



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



50 YAŞ VE ÜZERİ KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARININ TEDAVİ YANIT VE
TOKSİSİTELERİNİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Simay ÇOKGEZER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Emre Eşkazan

İSTANBUL – 2021

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

50 YAŞ VE ÜZERİ KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARININ TEDAVİ YANIT VE
TOKSİSİTELERİNİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Simay ÇOKGEZER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Emre Eşkazan

İSTANBUL – 2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bizleri güler yüzü, samimiyeti, değerli bilgileriyle yetiştiren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli başta olmak üzere değerli hocalarıma,

Tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan, büyük bir titizlikle beni yönlendiren, sabır ve özeni ile yetiştirmeme katkıda bulunan, akademik hayatı bana sevdiren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet Emre Eşkazan'a,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, günün her saati her türlü sorunda yardımcı olan, bilimsel ve manevi destekleriyle, yol gösteren tüm uzmanlarıma,

Dört yılı beraber, mutlulukla, eğlenerek, öğrenerek geçirdiğimiz Dr. Demet Evran ve Dr. Mert Bektaş başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, benim için her türlü fedakarlığı yapan, canımdan çok sevdiğim anneme ve babama,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Simay Çokgezer

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ETİK KURUL ONAYI	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. HODGKİN LENFOMA.....	4
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.2. ETİYOLOJİ	5
2.1.3. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	6
2.1.3.1. KLASİK HODGKİN LENFOMA	6
2.1.3.1.1. NODÜLER SKLEROZAN KLASİK HODGKİN LENFOMA	7
2.1.3.1.2. LENFOSİTTEN ZENGİN KLASİK HODGKİN LENFOMA	7
2.1.3.1.3. MİKST SELLÜLER KLASİK HODGKİN LENFOMA	7
2.1.3.1.4. LENFOSİTTEN FAKİR KLASİK HODGKİN LENFOMA	7
2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	8
2.1.5. TANI VE EVRELEME	8
2.1.6. PROGNOZ.....	12
2.1.7. TEDAVİ	13

2.1.7.1. ERKEN EVRE <i>FAVORABLE</i> HL'DE TEDAVİ	14
2.1.7.2. ERKEN EVRE <i>UNFAVORABLE</i> HL'DE TEDAVİ	14
2.1.7.3. İLERİ EVRE HL'DE TEDAVİ	15
2.1.7.4. NÜKS-DİRENÇLİ HL'DE TEDAVİ.....	18
2.1.8. YANIT DEĞERLENDİRMESİ VE TAKİP	20
2.2. YAŞLILARDA HODGKİN LENFOMA.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	83
6. SONUÇ.....	94
7. KAYNAKLAR.....	96
8. ÖZGEÇMİŞ	103
9. İNTİHAL RAPORU	104

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABVD	: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
ACE-27	: Adult Comorbidity Evaluation
AHKHT	: Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu
ASHAP	: Doksorubisin, metilprednizolon, sitarabin, sisplatin
AVD	: Doksorubisin, vinblastin, dakarbazin
BEACOPP	: Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BV	: Brentuksimab Vedotin
B-CAP	: Brentuksimab vedotin, siklofosfamid, doksorubisin, prednizolon
ChIVPP	: Klorambusil, vinblastin, prokarbazin, prednisolon
CHOP	: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
CGA	: Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme
CIRS	: Kümülatif Hastalık Derecelendirme Skoru
COPP	: Siklofosfamid, Vinkristin, prokarbazin, prednizon
CTCAE	: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DBBHL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DHAP	: Deksametazon, yüksek doz Ara-C, sisplatin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

EBV	: Epstein Barr virüs
EBER	: EBV küçük nükleer RNA transkriptleri
ECOG	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
EMA	: <i>the European Medicines Agency</i> – Avrupa İlaç Ajansı
EORTC	: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESHAP	: Etoposid, metilprednizolon, sitarabin, sisplatin
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	: <i>the US Food and Drug Administration</i> – Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
¹⁸ F-FDG	: Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz
GCD	: Gemsitabin, karboplatin, deksametazon
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GDP	: Gemsitabin, sisplatin, deksametazon
GHSG	: <i>German Hodgkin Study Group</i>
GS	: Genel Sağkalım
GVD	: Gemsitabin, vinorelbin, pegile lipozomal doksorubisin
GvHH	: Graft versus Host Hastalığı
GVP	: Gemsitabin, vinorelbin, prednizon
Gy	: Gray
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HL	: Hodgkin lenfoma
HLA	: İnsan lökosit antijen
ICE	: İfosfamid, karboplatin, etoposid

IFRT	: Tutulu alan radyoterapisi
IGEV	: İfosfamid, gemesitabin, vinorelbin
IPS	: <i>International Prognostic Score</i> – Uluslararası Prognostik Skor
İSHOP	: İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı
KHL	: Klasik Hodgkin lenfoma
LMP 1	: Latent membran proteini 1
MMR	: Mass-Mediasten oranı
MOPP	: Nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon
MR	: Manyetik Rezonans
MTR	: Mediasten-Toraks oranı
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NLPHL	: Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma
Ort±Ss	: Ortalama±Standart sapma
OKHD-YDK	: Otolog kök hücre destekli - yüksek doz kemoterapi
PD-1	: Programlanmış ölüm reseptörü-1
PD-L1ve 2	: Programlanmış ölüm reseptörü Ligantı-1 ve 2
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PET – BT	: Pozitron emisyon tomografisi – Bilgisayarlı tomografi
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PS	: Performans skalası
R-CHP	: Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, prednizon
RS	: Reed-Sternberg
RT	: Radyoterapi

SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences* – Sosyal Bilimler İçin
İstatistik Programı

VEPEMB : Vinblastin, siklofosamid, prokarbazin, etoposid, mitoksantron,
bleomisin



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yaş için histogram grafiği	30
Şekil 2. Evrelere göre cinsiyet dağılımı	33
Şekil 3. Evre ve histolojik alt tip dağılımı	34
Şekil 4. Evre 1 ve 2'de favorable-unfavorable oranlarının dağılımı	36
Şekil 5. Birinci basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar	45
Şekil 6. İkinci basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar	46
Şekil 7. Üçüncü basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar	46
Şekil 8. Dördüncü basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar	47
Şekil 9. Beşinci ve altıncı basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar	47
Şekil 10. Lenfosit düzeyine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları	78
Şekil 11. Birinci basamak tedavi yanıtına göre progresyonsuz sağkalım dağılımları ...	79
Şekil 12. Yaş gruplarına göre genel sağkalım dağılımları	80
Şekil 13. B semptomuna göre genel sağkalım dağılımları	80
Şekil 14. CIRS gruplarına göre genel sağkalım dağılımları	81
Şekil 15. CIRS ve yaş gruplarına göre genel sağkalım dağılımları	82

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hodgkin lenfoma DSÖ sınıflaması	6
Tablo 2. Hodgkin lenfoma tanı ve evrelemesine yaklaşım.....	9
Tablo 3. Deauville skorum sistemi	10
Tablo 4. Ann-Arbor evreleme sistemi ve Cotswolds modifikasyonu	11
Tablo 5. Erken evre HL için farklı grupların prognoz faktörleri	13
Tablo 6. IPS (<i>International Prognostic Score</i> – Uluslararası Prognostik skor)	13
Tablo 7. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı demografik ve klinik özellikler	31
Tablo 8. Evreye göre cinsiyet, EBV pozitifliği, B semptomu varlığının ve histolojinin kıyaslanması	34
Tablo 9. Histolojik alt tipe göre EBV pozitifliği ve B semptomu varlığı kıyaslamaları ..	35
Tablo 10. Evre 3 ve 4 olan hastaların IPS-3 ve IPS-7 ye göre dağılımı.	36
Tablo 11. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı kardiak, özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri ve sigara alışkanlığı.....	38
Tablo 12. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı skorum sistemleri.....	40
Tablo 13. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı sedimantasyon yüksekliği ve hastalık tutulum bölgeleri	41
Tablo 14. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı biyokimyasal parametreler.....	42
Tablo 15. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı solunum fonksiyon testi verileri.....	43
Tablo 16. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı birinci basamak tedavi, nakil, RT, G-CSF kullanımı	45
Tablo 17. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı doz modifikasyonu, 3.-4. derece hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite oranları	48

