm}^3$ olan grupta ($n=59$) ise 50 hasta tam yanıtı (%85), 7 hasta kısmi yanıtı (%12), 2 hasta (%3) progrese olmuştur. Nötropenik olanlar ve olmayanlar arasında ara değerlendirme PET-BT sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Ara Değerlendirme PET-BT ile Tedavi Yanıtlarının Nötropeni Durumuna Göre Karşılaştırılması

		Nötrofil $\geq 1000/\text{mm}^3$ (n=59)		Nötrofil $< 1000/\text{mm}^3$ (n=64)		P değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Ara Değerlendirme PET-BT	Tam Yanıt	50	85	60	95	0,115
	Parsiyel Yanıt	7	12	2	3	
	Stabil Hastalık	0	0	1	1	
	Progresif Hastalık	2	3	1	1	

Hastaların tedavi sonu yanıt değerlendirme PET-BT sonuçlarında ise nötrofil değeri $< 1000/\text{mm}^3$ altında olan grupta tam yanıt 54 hastada (%86), 1 hastada (%1) kısmi yanıt, 3 hastada (%5) stabil hastalık, 5 hastada (%8) progresyon görüldü. Nötrofil değeri $\geq 1000/\text{mm}^3$ olan grupta 51 (%86) hastada tam yanıt, 3 hastada kısmi yanıt (%5), 4 hastada (%6) stabil hastalık, 1 hastada (%2) progresyon görüldü. Derece 3-4 nötropenisi olan ve olmayan hastalar arasında tedavi sonu yanıt değerlendirme PET-BT sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Tedavi Sonu PET-BT ile Tedavi Yanıtlarının Nötropeni Durumuna Göre Karşılaştırılması

		Nötrofil $\geq 1000/\text{mm}^3$		Nötrofil $< 1000/\text{mm}^3$		P değeri
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Tedavi Sonu PET-BT	Tam Yanıt	51	86	54	86	0,789
	Parsiyel Yanıt	3	5	1	1	
	Stabil Hastalık	4	6	3	5	
	Progresif Hastalık	1	2	5	8	

4.4. Sağkalım Üzerine Etki Eden Klinik Faktörler

4.4.1. Tek Değişkenli Analizler

Genel sağkalım üzerine etki eden faktörler için cox regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde yaşın ileri olmasının genel sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığı sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$ HR:1.05 (%95CI 1.016-1.088). Cinsiyet, evre, bulky varlığı, ektranodal tutulum, B semptomu varlığı, İPS skoru, radyoterapi öyküsü ile bakılan tek değişkenli analizde genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı etki bulunamadı. (Tablo 5.1.)

Tablo 5.1. Klinik Etkenlerin Genel Sağkalım Üzerine Tek Değişkenli Analizi

Klinik Etkenler	Genel Sağkalım	
	HR (95% CI)	P değeri
Yaş	1,051 (1,016-1,088)	0,004
Cinsiyet	1,275(0,404-4,025)	0,678
Evre	0,472 (0,150-1,489)	0,200
Bulky tutulum	0,273 (0,059-1,271)	0,098
Ekstranodal tutulum	0,337 (0,106-1,065)	0,064
B semptomu	0,378 (0,114-1,258)	0,113
İPS skoru	1,573 (0,997-2,483)	0,052
RT öyküsü	0,961 (0,288-3,201)	0,948

4.4.2. Çok Değişkenli Analizler

Tek değişkenli analizlerde p değeri $<0,1$ olan faktörler çok değişkenli analizlere dahil edildi. Genel sağkalım üzerine etkili olan faktörleri araştırmak için yapılan çok değişkenli analizlerde sadece yaş sağkalıma etki gösteren bir faktör olarak bulundu ($p=0,03$ HR:1.0 %95CI 1,006-1,129). (Tablo 5.2.)

Tablo 5.2. Klinik Etkenlerin Genel Sağkalım Üzerine Çok Değişkenli Analizi

Karakteristikler	Genel Sağkalım	
	HR (95% CI)	P değeri
Yaş	1,066 (1,066-1,129)	0,03
Bulky tutulum	5,065 (0,276-92,799)	0,274
Ekstranodal tutulum	2,189 (0,211-22,739)	0,512
B semptomu	0,426 (0,074-2,454)	0,340
İPS skoru	1,537 (0,976-2,420)	0,064

5. TARTIŞMA

B hücrelerinden köken alan HL'nın tedavi sürecini yönetmek için sağkalım üzerine etkili olan prognostik faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Tedavi süresince öncelikle en çok kullanılan kemoterapi rejimlerinden biri olan ABVD kombine tedavisidir. Çeşitli çalışmalarda ABVD kemoterapisinin yüksek etkinliği olduğu ve diğer rejimlere göre daha az toksisitesi olduğu gösterilmiştir.