Tablo 18. Basamaklara göre hematolojik ve hematolojik olmayan 3.-4. derece toksisite dağılımları	48
Tablo 19. Birinci basamak 3.-4. derece hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite varlığına göre kıyaslamalar	51
Tablo 20. Dispne-Akciğerde bleomisin toksisitesi varlığına ilişkin kıyaslamalar	53
Tablo 21. Birinci basamak doz modifikasyonuna ilişkin kıyaslamalar-1	54
Tablo 22. Birinci basamak doz modifikasyonuna ilişkin kıyaslamalar-2	55
Tablo 23. İkincil malignite varlığına ilişkin kıyaslamalar	55
Tablo 24. Basamaklara göre tedavi yanıt dağılımları	56
Tablo 25. İkinci ve üçüncü basamak sonrası nakil yapılmış hastalarda basamaklara göre tedavi yanıt dağılımları	56
Tablo 26. Birinci basamak ara değerlendirme ve tedavi yanıtına ilişkin kıyaslamalar ..	57
Tablo 27. Ölüm nedenini saptayabildiğimiz hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı ölüm nedenleri	59
Tablo 28. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım değerlendirmesi	59
Tablo 29. Progresyonsuz sağkalıma ilişkin değerlendirmeler	61
Tablo 30. 6 ay, 1 yıl ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalıma ilişkin değerlendirmeler	63
Tablo 31. Genel sağkalıma ilişkin değerlendirmeler	66
Tablo 32. 2 yıl, 3 yıl ve 5 yıllık sağkalıma ilişkin değerlendirmeler	69
Tablo 33. İkinci basamak tedavilerini almış olan hastalarda kemik iliği nakli olma durumuna göre sağkalım değerlendirmeleri	71
Tablo 34. Progresyona ilişkin kıyaslamalar	72
Tablo 35. Sağkalım ilişkin kıyaslamalar	75
Tablo 36. CIRS ve yaş gruplamasına göre sağkalım analizi	81

ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamıza, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.02.2021 tarihli 83045809-604.01.02-35296 sayılı etik kurulu başvurusuna etik açıdan uygunluk onayı verilmiştir.



ÖZET

50 YAŞ VE ÜZERİ KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARININ TEDAVİ YANIT VE TOKSİSİTELERİNİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

Amaç: Çalışmamızın amacı 50 yaş ve üzeri Klasik Hodgkin lenfoma (KHL) hastalarının; demografik, histopatolojik, klinik, laboratuvar özellikleri, tedavi yanıtları, toksisiteleri, sağkalım ve sağkalımı etkileyen faktörlerin geriye dönük incelenmesi, yaşlılar için optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Hastaların demografik, histopatolojik, klinik, laboratuvar özellikleri, tedaviler, dozları, yanıtları ve toksisitelerine ulaşıldı. Veriler hastaların tamamında ve yaş gruplarında (50-59 yaş, ≥60 yaş) analiz edildi.

Bulgular: 50-59 yaş aralığında 52, 60 yaş ve üzerinde 49 hasta olmak üzere toplam 101 hasta bulunuyordu. 62 hasta erkek ve en yaygın histolojik alt tip %58,4 ile mikst sellülerdi. Hastaların 54'ü ileri evre, 16'sı erken evre *favorable*, 31'i erken evre *unfavorable* hastalığa sahipti. 61 hastada B semptomu mevcuttu. Birinci basamakta 50-59 arasındaki hastaların %100'ü ABVD ile tedavi edilmişken, 60 ve üzeridekilerde bu oran %79'uydu. LDH'ı yüksek olanlarda grade 3-4 hematolojik toksisite yüzdesinin (%65,5), LDH'ı normal olanlardan (%36,2) daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,010$). IPS-7 değeri 0-3 olanlarda 1.basamak ara değerlendirme yanıtı yüzdesinin (%71,8), IPS-7 değeri 4-7 olanlardan (%42,9) daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,028$). Lenfosit $\leq 600/\text{mm}^3$ olan hastalarda ve birinci basamak tedaviye yanıtı olmayan hastalarda progresyon görülme riskinin daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$). Yaşı 60 ve üzerinde, B semptomu ve CIRS >3 olan hastalarda mortalite görülme riskinin daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,012$, $p=0,038$).

Sonuç: Tanıda LDH'ı yüksek olanlarda ciddi hematolojik toksisite daha çok görüldüğü, IPS-7 skorunun birinci basamak ara değerlendirme yanıtını öngörmede yol gösterici olduğu saptandı. Tanıdaki lenfositin ve birinci basamak tedavi yanıtının progresyon, yaş, B semptomu ve CIRS değerinin ise sağkalım üzerine etkili olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma (HL), Yaşlı popülasyon, Sağkalım, Toksisite

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF TREATMENT RESPONSE AND TOXICITY OF PATIENTS WITH CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA 50 YEARS AND OLDER

Objective: The aim of the study was to retrospectively evaluate the demographic, histopathological, clinical, laboratory features, treatment responses, toxicities, survival and factors affecting survival, and determination of optimal treatment strategies among classical Hodgkin lymphoma (CHL) patients 50 years and older.

Materials and Methods: Demographic, histopathological, clinical, laboratory features, treatments, doses, responses and toxicities of the patients were obtained. The data were analyzed in all age groups (50-59 years and ≥ 60 years).

Results: There were 101 patients in total, of which 52 were between 50-59 years of age, and 49 patients were ≥ 60 years. Sixty-two patients were male, and the most common histopathological subtype was mixed cellularity CHL. Fifty-four patients had advanced stage, while there were 31 and 16 patients with early-stage unfavorable and favorable diseases, respectively. Sixty-one patients had B symptoms. While 100% of patients between 50-59 years received ABVD as first-line therapy, this was 79% for cases ≥ 60 years. The percentage of grade 3-4 hematological toxicities (65.5%) was higher in those with high LDH than those with normal LDH (36,2%) ($p=0,010$). Overall first-line therapy at interim evaluation rates were significantly higher in patients with IPS-7 value 0-3 (71,8%) than those with IPS-7 value 4-7 (42,9%) ($p=0,028$). Patients with lymphocyte counts $\leq 600/\text{mm}^3$ and those who were unresponsive to first-line treatment were found to have a higher risk of progression ($p=0,002$, $p<0,001$, respectively). The risk of mortality was higher in patients aged ≥ 60 , with B symptom and CIRS >3 ($p=0,001$, $p=0,012$, $p=0,038$, respectively).

Conclusion: We found that severe hematological toxicity was more common in patients with high LDH at diagnosis, and IPS-7 score guided in predicting the

response to first-line therapy at interim evaluation. Lymphocyte counts at diagnosis and response to first-line treatment had an impact on progression, whereas age, B symptoms and CIRS were found to have an effect on survival.

Key Words: Hodgkin Lymphoma (HL), Elderly population, Survival, Toxicity



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin lenfoma (HL); malignitelerin %1'inden azını, tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturan, yıllık 100.000 de 2-3 insidansla kısmen yaygın bir B hücre malignitesidir [1]. HL bimodal dağılıma sahip olup, ergenlik çağında veya 20'li yaşların başlarında ve 55 yaşın üzerindeki hastalarda insidansı artmıştır. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, ailesel faktörler, immünsüpresyon, viral enfeksiyonlara maruz kalma artmış risk ile ilişkili faktörler arasında yer almaktadır. HL'li hastaların ikizlerinde risk önemli ölçüde artmış olup, kardeşleri de bu hastalık için artmış riske sahiptir [2].

HL'nin ayırt edici özelliği, etkilenen dokudaki hücresel infiltratın yaklaşık %1'ini temsil eden tipik büyük Reed-Sternberg (RS) hücreleridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) lenfoma sınıflandırmasında RS hücre morfolojisi ve immünofenotipik farklılıklara dayanarak HL 5 alt tipe ayrılır. Nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin, lenfositten fakir alt tipe sahip olan klasik Hodgkin lenfoma (KHL) olarak gruplandırılırken, nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) KHL'den ayrı gruplandırılır. KHL, tüm vakaların % 95'ini oluşturmaktadır [3].

KHL sıklıkla servikal veya supraklaviküler olan, tipik olarak ağrısız lenfadenopati ile ortaya çıkar. Hastaların dörtte birinde sistemik semptomlar bildirilmiştir. Ateş, 6 ay boyunca vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı, yoğun gece terlemeleri B semptomları olarak adlandırılır ve B semptomlarının prognostik önemi vardır. Semptomatik hastalarda görülebilen, yorgunluk, kaşıntı, alkole bağlı ağrının prognostik önemi olmayıp, B semptomu olarak kabul edilmezler. Tanı histolojik olarak doğrulanmalıdır. Evreleme Flor-18 işaretli fluorodeoksiglukoz (¹⁸F-FDG) ile fonksiyonel görüntüleme pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT), ulaşamayan merkezlerde boyun-toraks-batın-pelvik kontrastlı BT ile yapılmaktadır. HL hastalarının %5-8'inde kemik iliği tutulumu olup, erken evre hastalıkta bu oran %1'den azdır. İleri evre hastalara yapılan kemik iliği biyopsisinde

tutuluma saptanması, tedaviyi değiştirmese de tedavi sonunda yapılan yeniden evreleme prosedürlerini etkileyecektir [4].

Cotswold modifikasyonlu Ann Arbor evreleme sistemi 1989'dan itibaren kullanılmaktadır. Fransa, Deauville'deki uluslararası bir çalıştay neticesinde ortaya çıkan 5 noktalı 'Deauville Ölçeği' ilk evreleme, ara değerlendirme, tedavi sonu değerlendirme ile PET-BT önemli bir role sahip olmuştur. 2014'teki Lugano sınıflandırması ile lenfomalar için evreleme modernize edilmiş ve PET-BT standart evrelemeye dahil edilmiştir [5-7]. Hastalar sınırlı (Evre 1 ve 2) olumsuz risk faktörü olan-olmayan ve ilerlemiş (Evre 3 ve 4) hastalığa göre tedavi edilmektedir. Ann Arbor evreleme sisteminde HL hastaları hastalıkla ilişkili semptomların yokluğuna (A) veya varlığına (B) göre alt gruplara ayrılır. Ekstranodal hastalık için yapılan E tanımı, yalnızca nodal tutulumun olmadığı veya evre 2 hastalığı olan ve nodal olmayan bir bölgeye doğrudan uzandığı hastalarda sınırlı ekstranodal hastalık için söz konusudur. E, ileri evre hastalığı olan hastalarda kullanılmaz [8].

HL standart kemoterapi, radyoterapi (RT) ya da kombine tedavi modalitelerine oldukça duyarlı olup, hastalıksız sağkalım oranında %85 e varan başarı sağlanmıştır. Birçok merkezde, ilk basamak tedavide kullanılan kemoterapi rejimi ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin)'dir. BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) ve artmış yoğunluklu (*escalated*) BEACOPP gibi yoğun rejimlerin kullanımı hastalıksız sağkalımın artmasını sağlamıştır. Bununla birlikte hastaların bir kısmında, tedaviye direnç ya da tekrarlayan hastalık nedeni ile uzun süreli hastalık kontrolü sağlamada yetersiz kalmaktadır [9-13].

Yaşlılarda HL, tüm HL popülasyonunun % 20-25'inde meydana gelir, sağkalım oranı belirgin bir şekilde azalır ve 5 yıllık genel sağkalım , evreye bağlı olarak %40 – %70 arasında değişir [14,15]. Yaşlılardaki HL'nin kötü prognozlu olmasının nedenleri net olmamakla birlikte, hastalığın biyolojisi veya hastaların kendileriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yaşlılık, HL'de bağımsız bir risk faktörüdür. Yaşlı hastalarda HL daha çok ileri evrede teşhis edilir, daha agresif bir klinik seyir gösterir ve tedavinin sonucu komorbiditelerle kötüleşir [16]. Zayıf bir sitostatik tedavi

toleransı, tedaviye bağı mortaliteyi artırır ve hastalara verilebilecek tedavi yoğunluğunu sınırlar [17].

Çalışmanın amacı; merkezimizde takip ve tedavi edilen 50 yaş ve üzeri KHL hastalarının; demografik, histopatolojik, klinik, laboratuvar özellikleri, prognostik faktörleri, performans durumları, tedavi yanıt ile toksisiteleri, sağkalım ve sağkalıma etki eden faktörlerin geriye dönük olarak incelenmesi; yaş grupları arasında karşılaştırma yapılması ve yaşlı hasta grubu için optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesidir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hodgkin Lenfoma

HL hikayesi 1832'de Thomas Hodgkin'in "*On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen*" başlıklı makalesinin yayınlamasıyla başlamıştır. "Hodgkin Hastalığı" adı ilk kez 1865 yılında Sir Samuel Wilks tarafından kullanılmıştır. Carl Sternberg ve Dorothy Reed, HL'ye özgü büyük atipik hücreleri tanımlamış; bu ayırt edici hücreler böylece RS hücreleri olarak bilinir hale gelmiştir. Yirminci yüzyılın ortalarından önce; tüberkülozla ilişkili, reaktif, bulaşıcı bir süreç olduğu düşünülmekteydi. Takip eden yıllarda, HL'nin tedavi yöntemleri de çarpıcı bir şekilde gelişti, böylece yirminci yüzyılın ilk yarısında % 5 uzun vadeli sağkalım şansı olan bu hastalık, şimdi yaklaşık %85 ile çok daha olumlu bir prognoza sahip hale geldi [18].

2.1.1.Epidemiyoloji

HL, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki insidansı 100.000 kişide 2,6 vaka olan nadir bir malignitedir. Hastalık, ABD'de görülen lenfomaların %11'ini, kanserlerin %0,5'ini oluşturmaktadır [19,20]. HL bimodal dağılıma sahiptir. İlk piki ergenlik çağında veya 20'li yaşların başlarında, ikinci piki 55 yaşın üzerindeki hastalarda görülür [2]. Gelişmekte olan ülkelerde hastalık ağırlıklı olarak çocukluk döneminde ortaya çıkmakta ve sıklığı yaşla birlikte azalmaktadır [19]. HL alt tiplerine bakıldığında; nodüler sklerozan HL daha çok genç erişkinlerde görülürken; mikst sellüler HL yaşlı yetişkinleri etkileme eğilimindedir [20].

KHL alt tiplerinin insidansı şu şekildedir: nodüler sklerozan KHL %70, mikst sellüler KHL %25, lenfositten zengin KHL %5 ve lenfositten fakir KHL %1. NLPHL genel olarak HL'nin yaklaşık % 5'ini temsil eder [20]. Genç kadınlarda erkek hastalara göre biraz daha sık görülen nodüler sklerozan alt tip dışında, erkekler tüm alt tiplerde HL'den kadınlardan biraz daha fazla etkilenir [21].