Hastalık tedavisinde başarılı sonuçlar alınan ve sık kullanılan ABVD kemoterapisinin myelosupresyon etkisi nedeniyle nötropeni ve diğer sitopeniler tedavi süresince görülebilmektedir. Nötropeni riski yaşla birlikte artmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre HL'da ABVD kemoterapisi sonrası derece 3 ve üzeri nötropeni görülme sıklığı 60 yaş üzerinde %64 iken 60 yaşın altında %38'e kadar düşmektedir⁵⁵. HL'da nötropeni özellikle hospitalizasyonu da artırmakta olup mortalite riskinde artışla ilişkilendirilmiştir⁵⁶. Nötropeniye bağlı tedavide gecikme veya kemoterapi doz revizyonları gerekebilmektedir. Lenfomada tam doz kemoterapi alınmasından hastaların yarar göreceğini gösteren ve doz redüksiyonu yapılmasının daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁵⁷. Bu yüzden nötropeni riskini değerlendirme; tedavi planlaması yapılırken önemlidir.

Evans ve arkadaşlarının ABVD kemoterapisi ile 10 yıllık retrospektif çalışmasında nötrofil değerinden bağımsız olarak G-CSF desteği verilmeden ve kemoterapi doz modifikasyonu yapılmadan güvenle verilebileceği savunulmuştur⁵⁸. Aynı çalışmada 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalım oranları G-CSF kullanmayan hastalarda G-CSF kullanılan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Boleti ve Mead'de nötrofil sayısından bağımsız olarak tedavide herhangi bir gecikme

olmadan tam doz kemoterapi verilebileceğini gösteren bir çalışma yapmıştır ⁵⁹. Iowa Üniversitesinde yapılan bir çalışmaya göre ABVD sonrası febril nötropeni görülme riski düşük bulunmuş olup, febril nötropeni gelişme riskinin ABVD verildiği günkü nötrofil sayısından bağımsız olduğu tespit edilmiştir ⁶⁰.

HL kür oranı yüksek bir malignitedir. 5 yıl sonrası progresyonsuz sağkalım “*favourable*” erken evre hastalarda %90, “*unfavourable*” erken evre ve ileri evre hastalarda ise %80-85 oranındadır ⁶¹. Tedavisinde yapılan gelişmelere rağmen bazı hastalarda relaps veya primer refrakter hastalık görülebilmektedir. Bu grup hastaların %30-%50 kadarı ikinci sıra tedavi sonrası tam yanıt elde edememektedir ⁶². Risk temelli yaklaşım HL tedavisinde benimsenmiştir. Bu sayede fazla gereksiz yoğunlukta tedavi verilmesini engelleyip, tedavi ilişkili hayatı tehdit edici komplikasyonları azaltmak amaçlanmıştır. Kemoterapiye erken yanıtın tespit edilmesi ile kemoterapi bitimindeki sonucun tahmin edilebilebileceği gösterilmiştir ⁶³. Tedavi sonrası olumsuz sonucu veya tedavi toksisitesini predikte edebilecek faktörler konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızdaki amacımız da HL’da ABVD kemoterapisi sonrası sık görülen bir komplikasyon olan nötropenin; progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve tedavi yanıtları üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızda ABVD ilk siklus sonrası 5-11.günler veya 20-26.günlerde nötrofil sayısı 1000/mm³ altında ve üstünde olan hastalar karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım veya genel sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece 5-11.günlerde nötrofil değeri 1000/mm³ altında olan grupta 1000/mm³ üstünde olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak genel sağkalım daha kötü bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım açısından ise anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Literatürdeki benzer çalışmalar tarandığında Alman Hodgkin çalışma grubunun 2005 yılında yaptığı 4626 HL hastasının dahil edildiği çalışmada 3825 hasta kemoterapi toksisitesini incelemek için dahil edilmiş olup kemoterapi olarak ABVD, COPP+ABVD, COPP+ABV+IMEP, BEACOPP kemoterapi rejimleri kullanılmıştır. Çalışmada 2050 kadın, 2576 erkek hasta bulunmakta ve kadınlarda medyan yaş 31, erkeklerde 33.5 olarak verilmiştir. 5.5 yıllık medyan takip süresinde 1. veya 2. kemoterapi siklusu sonrası derece 3-4 lökopeniye sahip hastalar daha iyi progresyonsuz sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir ⁶⁴. Kadınlarda prognozun erkeklere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu durum da erkeklere göre yaş, evre, risk skorlamaları açısından

daha iyi prognostik faktörlerine sahip olmasıyla açıklanmıştır. Kadınlarda derece 3-4 nötropenin %69,9 oranında görüldüğü, erkeklerde %55,2 oranında olduğu, kadınlarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla lökopeni görüldüğü ve daha iyi sağkalım sonuçları olduğu gösterilmiştir. Ancak ağır enfeksiyonların görülme sıklığı her iki cinsiyette benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada erkek hastalarda da lökopenisi olan hastalar olmayanlara göre daha iyi sağkalım sonuçlarına ulaşmıştır. Bu çalışmada kadınların %9.1'i, erkeklerin %11.8'i relaps olmuş ve kadınların %10.3'ünde, erkeklerin ise %14.6'sında ölüm görülmüştür. Ölüm nedenleri incelendiğinde kadınlarda %9.9'sında kemoterapi ilişkili akut toksisiteden, erkeklerde %6.9'unda kemoterapi ilişkili akut toksisiteye bağlı ölüm görülmüştür. Kadın hastalarda daha çok toksisite görülmesinde ilaç metabolizmasındaki değişiklikler, ilaç metabolizmasındaki enzimlerin genetik polimorfizmine bağlı olarak ilaç eliminasyonun daha az olması gibi etmenlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Myelosupresyon görülen grupta daha iyi sonuçların elde edilmesi kısmen; ilaç metabolizmasındaki değişikliklere ve bunun sonucunda daha efektif sistemik dozda kemoterapi verilebilmesiyle ilişkilendirilmiştir.

Çok çeşitli genetik polimorfizmler ilaç metabolizma yollarını etkileyebilmektedir bu da kemoterapi ajanlarının farmakokinetiğini etkileyebilmektedir⁶⁹. HL'da nötropeni, bu nedenlerle kemoterapi doz yeterliliğinin ve etkinliğinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Sitotoksik kemoterapinin doz ve etkinliği ne kadar yüksekse nötropeni riskinin de o kadar fazla olacağı ve buna bağlı olarak tedavi etkinliğinin ve sağkalım oranlarının da yüksek olması beklenebilir. Bu hipotezi destekler şekilde HL'da kemoterapi ilişkili nötropenin daha iyi sağkalım sonuçları gösterdiğini destekleyen çalışmalar bulunmakta olsa da kemoterapi ilişkili nötropeni, sitotoksik kemoterapilerin tehlikeli yan etkilerinden biri olup nötropenik komplikasyonlar ciddi sonuçlar oluşturabilmektedir. Febril nötropeniye yanıt olarak doz azaltımı veya doz erteleme yapılmasının sağkalıma olumsuz etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır⁷⁰.

Alman Hodgkin çalışma grubunun 266 ileri evre hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada COPP-ABVD kemoterapisini alan hastalarda daha az myelosupresyon görülen hastalarda genel sağkalım daha kötü bulunmuştur⁶⁵. Sitotoksik kemoterapilerin tam dozda verildiği grupta daha fazla myelosupresyon görüldüğü ve tam doz kemoterapi alan grupta, doz azaltılmış kemoterapi alan gruba göre daha iyi hastalık kontrolü sağlandığı belirtilmiştir.

Diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) 2000 ve 2012 tarihleri arasında R-CHOP kemoterapisini alan 965 hasta ile ilk siklus kemoterapi sonrası nötropeni ve sağkalım üzerine yapılan bir başka çalışmada %54 erkek, %46 kadın hasta bulunmakta ve medyan yaş 67 olarak verilmiş. Hastaların %55'i Ann arbor derece 3-4, %45'i Ann arbor evre 1-2 dir. Hastaların %30'unda derece 0 nötropeni, %12'sinde derece 1-2 nötropeni, %13'ünde derece 3 nötropeni, %45'inde derece 4 nötropeni gelişmiştir. Derece 3-4 nötropenisi olan hastalar sağkalım açısından en kötü sonuçları vermiş olup, en iyi sonuçlar derece 1-2 nötropeniye sahip hastalarda bulunmuştur ⁶⁶. Bu çalışma ile Alman Hodgkin çalışma grubunun sonuçlarının farklı olmasında; Alman çalışma grubunda takibe tedavi başlangıcıyla birlikte başlanmasının bias yaratmış olabileceği, HL'da febril nötropeni riskinin DBBHL'ya göre oldukça az olduğu ve yaş ortalamasının da bu çalışmaya göre oldukça genç (32 yaş) olduğu belirtilmiş ve farklı sonuçların nedeni olabileceği belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada 60 yaş altında ve üstünde sonuçların benzer bulunduğu da belirtilmiştir.