ABD’de bir yılda HL’ye bağılı ölümler, tüm kanserlerden ölenlerin %0,2’sini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda HL tanılı hastaların 2015-2019 yılları arasında 5 yıllık hayatta kalma oranı % 86,6 olarak tespit edilmiştir [22].

Ülkemizde lenfoma insidansı, bu konuda kapsamlı çalışmalar bulunmadığından net olarak bilinmemesi ile birlikte, 2006 yılında yayımlanan Türkiye’de Kanser İnsidansı isimli çalışmada; HL görülme sıklığı 3,2/100.000 olarak belirtilmiş, tüm lenfoma hastalarının %23’ünü HL’nin oluşturduğu ve bunların %62’sinin erkek, %38’inin kadın olduğu bildirilmiştir [23].

2.1.2.Etiyoloji

HL’nin kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonunda, otoimmün hastalıklarda, immünsüpresyonda ve ailesel yatkınlığı olanlarda artmış HL riski vardır [20].

EBV pozitif hastalıkta olası etiyoloji olarak immün sürveyans kaybı öne sürülmüştür [20]. Bir çalışma, EBV enfeksiyonu serolojik kanıtı olan kişilerin, EBV enfeksiyonu olmayan kişilere göre HL geliştirme riskinin 2,5 ila 4 katı olduğunu ve HL’nin enfeksiyöz mononükleozdan 2.9 yıl sonra ortaya çıkma eğiliminde olduğunu ileri sürmüştür [24]. EBV pozitifliği, çeşitli histolojik HL kategorileri arasında değişiklik göstermektedir. Nodüler sklerozan KHL’nin yaklaşık %10-25’inde, lenfosit zengin KHL’nin %40’ında, mikst sellüler KHL’nin %70’inde ve lenfositten fakir KHL’nin %100’ünde görülür. EBV nadiren NLPHL’de bulunmaktadır [25].

Solid bir organ veya hematopoietik kök hücre transplantasyonuna sekonder immünsüpresyon, immünsüpresif ilaçlarla tedavi ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tümünde HL geliştirme riski daha yüksektir. HIV hastaları genellikle daha ileri evre hastalık ve nadir tutulumu görülen lenf nodu bölgelerin tutulumu ile başvururlar. Kötü prognoza sahiptirler [20].

Çalışmalar, HL yatkınlığında bir gen-çevre etkileşimi rolünü düşündüren, HL’li hastaların aynı cinsiyetten kardeşlerinde gelişen HL’de 10 kat artış olduğunu saptamıştır [20]. Yapılan başka bir çalışmada ise monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre 100 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir [26]. Genetik risk faktörlerinin etkisinde insan lökosit antijen (HLA) kompleksinin katkısı vurgulanmaktadır. HL,

herhangi bir HLA ilişkisinin tanımlandığı ilk hastalıktır. HLA molekülleri T hücrelerine patojen ve tümörden türetilmiş peptitler sunmakta ve böylece adaptif bağışıklık tepkisini başlatmaktadır. Yapılan araştırmalarda HLA-B5, B8, B18 ve A1 alt tiplerindeki artış ile HL gelişebileceği gösterilmiştir [27]. Yapılan bir çalışmada, HL riskinin sigara içenler arasında iki katına çıktığı, yakın zamanda sigarayı bırakmış olan veya eski sigara içiciler arasında da riskin arttığı görülmüştür [28].

2.1.3.Histopatolojik Sınıflandırma

HL, morfoloji ve immünohistokimyaya göre KHL ve NLPHL olarak alt gruplara ayrılır. Vakaların %90'ından fazlası, agresif bir neoplazm gibi davranan KHL'ye sahipken, NLPHL çoğu durumda sessiz bir biyolojiye sahiptir. KHL; morfoloji, RS hücrelerinin çokluğu ve arka plan infiltrasyonuna dayalı olarak dört histolojik alt tipe bölünmüştür. KHL'nin tüm alt tiplerindeki RS hücresi, CD15 +, CD30 + ve CD45 - için karakteristik bir immünofenotipik model sergiler [5] (Tablo 1).

Tablo 1. Hodgkin lenfoma DSÖ sınıflaması.

2016 DSÖ SINIFLAMASI – HODGKİN LENFOMA
Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
Klasik Hodgkin lenfoma
➤ Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma
➤ Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma
➤ Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma
➤ Lenfosit fakir klasik Hodgkin lenfoma

2.1.3.1.Klasik Hodgkin Lenfoma

KHL tanısı, inflamatuvar bir ortamda RS hücreleri olarak adlandırılan karakteristik çok çekirdekli dev hücrelerin tanımlanmasına dayanmaktadır. Hücreler nükleer alanın %50'sinden fazlasını kapsayan büyük bir sitoplazma ve kenarı asidofilik veya amfifilik nükleol içeren en az iki çekirdek göstermektedir. Ayrıca RS hücrelerine benzeyen sitolojik özellikleri olan değişken sayıda mononükleer element - Hodgkin hücreleri içermektedir [29].

EBV sekansları, KHL vakalarının %20 ila %90'ında bulunur. EBV pozitifliği insidansı; başvuru yaşına, histolojik alt tipe, coğrafi dağılım veya altta yatan immün

yetmezlik gibi epidemiyolojik faktörlere göre değişir. EBV-pozitif KHL en sık çok gençlerde veya çok yaşlılarda görülür [30].

2.1.3.1.1.Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma

Nodüler sklerozan HL, KHL vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturan en yaygın ve genel olarak daha iyi prognoza sahip alt tipidir. Bant oluşturan sklerozun inflamatuvar bir arka planında neoplastik laküner tip RS hücreleri ile karakterizedir. Mediastinal lenfadenopati vakaların %80'inde görülür ve hastaların yaklaşık yarısında büyük lenf nodları (> 10 cm çapında) mevcuttur [5].

2.1.3.1.2.Lenfositten Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma

Lenfositten zengin HL, KHL'li hastaların yaklaşık %5'ini oluşturur. Küçük lenfositlerin nodüler veya dağınık hücresele arka planı içinde ve nötrofiller veya eozinofiller olmadan dağılmış RS hücrelerine sahiptir. Hastalar, mediastinal tutulum olmadan periferik lenfadenopatiye sahip olma eğilimindedir ve genellikle erken evre hastalıkla gelir. Nadir tedavi başarısızlıkları olan bu alt tipin, modern kombinasyon kemoterapi rejimleri kullanılarak elde edilen tedavi sonuçları mükemmeldir [31, 32].

2.1.3.1.3.Mikst Sellüler Klasik Hodgkin Lenfoma

Mikst sellüler HL, KHL'li hastaların %20-25'ini oluşturur, ancak HIV enfeksiyonu olan hastalarda ve gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır. RS hücreleri, sklerozan fibroz olmaksızın yaygın bir karışık inflamatuvar arka planda dağılmıştır. EBV kodlu latent membran proteini 1 (LMP1) ve EBV küçük nükleer RNA transkriptleri (EBER) vakaların yaklaşık %75'inde eksprese edilir [33].

2.1.3.1.4.Lenfositten Fakir Klasik Hodgkin Lenfoma

Lenfositten fakir HL, gelişmiş dünyada vakaların <%1'ini oluşturan en nadir KHL alt tipidir. Tümör örnekleri, RS hücreleri tarafından önemli bir reaktif inflamatuvar infiltrasyon olmaksızın yaygın şekilde infiltre edilir. Sıklıkla HIV enfeksiyonu ile ilişkili olarak görülür ve diğer KHL alt tiplerine göre daha agresif bir hastalık seyrine sahiptir [34].