Singapur'da 2000-2018 yılları arasında 131 HL hastasının dahil edildiği retrospektif bir başka çalışmada da ABVD kemoterapisi ilk siklus sonrası 10-20. günler arası nötrofil değerleri kıyaslanmıştır. Bu çalışmada medyan takip süresi 6.6 yıl olarak verilmiş; medyan yaş 29 olup toplam hastaların %52.7 si erkek %47,3'ü kadın olduğu belirtilmiştir. Hastaların 40'ı (%30,5) erken "*favourable*", 47'si (%35,9) erken evre "*unfavourable*", 44'ü (%33,6) ileri evre olarak belirtilmiş. Hastaların %11.5'inde progresyon veya relaps gelişmiş, %3.1'i eksitus olmuştur. Çalışma sonuçlarında daha yüksek nötrofil düzeyleri daha kötü PFS ile ilişkilendirilmiştir ⁶⁷. ABVD sonrası derece 3 nötropeniye sahip hastaların daha iyi PFS sürelerine sahip olduğu bulunmuştur.

2005-2015 tarihleri arasında 7512 tane kritik kanser hastası ile yapılan başka bir çalışmada 4149 hematolojik malignitesi olan hastada (1470 hasta nötropenik kabul edilmiş) nötropeni mortaliteyi artıran bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (OR 1.30; 95% CI 1.11–1.51; p < 0,001) ⁶⁸.

Çalışmamızda ABVD kemoterapisi sonrası 5-11 veya 20-26. günlerde derece 3 nötropeni görülen hastalarla görülmeyen hastalar arasında PFS ve OS açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak ABVD kemoterapisi sonrası 5-11. günler incelendiğinde derece 3 nötropeni hastalarda istatistiksel anlamlı olarak genel sağkalım açısından daha kötü sonuçlar bulunmuştur. Bunda nötropeni ilişkili doz revizyonlarının sitotoksik etkinliği azaltmış olması etken olabilir.

Çalışmamızda 12 hastanın 5'inde kemoterapi ilişkili nötropeni ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölüm görülmüş olup diğer hastaların ölüm nedeni başlıca HL ilişkili nedenlerdir. Alman HL grubunun çok sayıda hasta ile yapılan çalışmasında direkt kemoterapi toksisitesi ile ilişkili ölümler kadınların %9.9'u ile erkeklerin %6.9'u olarak verilmiş olup bizim çalışmamızda bu oran daha fazladır. Nötropeni komplikasyonlarının ve buna bağlı ölümlerin daha fazla görülmesi çalışmamızda nötropenik hastalarda sağkalım avantajı gösterilememesinin nedeni olabilir.

Singapur'da yapılan çalışma ile çalışmamızdaki hasta sayısı benzer olup, bizim çalışmamızda medyan yaş bu çalışmaya göre daha yüksektir. Ayrıca çalışmamızda bu çalışmaya göre daha fazla oranda tanı anında ileri evre hasta bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda daha fazla hastada (%26.8) progresyon veya relaps gelişmiş olup, daha fazla hastada (%9.8) ölüm görülmüştür. Çalışmamızda %8.9 hastada febril nötropeni görülmüş olup GHSG çalışmasında %6 oranında görüldüğü belirtilmiştir. DBBHL'da yapılan çalışmada derece 3-4 nötropeniye sahip hastalar ile daha kötü sağkalım sonuçlarına ulaşılmış olup bunun nedeni olarak febril nötropeni oranlarının daha yüksek olmuş olabileceği belirtilmiştir.

Tedavi yanıtları incelendiğinde ara değerlendirme PET-BT ve tedavi sonu PET-BT yanıt değerlendirmelerine göre hastalar tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık, progresif hastalık olarak 4 gruba ayrıldı ve nötropeni ile ilişkisi incelendi. Nötropeni ile tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Mortalite riskinin demografik ve klinik faktörlerle ilişkisi incelendiğinde; yaş, tek değişkenli analizlerde genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etkileyen bir faktör olarak bulundu ($p=0,004$) ve bu anlamlılık çok değişkenli analizde de devam etti. Çalışmamızda ölen hastaların yaş ortalaması 54.6 ± 19.2 iken yaşayan hastaların yaş ortalaması 40.1 ± 14.7 olarak bulundu. HL hastalarında yapılan benzer çalışmalarda da aynı şekilde yaşın istatistiksel anlamlı olarak mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ^{56,71}. Cinsiyet, evre, B semptomu, febril nötropeni, G-CSF kullanımı, ektranodal tutulum, radyoterapi öyküsü ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılığı ise retrospektif planlanması, tek merkezli olması ve hasta sayısının az olması olarak sayılabilir. Sonuç olarak HL'da nötropenin genel sağkalım

ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisini incelemede prognostik bir faktör olabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HL hastalarında ABVD kemoterapisi sonrası görülen ntropheninin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisini araştırmayı planladık. Sonuç olarak kemoterapi sonrası 5-11.günlerde ntropheni görülen hasta kolunda genel sağkalımın istatistiksel anlamlı olarak daha kötü olduğunu saptadık.HL ve ntropheni ilişkisini inceleyen önceki çalışmalar ile farklı sonuçlar bulmamız nedeniyle bu konuda yapılacak prospektif,çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Hodgkin Lenfoma Hastalarında ABVD Kemoterapisi Sonrası Gelişen Nötropeni ve Sağkalım İlişkisi

HL, tüm lenfomalar içinde nadir görülen ve kür oranı yüksek bir hematolojik malignitedir. Tedavide uzun yıllardır en sık kullanılan kemoterapi kombinasyonu ABVD kemoterapisidir. Kemoterapi ilişkili hematotoksisite; kemoterapide doz sınırlayıcı veya tedavinin ertelenmesi gibi olumsuz yan etkiler oluşturabilmektedir. Bu çalışmada amacımız tedavi ilişkili görülen nötropenin genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve tedavi yanıtlarına etkilerini araştırmaktır.

Bu amaçla retrospektif olarak kayıtlarına ulaşılabilen 123 hasta çalışmaya dahil edilerek, demografik verileri, tanı tarihleri, evreleri, kemoterapiden önceki ve kemoterapiden sonraki 5-11 ve 20-26.günlerdeki nötrofil değerleri, tedavi yanıtları, progresyon veya ölüm tarihleri B semptomu, ektranodal tutulum, bulky hastalık, febril nötropeni gelişimi, radyoterapi öyküsü, G-CSF gereksinimi verileri kaydedildi.

Ortanca takip süresi 35.5 ay olarak (min:36 max:46 ay) olarak bulundu. Hastalar nötrofil değeri 1000 mm³ sınır olarak kabul edilerek 5-11 ve 20-26.günlerde nötrofil değeri 1000 mm³ altı ve üstü olarak 2 gruba ayrıldı. 5-11 ve/veya 20-26.günlerde nötrofil değeri 1000 mm³ üstü ve altındaki hastalar demografik özellikler tedavi yanıtları ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldı.

5 yıllık progresyonsuz sağkalım %68.2 (%95 CI %64-%79) iken 5 yıllık genel sağkalım %88.7 (%95 CI %84,5-%96,5) olarak bulundu.

5-11.günlerde nötrofil değeri 1000/mm³ altında olan grupta genel sağkalım süresi istatistiksel anlamlı olarak daha kısaydı (p=0,027). Progresyonsuz sağkalım açısından nötrofil değeri 1000 üstü ve altında olan grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır.

20-26. günlerde nötrofil değeri 1000/mm³ altında ve üstünde olan grupta PFS ve OS açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tedavi yanıtları incelendiğinde nötrofil değeri ile ara değerlendirme ve tedavi sonu PET-BT yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Demografik ve klinik veriler incelendiğinde sadece yaş genel sağkalıma etki eden bir faktör olarak bulundu. Cinsiyet, evre, B semptomu, ektranodal tutulum, bulky tutulum, febril nötropeni, G-CSF kullanımı, radyoterapi öyküsü ile genel sağkalım açısından anlamlı ilişki bulunmadı.

HL hastalarında nötropeni ile sağkalım ilişkisini inceleyen benzer çalışmalarda tedavi ilişkili nötropeninin genel sağkalıma olumlu katkısı olduğu sonucu bulunmuştur. Çalışmamızda nötropeni kolunda genel sağkalım avantajı sağlanamamasının nedenleri olarak; ölüm görülen hastalarda nötropenik komplikasyonların daha fazla görülmüş olması, medyan yaşın diğer çalışmalara göre daha fazla olması, tanı anında ileri evre hastaların daha fazla olması ve febril nötropeninin diğer çalışmalara göre daha fazla görülmesi sayılabilir.