2.1.4.Klinik Özellikler

Aylar boyunca genişleyen ağrısız lenfadenopati yaygın görülme şeklidir. Hastaların %60'ında görülen, en yaygın tutulan üç bölge; mediastinal, sol servikal ve sağ servikal bölgedir. Diğer bölgeler, azalan görülme sırasına göre dalak, aksiller, abdominal, hiler veya inguino-femoral içerir. Mediastinal kitleler, tanı konulmadan önce oldukça büyüyebilir; kitlesel (*Bulky*) hastalık olarak adlandırılan bu durum, tümör kitlesinin 10 cm'yi aşan enine çapıyla tanımlanır ve erken evre hastalarda daha kötü prognoza neden olur [5].

B semptomları; ateş, gece terlemeleri veya açıklanamayan kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'undan fazlası) olarak tanımlanır. Prognostik olması sebebiyle evreleme sistemine dahil edilir. B semptomları, hastaların yaklaşık %30'unda belirgindir ve genellikle evre 3-4 hastalıkta, mikst sellüler ve lenfositten fakir HL alt tiplerinde ve *bulky* hastalıkta daha yaygındır. Alkol tüketimiyle (paraneoplastik semptom) lenf düğümlerinde ağrı oluşabilir. Kronik kaşıntı, karşılaşılabilecek başka bir hastalık semptomudur ve hastalığın varlığıyla alakalı erken ipucu olabilir. Mediastinal lenfadenomegali varsa, kitle etkisi göğüs ağrısı ve nefes darlığına neden olabilir. Az hastada görülen ektranodal tutulum varsa, tutulumla ilgili klinik bulgular ortaya çıkabilir.

HL'nin her alt tipinin farklı klinik özellikleri de vardır. Nodüler sklerozan HL alt tipi genç yetişkinleri etkiler ve erken hastalık evresi ile kendini gösterirken, mikst sellüler HL hem çocuklarda hem de yaşlı hastalarda yaygındır ve genellikle ileri hastalık evresi ile kendini gösterir. Lenfositten fakir HL, yaygın ektranodal hastalıkla kendini gösterir, yaşlı hastaları etkiler ve AIDS enfeksiyonu ile ilişkilidir. Lenfositten zengin HL, NLPHL'ye benzer lokalize ağrısız periferik lenfadenopati ile kendini gösterir. NLPHL, KHL'den farklı bir klinikopatolojik antitedir. Erkeklerde sıklıkla mediasteni koruyan boyunda lokalize ağrısız periferik lenfadenopati ile kendini gösterir. NLPHL, geç nüks eğilimi olan bir seyir gösterir [35-37].

2.1.5.Tanı ve Evreleme

Öncelikle hastanın ayrıntılı bir hikayesi alınmalıdır. Açıklanamayan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi B semptomları, lenfadenopatinin süresi, büyüklüğü,

büyüklüğündeki zamanla değişim, kaşıntı, alkolle ağrı varlığı sorgulanmalıdır. EBV, Hepatit, HIV enfeksiyonu, malignite öyküsü, önceden radyoterapi-kemoterapi alıp almadığı ve diğer immünsüpresif durumlar hakkında bilgi alınmalıdır. Lenfoproliferatif, miyeloproliferatif hastalıklar veya diğer maligniteler açısından aile öyküsünün varlığı da oldukça önemli olup sorgulanması gereken diğer durumlardır.

Eksiksiz bir anamnez sonrasında vücuttaki tüm lenf bezleri, dalak, karaciğer ve vücudun etkilenmiş olan diğer bölgelerini de kapsayan bir fizik muayene yapılmalıdır. Lenf nodunun büyüklüğü, kıvamı, bulunduğu bölge ve sayısı değerlendirilmelidir. Özellikle boyunda lenfadenopatisi olan hastalarda Waldeyer halkası tonsiller, dil tabanı ve nazofarenks detaylı bir şekilde incelenmelidir.

Hikaye ve fizik muayenenin ardından; laboratuvar testleri, lenf nodu biyopsisi, kemik iliği biyopsisi, immünfenotipik çalışmalar, görüntüleme yöntemleri gibi tanı, evreleme ve prognozu belirlemede yardımcı olacak birçok tetkikin yapılması gerekmektedir [38] (Tablo 2).

Tablo 2. Hodgkin lenfoma tanı ve evrelemesine yaklaşım.

HODGKİN LENFOMA TANI VE EVRELEMESİNE YAKLAŞIM	
• Eksizyonel Biyopsi (önerilen) • Tru-cut Biyopsi (yeterliyse) • İmmünohistokimyasal Değerlendirme	
Gerekli Tetkikler	Seçilmiş Vakalarda Uygun Tetkikler
➤ Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ➤ Hemogram, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), CRP, LDH, karaciğer fonksiyon testleri ➤ Kadınlarda gebelik testi ➤ PET-BT ➤ Psikososyal, doğurganlık, sigarayı bırakma gibi konularda danışmanlık	➤ Doğurganlığın korunması ➤ DLCO içeren solunum fonksiyon testleri (ABVD veya BEACOPP verilecekse) ➤ Pnömonokok, meningokok, influenza aşılı (splenik RT planlanıyorsa) ➤ HIV, HBV, HCV testleri ➤ Tanısal BT ➤ Göğüs x-ray (Büyük mediastinal kitle varsa) ➤ Kemik iliği biyopsisi (Sitopeni ve PET negatifse) ➤ EKG ve EKO (Antrasiklin bazlı kemoterapi planlanıyorsa) ➤ MR veya PET-MR (kontrendike değilse kontrastlı)

Lenfoma tanısı, deneyimli bir lenfoma patoloğu tarafından gözden geçirilen morfoloji, immünohistokimya ve akış sitometriye ve uygun olduğu durumlarda

yapılan moleküler çalışmalara bağlıdır. İnce iğne aspiratı, tanı için sıklıkla yetersizdir. Yeterli doku sağlamak için insizyonel veya eksizyonel biyopsi tercih edilir [8].

Cotswolds modifikasyonlu Ann Arbor evreleme sistemi 1989'dan beri kullanılmakta olan, ancak ilk evreleme için karaciğer biyopsisi, laparotomi ve kemik iliği biyopsisi gibi biraz eskimiş prosedürler içeren evreleme sistemidir [5]. FDG-PET ve BT HL'de çok yüksek hassasiyete ve özgüllüğe sahiptir ve Fransa, Deauville'deki uluslararası bir çalıştay, HL'de PET yorumlaması için basit, tekrarlanabilir kriterler üzerinde bir fikir birliğine varılmasını sağlamıştır. Ortaya çıkan 5 puanlık "Deauville ölçeği", ilk evreleme, ara PET bulgularına bağlı olarak ileri tedavinin planlanmasına ve tedavinin sonunda PET-BT'nin rolünü artırmayı sağlamıştır [39]. Deauville ölçeği'nde FDG tutulumunun yoğunluğu, mediasten ve karaciğer olmak üzere iki referans ile beş nokta ölçeğine göre derecelendirilmiştir (Tablo 3). SUV'u etkileyen faktörlere bağlı olmayan nispeten stabil bir metabolik aktiviteye sahip referans organlarının kullanılması, okuyucular arası ve cihaz içi tutarsızlıkları azaltarak sonuçların iyi bir şekilde tekrarlanabilirliğini sağlamaktadır [40].

Tablo 3. Deauville skorumlama sistemi.

DEAUVILLE SKORLAMA SİSTEMİ	
1	Tutulum yok
2	Tutulum $\leq$ mediasten
3	Mediasten < tutulum $\leq$ karaciğer
4	Karaciğer < tutulum (orta derecede artmış)
5	Karaciğer < tutulum (belirgin olarak artmış) ve/veya yeni gelişen lezyonlar mevcut

Tablo 4'te sunulan Cotswolds modifikasyonlu Ann Arbor evreleme sistemi, 2014'teki Lugano sınıflandırması ile lenfomalar için evreleme modernize edildi. FDG PET-BT resmi olarak standart evrelemeye dahil edildi. Lugano sınıflandırması, hastalık kapsamının anatomik dağılımı için kullanılır ve tedavi hastaların sınırlı (Evre I ve II, *bulky* olmayan) veya ilerlemiş (Evre III veya IV ile *bulky* olan Evre II) hastalığa sahip olanlar olarak ayırır [8,41].