Bu konuda yapılacak ileri çalışmalar ile nötropeninin sağkalıma etkisinin araştırılmasının önemli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, ABVD, Nötropeni, Prognostik faktörler

8. ABSTRACT

Relationship Between Neutrophil Counts Following ABVD Chemotherapy and Survival in Hodgkin's Lymphoma Cases

HL is a rare hematological malignancy among all lymphomas with a high cure rate. ABVD chemotherapy is the most commonly used chemotherapy combination for many years. Chemotherapy-associated hematotoxicity can cause adverse side effects such as dose-limiting or delaying treatment in chemotherapy. Our aim in this study is to investigate the effects of treatment-related neutropenia on progression free survival, overall survival and treatment responses.

For this purpose, 123 patients whose records could be accessed retrospectively were included in the study and their demographic data, diagnosis dates, stages, neutrophil values before chemotherapy and on days 5-11 and 20-26 after chemotherapy, treatment responses, progression and/or death dates, B symptoms, extranodal involvements, bulky involvements, febrile neutropenia history, radiotherapy status, G-CSF requirement data were recorded.

The median follow-up period was 35.5 (36-46) months. The patient population was divided into two groups according to the neutrophil cutoff value of $1000/\text{mm}^3$. Those who had absolute neutrophil count lower than $1000/\text{mm}^3$ on days 5-11 and/or 20-26 were included in the neutropenia group. The others who did not have an absolute neutrophil count lower than $1000/\text{mm}^3$ were set in the non-neutropenia group.

In the general population, the 5-year PFS was 68.2% (95%CI 64%-79%) while the 5-year OS was 88.7% (95%CI 84.5%-96.5%).

The OS was found to be significantly shorter in the group whose neutrophil counts were below $1000/\text{mm}^3$ on days 5-11 than those whose neutrophil value was above or equal to $1000/\text{mm}^3$ on the same days regardless of days 20-26. However, no significant difference was observed in terms of PFS between these two groups.

There were no significant differences in PFS and OS durations between the group who had neutrophil counts below $1000/\text{mm}^3$ on days 20-26 and the group who had neutrophil counts above or equal to $1000/\text{mm}^3$ on days 20-26.

When the treatment responses were examined, no statistically significant differences were found between the neutrophil value and the interim PET-CT responses and end-of-treatment PET-CT responses.

When demographic and clinical data were examined, only age was found to be a factor affecting overall survival. There was no significant effect of gender, stage, B symptoms, extranodal involvement, bulky involvement, febrile neutropenia, use of G-CSF and radiotherapy history on OS.

Similar studies examining the relationship between neutropenia and survival in HL patients found that treatment-related neutropenia had a positive contribution to overall survival. In our study, the reasons for not providing an overall survival advantage in the neutropenia arm; neutropenic complications are more common in patients who died, the median age is higher than the population in the other studies, the advanced stage at the time of diagnosis is more common in our study and the higher incidence of febrile neutropenia comparing to other studies could be the reasons.

We believe that it is important to investigate the effect of neutropenia on survival with further studies on this subject.

Key Words: Hodgkin lymphoma, ABVD, Neutropenia, Prognostic indicator

9. KAYNAKLAR

1. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020;95(8):978-989. doi:10.1002/AJH.25856
2. Sureda A, Martínez C. Classical Hodgkin's Lymphoma. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Published online December 12, 2019:653-662. doi:10.1007/978-3-030-02278-5_88
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/CAAC.21442
4. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin Lymphoma Across the Age Spectrum: Epidemiology, Therapy, and Late Effects. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(1):30-44. doi:10.1016/J.SEMRADONC.2009.09.006
5. Flowers CR, Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol*. 2011;2011. doi:10.1155/2011/725219
6. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019. doi:10.1182/BLOOD-2011-01-293050
7. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced gkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506-1514. doi:10.1056/NEJM199811193392104
8. Sureda A, Domingo-Domenech E, Gautam A. Neutropenia during frontline treatment of advanced Hodgkin lymphoma: Incidence, risk factors, and management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;138:1-5. doi:10.1016/J.CRITREVONC.2019.03.016
9. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019. doi:10.1182/BLOOD-2011-01-293050
10. Bonadonna G. Historical review of Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2000;110(3):504-511. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.02197.x
11. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The world health organization classification-of hematological malignancies report of the clinical advisory committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Modern Pathology*. 2000;13(2):193-207. doi:10.1038/MODPATHOL.3880035
12. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group: A summary version. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(5):543-560. doi:10.1093/ajcp/103.5.543
13. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019. doi:10.1182/BLOOD-2011-01-293050
14. Hodgkin Lymphoma — Cancer Stat Facts. Accessed April 12, 2023. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>