FDG PET-BT'nin HL'de kemik iliği biyopsisinin kullanımının yerine kullanımı mevcuttur. Büyük bir geriye dönük çalışmada, PET-BT'de kemik iliği tutulumu olan hiçbir hasta sınırlı evre hastalığı olarak değerlendirilmemiş olup, ileri evre hastalığı olanlarda kemik iliği tutulumu ile evre III'ten IV'e yükselmesi tedavi protokolünde değişikliğe yol açmamıştır [42].

Tüm vakalar; açıklanamayan ateş, gece terlemesi, son 6 ayda vücut ağırlığının %10'u aşan kilo kaybını içeren sistemik semptomları bulundurup (B) bulundurmamasına (A) göre alt sınıflara ayrılır [8].

BT ya da PET-BT ile belirlenen, çapı 10 cm'yi bulan veya herhangi bir torasik vertebra seviyesinde transtorasik çapın 1/3'ünü aşan nodal kitle *bulky* hastalık olarak tanımlanmıştır. *Bulky* hastalık için X isimlendirmesi önceleri daha çok kullanılırken, günümüzde bunun yerine en büyük çapın kaydedilmesi önerilmektedir[8].

Ekstranodal hastalık için E isimlendirmesi; ileri evre hastalıkla ilgili bir isimlendirme değildir; sadece, nodal tutulum yokluğunda sınırlı ekstranodal tutulum ve evre II hastalıkta ekstranodal alana direkt uzanımda kullanılır [8].

Tablo 4. Ann-Arbor evreleme sistemi ve Cotswolds modifikasyonu.

ANN-ARBOR EVRELEME SİSTEMİ VE COTSWOLDS MODİFİKASYONU	
I	Tek bir lenf nodu bölgesi veya tek bir ekstranodal organ tutulumu (IE)
II	Diaframın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu, Evre II'ye ek olarak diaframın aynı tarafında bir ekstranodal organda lokal tutulum (IIE)
III	Diaframın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinde tutulum ve buna eşlik edebilen ekstranodal organda lokal tutulum (IIIE), dalak (IIIS) ya da her ikisinin tutulumu (IIISE)
IV	Eşlik eden lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın, bir veya daha fazla ekstranodal organın diffüz veya yaygın tutulumu
A	Sistemik belirti yok
B	$\geq 38^{\circ}$ ateş, gece terlemesi, diyet ile açıklanamayan son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı
S	Dalak tutulumu
E	Ekstranodal lokalize tutulum
X	Bulky hastalık (mediastinal kitle torasik çapın üçte birinden daha büyük veya çapı >10cm olan herhangi bir nodal kitle)

2.1.6.Prognoz

HL'nin seyri konusunda ön yorum yapabilmeye ve bu sayede tedaviyi bireyselleştirmeye imkan sağladığı için prognostik faktörlerin önemi büyüktür. Kür elde ederken aynı zamanda hastaları uzun dönem komplikasyonlardan korumak hedeflenmelidir. Hastalık için en uygun tedavi yoğunluğunun ve süresinin belirlenmesi gereksiz verilecek tedavi ile oluşacak komplikasyon riskinin azaltılmasını ve hangi hastaların nüks açısından yüksek riskli olduğunun belirlenmesi yetersiz tedavinin önlenmesi açısından çok önemlidir. Hem klinik hem de biyolojik faktörler HL prognozunda yer almaktadır ve risk gruplarını ayırt etmek için prognostik skorlarda kullanılmaktadır ve prognostik faktörler, hastaların erken ya da ileri evre olma durumuna göre tanımlanmıştır [2].

Erken evre hastalığı olanlarda (Evre I – II), hayatta kalma oranının birçok çalışmada %90'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir. Erken evre hastalık, risk faktörlerinin varlığına veya yokluğuna göre bazı gruplar tarafından *favorable* ve *unfavorable* olarak sınıflandırılır. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *German Hodgkin Study Group (GHSG)* ve *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* risk faktörlerini kendi içinde değerlendirerek hastalığın sınıflandırılmasında en sık kullanılan ölçütlerdir. *Favorable* ve *unfavorable* ayrımı için; yaş, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), B semptomları, tutulan lenf nodu bölge sayısı, ektranodal lezyon, *bulky* hastalık ile MMR (Mass-Mediyasten oranı, maksimum kitle genişliği/maksimum intratorasik çap) ve MTR (Mediyasten-torasik oranı, T5-6'da maksimum mediastinal kitle/intratorasik çap genişliği) gibi risk faktörleri kullanılır. Bu risk faktörlerinden herhangi birinin bulunması erken evre hastalığı *unfavorable* sınıfına sokar [2,38] (Tablo 5).

İleri evre hastalığı olanlarda (Evre III – IV), prognostik öneme sahip ve klinik yönetimin belirlenmesine yardımcı olan Uluslararası Prognostik Skor (IPS) kullanılmaktadır. Hasenclever ve Diehl 1998 yılında ileri evre KHL'li (Evre III – IV) 5000'den fazla hastayı değerlendirerek, her biri sağkalım oranlarını yılda %7 ila %8 oranında azaltan 7 kötü prognostik faktör tanımlamıştır (Tablo 6). Serum albümin düzeyi, hemoglobin düzeyi, erkek cinsiyet, 45 yaş üstü olmak, beyaz küre sayısı,

lenfopeni ve evre IV hastalık bağımsız risk faktörleri olarak ortaya konmuştur. Risk faktörü sayısı artıkcça, hastaliksız sağkalım süresi kısalmaktadır [38,43].

Tablo 5. Erken evre HL için farklı grupların prognoz faktörleri.

RİSK FAKTÖRÜ	GHSG	NCCN	EORTC
Yaş			≥ 50
ESH ve B Semptomu	>50 mm/s ve asemptomatik ya da >30 mm/s ve B semptomu var	≥50 mm/s veya B semptomu varlığı	>50 mm/s ve asemptomatik ya da >30 mm/s ve B semptomu var
Nodal alan sayısı	≥ 3	≥ 4	≥ 4
Mediyastinal kitle	MMR> 0,33	MMR> 0,33	MTR> 0,35
Bulky hastalık		> 10 cm	
Ekstanodal Lezyon	Varlığı		

Tablo 6. IPS (*International Prognostic Score* – Uluslararası Prognostik skor).

ULUSLARARASI PROGNOSTİK SKOR (IPS)
➤ >45 yaş
➤ Serum albümin <4 g/dL
➤ Hemoglobin <10,5 g/dL
➤ Erkek cinsiyet
➤ Evre IV hastalık
➤ Lökositoz (lökosit ≥15000/mm ³)
➤ Lenfopeni (lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm ³)
Her bir özelliğın bulunması 1 puan olup, toplam skor 0-7 arası olacaktır

2.1.7.Tedavi

HL'li hastalar için optimal tedavinin belirlenmesinde önemli rol oynayan faktörler, hastalığın histolojik özelliklerini (NLPHL ile karşılaştırıldığında KHL), hastalığın evresini (özellikle hastanın erken veya ileri evre hastalık), kötü prognozu

düşündüren klinik faktörlerin varlığı, sistemik semptomların varlığı ve *bulky* hastalığın varlığını içerir [2].

PET-BT, hastalığın evrelemesini doğrulayıp başlangıç tedavisinin tanımlanmasında önemli bir rol oynarken, aynı zamanda tedavi verilirken yapılan ara PET taraması (tipik olarak 2 tedavi küründen sonra yapılır) ile tedavi yanıtı hakkında fikir sahibi olunur. Tedavinin sonundaki pozitif bir PET taraması, tutulu alan radyoterapisinin (IFRT) PET pozitif hastalık bölgelerine eklenmesiyle sonuçlanabilir. Tedavi sırasında herhangi bir noktada giderek artan pozitif bir PET sonucu, progresif hastalığı veya kemoterapiye dirençli hastalığı akla getirebilir ve bu durumu doğrulamak için PET pozitif bölgelerin biyopsi tekrarı önerilir [44,45].

KHL'de tedavinin amacı; en düşük komplikasyon riski ile en yüksek kür oranı sağlamak olmalıdır. En sık kullanılan kemoterapi rejimleri; ABVD ve son yıllarda BEACOPP olup tek başına veya IFRT ile kombine uygulanmaktadır. Güncel tedavi yaklaşımları ile KHL'de kür oranı %80'lerin üzerindedir. KHL tedavi yaklaşımlarını; erken evre *favorable*, erken evre *unfavorable* ve ileri evre olmak üzere üç risk grubu için ve nüks/dirençli hastalığa yönelik tedavi başlıkları altında incelenmesi doğru olacaktır [6].

2.1.7.1. Erken Evre *Favorable* HL'de Tedavi

Erken evre *favorable* HL için tedavi stratejileri son birkaç on yılda önemli ölçüde değişmiştir. Önceden, bitişik birkaç lenf nodu alanını kapsayacak şekilde genişletilmiş alan radyoterapi (RT) standart tedavi olarak kabul ediliyorken, önemli uzun vadeli komplikasyonları olan yüksek nüks oranlarının olması sebebiyle günümüzde kullanılmamaktadır [46]. 2 kür ABVD (doksorubisin 25 mg/m² IV, bleomisin 10 mg/m² IV, vinblastin 6 mg/m² IV, dakarbazin 375 mg/m² IV) ve ardından 20 gray (Gy) IFRT, şu anda erken evre *favorable* HL için standart tedavidir [47]. Klinik ve hasta bazlı RT verilmesi düşünülmeyen olgularda ise alternatif tedavi olarak 4 kür ABVD tedavisi standart kabul edilmektedir [48].

2.1.7.2. Erken Evre *Unfavorable* HL'de Tedavi

Erken evre *unfavorable* HL hastalarının RT ile kombine kemoterapiyle tedavi edilmesi gerektiği genel olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, optimal

kemoterapi kür sayısı ve optimal kemoterapi rejimi ve radyasyon dozunun yanı sıra alan boyutları da devam eden çalışmaların ve tartışmaların konusudur. Bu hastalarda, IFRT ile dört kür kombinasyon kemoterapisinin kullanılması genel olarak tercih edilen tedavi olarak kabul edilmektedir [49]. 4 kür ABVD ile 4 kür BEACOPP (bleomisin 10 mg/m² IV, etoposid 100 mg/m² IV, doksorubisin 25 mg/m² IV, siklofosfamid 650 mg/m² IV, vinkristin 1,4 mg/m² IV, prokarbazin 100 mg/m² oral, prednizolon 80 mg/m² oral) ve 20-30 Gy dozunda IFRT alan hastaların karşılaştırıldığı klinik çalışmada; 4 kür ABVD ve ardından 30 Gy IFRT alan hastalar ile 4 kür BEACOPP ve 20-30 Gy IFRT alan hastalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir. Erken evre *unfavorable* risk grubu için standart tedavi olarak 4 kür ABVD ve ardından 30 Gy IFRT önerilmektedir [50]. RT verilmesi düşünülmeyen olgularda ise alternatif tedavi 6 kür ABVD'dir [6]. 2 kür ABVD sonrası PET-BT çekilmesi ve Deauville skoru 1-3 olan olgularda ABVD rejimine devam edilmesi, Deauville skoru 4-5 olan olgularda ise ABVD yerine BEACOPP tedavi rejimine geçilmesi de önerilmektedir [51].

2.1.7.3. İleri Evre HL'de Tedavi

İleri evre HL hastalarındaki zorluk, uzun vadeli yan etki olasılığını azaltırken kalıcı remisyonlu hastaların sayısını artırmaktır. Önceleri MOPP (nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon) rejimi kullanılırken, ABVD kemoterapi rejimi daha sonra geliştirildi ve potansiyel olarak daha az toksisite ile önemli klinik aktivite gösterdi. Son 20 yılda yapılan birkaç büyük randomize çalışma ile MOPP kemoterapisi ile ABVD karşılaştırıldı. ABVD rejiminin; remisyon, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından üstün olduğu ve MOPP kemoterapisi alan hastaların tam yanıt ve progresyonsuz sağkalım oranlarının daha kötü olduğu bulunmuştur. ABVD kolu daha az toksisite ile üstünlük göstermiştir. Çalışmaların sonuçları, ABVD kemoterapisinin, etkinliği, göreceli uygulama kolaylığı ve kabul edilebilir yan etki profiline dayalı olarak ileri HL'li hastalar için tercih edilen tedavi olarak kabul edilmesine yol açmıştır [49].

Standart ve doz artırılmış BEACOPP, COPP (siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon), ABVD 'yi karşılaştıran büyük randomize klinik çalışmalarda; artırılmış dozda BEACOPP ile tedavi edilen hastalar için daha iyi progresyonsuz

sağkalım sonuçları olsa da, akut miyeloid lösemi veya miyelodisplastik sendrom başta olmak üzere toksisitelerin daha sık görüldüğü gösterilmiştir [52].

RATHL çalışmasında, tedavinin yoğunlaştırılmasından veya doz azalmasından fayda görebilecek hastaları belirlemek için PET taramalarını kullanılmıştır. İleri evre HL'li 1214 hasta 2 kür ABVD kemoterapisi ve ardından bir ara PET taraması almıştır. Negatif taraması olan hastalar (5 puanlık ölçekte 1-3) 4 kür daha ABVD veya AVD'ye (doksorubisin, vinblastin, dakarbazin) (bleomisin olmadan) randomize edilmiş, pozitif PET taraması (4-5) olan hastalar, 4 kür BEACOPP veya 3 kür artırılmış dozda BEACOPP ve ardından tekrar PET taraması yapılmıştır. Bu tarama negatifse, hastalar tedaviyi 2 kür ilave BEACOPP veya 1 kür artırılmış doz BEACOPP ile tamamlamıştır. Sürekli pozitif PET taraması olan hastalar çalışmadan çıkmış ve kurtarma tedavisine alınmıştır. Negatif bir ara PET taraması olan hastalarda, ABVD grubundaki 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı ve genel sağkalım oranı sırasıyla %85,7 ve %97,2 saptanırken, AVD grubunda karşılık gelen oranlar %84,4 ve %97,6 saptanmıştır. Özellikle, solunumla ilgili yan etkilerin ABVD grubunda AVD grubuna göre daha şiddetli olduğu görülmüştür. Çalışmanın bu kolundan elde edilen sonuç, negatif bir ara PET taramasından sonra ABVD rejiminden bleomisinin çıkarılmasının, devam eden ABVD ile görülenden daha düşük bir pulmoner toksisite insidansı ile sonuçlandığı, ancak etkinliğin anlamlı derecede düşük olmadığıdır. Pozitif bir ara PET taraması olan 174 hastada, tedavinin BEACOPP'a yoğunlaştırılması, tedavinin sonunda PET taramasında negatif bulgulara sahip hastaların oranının %74,4 olması ile sonuçlanmıştır. Bu grupta, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %67,5 ve genel sağkalım oranı % 87,8 saptanmış olup, bu da bir yoğunlaştırma yaklaşımının sonuçları iyileştirebileceğini ve ilerlemiş HL'de yanıtı göre uyarlanmış tedaviyi destekleyebileceğini düşündürmektedir [53]. Ancak; tedavi ile ilişkili akut toksik etkiler göz önüne alındığında, BEACOPP uygun takip ve gerekli bakım desteği verilebilecek durumlarda, $IPS \geq 4$ ve < 60 yaş olan seçilmiş olgularda tercih edilmeli ve > 60 yaş hastalarda, tedavi ile ilişkili mortalite oranı yüksek saptandığından uygulanmamalıdır [2].