15. Ferlay J, Colombet M, Murielle, Soerjomataram I, et al. C A N C E R E P I D E M I O L O G Y. Published online 2021. doi:10.1002/ijc.33588
16. Glaser SL, Gulley ML, Clarke CA, et al. Racial/ethnic variation in EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in California populations. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008;123(7):1499. doi:10.1002/IJC.23741
17. Correa P, O'Connor GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1971;8(2):192-201. doi:10.1002/IJC.2910080203
18. Correa P, O'Connor GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1971;8(2):192-201. doi:10.1002/IJC.2910080203
19. Borowitz et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*.; 2008.
20. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, et al. Hodgkin's lymphoma mortality in the Americas, 1997–2008: Achievements and persistent inadequacies. *Int J Cancer*. 2013;133(3):687-694. doi:10.1002/IJC.28049
21. Clavel J, Steliarova-Foucher E, Berger C, Danon S, Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2037-2049. doi:10.1016/J.EJCA.2006.05.012
22. Dutton A, O'Neil JD, Milner AE, et al. Expression of the cellular FLICE-inhibitory protein (c-FLIP) protects Hodgkin's lymphoma cells from autonomous Fas-mediated death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(17):6611-6616. doi:10.1073/PNAS.0400765101
23. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med*. 1989;320(11):689-695. doi:10.1056/NEJM198903163201103
24. Rosdahl N, Olesen Larsen S, Clemmesen J. Hodgkin's Disease in Patients with Previous Infectious Mononucleosis: 30 Years' Experience. *Br Med J*. 1974;2:253-256. doi:10.1136/bmj.2.5913.253
25. Poppema S, Van Imhoff G, Torensma R, Smit J. Lymphadenopathy morphologically consistent with Hodgkin's disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol*. 1985;84(3):385-390. doi:10.1093/AJCP/84.3.385
26. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr Viral Genomes in Reed-Sternberg Cells of Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(8):502-506. doi:10.1056/nejm198902233200806
27. Grasser FA, Murray PG, Kremmer E, et al. Monoclonal Antibodies Directed Against the Epstein-Barr Virus-Encoded Nuclear Antigen 1 (EBNA1): Immunohistologic Detection of EBNA1 in the Malignant Cells of Hodgkin's Disease. Accessed April 17, 2023. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/84/11/3792/613376/3792.pdf>
28. Deacon EM, Pallesen G, Niedobitek G, et al. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: transcriptional analysis of virus latency in the malignant cells. *J Exp Med*. 1993;177(2):339. doi:10.1084/JEM.177.2.339

29. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Prevalence and Prognostic Significance of Epstein–Barr Virus Infection in Classical Hodgkin’s Lymphoma: A Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2014;45(5):417-431. doi:10.1016/J.ARCMED.2014.06.001
30. Chang KL, Albdjar PF, Chen YY, Johnson RM, Weiss LM. High Prevalence of Epstein-Barr Virus in the Reed-Sternberg Cells of Hodgkin’s Disease Occurring i n Peru. Accessed April 17, 2023. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/81/2/496/609506/496.pdf>
31. Landgren O, Caporaso NE. New aspects in descriptive, etiologic, and molecular epidemiology of Hodgkin’s lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(5):825-840. doi:10.1016/J.HOC.2007.07.001
32. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol.* 2016;53(3):139-147. doi:10.1053/J.SEMINHEMATOL.2016.05.007
33. Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3439-3447. doi:10.1172/JCI61245
34. Bräuninger A, Wacker H, Rajewsky K, Küppers R, Hansmann M. Typing the histogenetic origin of the tumor cells of lymphocyte-rich classical Hodgkin’s lymphoma in relation to tumor cells of classical and lymphocyte-predominance Hodgkin’s lymphoma. *Cancer Res.* Published online 2003.
35. Bräuninger A, Schmitz R, Bechtel D, Renné C, Hansmann ML, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin’s and Reed/Sternberg cells in Hodgkin’s lymphoma. *Int J Cancer.* 2006;118(8):1853-1861. doi:10.1002/IJC.21716
36. Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein–Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007;60(12):1342. doi:10.1136/JCP.2007.050146
37. Weniger MA, Küppers R. NF-κB deregulation in Hodgkin lymphoma. *Semin Cancer Biol.* 2016;39:32-39. doi:10.1016/J.SEMCANCER.2016.05.001
38. Dutton A, O’Neil JD, Milner AE, et al. Expression of the cellular FLICE-inhibitory protein (c-FLIP) protects Hodgkin’s lymphoma cells from autonomous Fas-mediated death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(17):6611-6616. doi:10.1073/PNAS.0400765101
39. Taillan B, Ferrari E, Fuzibet JG, Vinti H, Pesce A, Dujardin P. Erythema nodosum and Hodgkin’s disease. *Clin Rheumatol.* 1990;9(3):397-398. doi:10.1007/BF02114402
40. Millionis HJ, Elisaf MS. Psoriasiform lesions as paraneoplastic manifestation in Hodgkin’s disease. *Ann Oncol.* 1998;9(4):449-452. doi:10.1023/A:1008209610307
41. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2019;184(1):45-59. doi:10.1111/BJH.15614
42. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229
43. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Published online 2006. doi:10.1182/blood-2005-06-2252

44. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3746-3752. doi:10.1200/JCO.2007.11.6525
45. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3070-3076. doi:10.1093/ANNONC/MDT413
46. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: Updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(18):1999-2007. doi:10.1200/JCO.2016.70.9410
47. Meyer RM. Limited-Stage Hodgkin Lymphoma: Clarifying Uncertainty. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1760-1763. doi:10.1200/JCO.2017.72.2611
48. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(6):755-781. doi:10.6004/JNCCN.2020.0026
49. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786-1796. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394
50. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2017;390(10114):2790-2802. doi:10.1016/S0140-6736(17)32134-7
51. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-2429. doi:10.1056/NEJMOA1510093
52. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):202-215. doi:10.1016/S1470-2045(18)30784-8
53. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood*. 2020;135(10):735-742. doi:10.1182/BLOOD.2019003127
54. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. 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. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
55. Evens AM, Hong F, Gordon LI, et al. The Efficacy and Tolerability of ABVD and Stanford V in Older Hodgkin Lymphoma Patients: A Comprehensive Analysis from the North American Intergroup Trial E2496. *Br J Haematol*. 2013;161(1):76. doi:10.1111/BJH.12222
56. Dulisse B, Li X, Gayle JA, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ*. 2013;16(6):720-735. doi:10.3111/13696998.2013.782034

57. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77:221-240. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.02.002
58. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol*. 2007;137(6):545-552. doi:10.1111/J.1365-2141.2007.06598.X
59. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol*. 2007;18(2):376-380. doi:10.1093/ANNONC/MDL397
60. Chand VK, Link BK, Ritchie JM, Shannon M, Wooldridge JE. Neutropenia and febrile neutropenia in patients with Hodgkin's lymphoma treated with doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(4):657-663. doi:10.1080/10428190500353430
61. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3495-3502. doi:10.1200/JCO.2006.07.0482
62. LaCasce AS. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease. *Hematol Oncol*. 2019;37 Suppl 1(S1):87-91. doi:10.1002/HON.2589
63. Oberlin O, Carde P, Bonvin N, et al. Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? *Ann Oncol*. 2002;13 Suppl 1(SUPPL. 1):86-91. doi:10.1093/ANNONC/13.S1.86
64. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8003-8011. doi:10.1200/JCO.2005.205.60
65. Brosteanu O, Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V. Low acute hematological toxicity during chemotherapy predicts reduced disease control in advanced Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. 2004;83(3):176-182. doi:10.1007/S00277-003-0727-9
66. Clausen MR, Ulrichsen SP, Larsen TS, et al. Depth of neutrophil nadir after first cycle of R-CHOP predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma – a nationwide population-based cohort study. <https://doi.org/10.1080/1042819420181554863>. 2019;60(8):1950-1957. doi:10.1080/10428194.2018.1554863
67. Tan GF, Goh S, Chang EWY, et al. Post-Treatment Neutrophil and Lymphocyte Counts Predict Progression-Free Survival Following First-Line Chemotherapy in Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Rep*. 2023;15(1):108-118. doi:10.3390/HEMATOLREP15010012
68. Georges Q, Azoulay E, Mokart D, et al. Influence of neutropenia on mortality of critically ill cancer patients: results of a meta-analysis on individual data. *Crit Care*. 2018;22(1):326. doi:10.1186/S13054-018-2076-Z/FIGURES/2
69. Bertholee D, Maring JG, van Kuilenburg ABP. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):317. doi:10.1007/S40262-016-0450-Z

70. Bosly A, Bron D, Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol.* 2008;87(4):277-283. doi:10.1007/S00277-007-0399-Y
71. Medetalibeyoğlu A, Ateş M, Altinkaynak M, et al. The Prognostic Significance of Neutrophil-toLymphocyte Ratio Patients With Lymphoma. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine.* 2021;84(1):40-47. doi:10.26650/IUITFD.2020.0044