Daha yeni bir yaklaşım, standart kemoterapi rejimlerine yeni ajanlar eklemek olmuştur. Ön saflarda kemoterapi ile kombinasyon halinde şu anda kullanılan yeni

ajanlar arasında brentuksimab vedotin (BV), rituksimab ve lenalidomid bulunmaktadır. CD 30'u hedefleyen BV, başlangıçta ABVD ile birleştirilmiştir. ABVD ile BV kombinasyonu alan 22 hastanın %95'inde ön basamak tedavinin sonuçlanmasından sonra tam yanıt elde edilirken, AVD ile BV alan 25 hastanın %96'sında tam yanıt elde edilmiştir. Bununla birlikte, BV bleomisin ile kombinasyon halinde uygulandığında önemli pulmoner toksisite görülmüştür. 2 yıllık modifiye progresyonsuz sağkalım, AVD ile BV kombinasyonu alanlarda %82,1, ABVD alanlarda %77,2 saptanmıştır. Tam yanıt oranı, genel yanıt oranı ve olaysız sağkalımı içeren ikincil sonlanım noktaları da AVD ile BV kombinasyonu lehine eğilim göstermiştir. AVD ile BV kombinasyonu kolunda nötropeni, enfeksiyonlar ve periferik nöropati daha sık görülürken, pulmoner toksisite ABVD ile daha sık saptanmıştır. Araştırmacılar, çok yüksek yanıt oranına ve BV'nin, AVD kemoterapisi ile verildiğinde iyi tolere edildiği gerçeğine dayanarak; AVD ile BV kombinasyonun ileri evre HL'li hastalar için yeni bir ön seçenek olduğu sonucuna varmışlardır [49].

İki klinik çalışmada, malign hücrelerin büyümesini ve hayatta kalmasını destekleyebilecek intratümoral B hücrelerini tüketmek için ABVD kemoterapisine rituksimab eklenmiştir. Her iki çalışma da yüksek tam yanıt oranları göstermiş ve her iki çalışmada da olaysız hayatta kalma, bu kombinasyonun ümit verici olduğunu göstermiştir. Ayrıca Rituksimab-ABVD'nin, yüksek IPS skoru olan hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu kombinasyonun etkinliğinin bir randomize deneyde doğrulanması gerekmektedir [54,55].

Lenalidomidin orta doz kemoterapiye eklenmesi, yeni teşhis edilmiş ileri evre HL hastalarının tedavisinde yeni bir yaklaşımdır. GHSG tarafından yürütülen bir faz I/II çalışmasında iyi bir yanıt oranıyla, iyi tolere edilir sonuçlar alınmıştır. Bu da kemoterapi rejimlerine yeni ilaçların eklenmesinin gelecek için önemli bir umut vaat ettiğini göstermektedir [56].

Özetle, 6-8 kür ABVD kemoterapisi, ileri evre HL'si olan hastalar için ABD'de en yaygın kullanılan tedavi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, ilerlemiş hastalığı ve çoklu kötü prognostik faktörleri olan hastalarda doz artırılmış BEACOPP gibi yoğun rejimler düşünülmelidir. Gelecekte, yerleşik kombinasyonlara yeni ajanların eklenmesi HL hastaları için daha iyi sonuçlar sağlayabilir [49]. Tedavi sonu

PET pozitif ise, $\geq 2,5$ cm rezidüel lenfoma için lokalize RT uygulanmasının yararını gösteren çalışmalar da mevcuttur [2].

2.1.7.4. Nüks-Dirençli HL'de Tedavi

HL hastalarının yaklaşık %5-10'u başlangıç tedavisine dirençlidir ve hastaların %10–%30'u ilk tam remisyona ulaştıktan sonra nüks etmektedir [49]. Evre ilerledikçe nüks ve dirençlilik riski de artmaktadır [57].

İndüksiyon tedavisi sırasında veya tedavinin tamamlanmasından sonraki 90 gün içinde ilerleme veya yanıt gelmemesi olarak tanımlanan birincil dirençli hastalığı olan hastalar, genellikle kötü bir klinik seyre sahiptir. Bu hastalar için ikinci basamak kemoterapi, hastaların sadece %5-10'unda uzun süreli hastalıksız sağkalım sağlar. Bu nedenle, bu hastalarda, otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (OKHD-YDK) şu anda tedavi olarak kabul edilmektedir. Bir dizi retrospektif analiz ile OKHD-YDK ile tedavi edilen hastaların sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha iyi uzun vadeli bir sonuca sahip olduğunu ortaya koymuştur [49].

Hastaların %10–%30'u ilk kemoterapi rejimini takiben nüks etmektedir. Geçmişte, ilk tam yanıtın ardından (>1 yıl) geç nüksleri olan HL hastalarda standart uygulama, birinci basamak tedavi olarak aldıkları aynı kemoterapötik rejim ile tedavi edilmesi idi. Geç nüksü olan hastaların %80'inden fazlası, yaklaşık 4 yıllık bir medyan sağkalımla ikinci bir tam yanıt elde ederler. Bunun tersine, 12 ay içinde nüks gösteren hastalar için, başlangıçta kullanılmayan ilaçları içeren farklı kurtarma kemoterapötik rejimleri önerilmektedir. Nükseden hastalığı olan çoğu hasta uygunsa artık OKHD-YDK ile tedavi edilmektedir. Yapılan çalışmalar, OKHD-YDK'nin hastaların %30-65'inde geleneksel kemoterapi ile beklenenden daha iyi bir uzun vadeli hastalıksız sağkalım sağlayabileceğini ileri sürmektedir. Tüm hastalar OKHD-YDK'ye uygun değildir veya bundan yararlanamayabilir. OKHD-YDK ile tedavi edilen yaşlı hastalar, daha genç hastalara kıyasla tedavi ile ilişkili mortalitede artışa ve genellikle daha düşük olaysız sağkalıma sahiptir [49]. Başka tedavi seçeneği olmayan çoklu nükslerde, gemesitabin bazlı kemoterapi rejimleri ve/veya bölgesel RT, kabul edilebilir remisyon oranları ile bir seçenektir [58].

OKHD-YDK öncesi; tümör yükünün azaltılması ve kök hücre mobilizasyonu amacıyla, ESHAP (etoposid, metilprednizolon, sitarabin ve sisplatin), ASHAP (doksorubisin, metilprednizolon, sitarabin ve sisplatin), DHAP (deksametazon, yüksek doz Ara-C, sisplatin), IGEV (ifosfamid, gemsitabin, vinorelbin), ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid), GVD (gemsitabin, vinorelbin ve pegile lipozomal doksorubisin) ve GCD (gemsitabin, karboplatin ve deksametazon) kurtarma tedavilerinden biri uygulanır [58-60]. OKHD-YDK öncesi tam metabolik yanıtın, iyi klinik sonuç ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, uygulanan protokolden bağımsız olarak; negatif PET elde edilmesi, kurtarma tedavisinin hedefidir [61].

Transplantasyon sonrası ilerlemeyi potansiyel olarak önlemek veya geciktirmek için, özellikle olumsuz risk faktörleri olan hastalarda, anti-CD30 antikoru BV'in randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmada yüksek riskli hastalarda nakil sonrası faydası doğrulanmıştır [49].

OKHD-YDK'den sonra hastalığın progresyonu olan hastalar kötü bir sonuca sahiptir. Sitotoksik ilaçlar arasında, yalnızca vinorelbin ve gemsitabin, OKHD-YDK'den sonra nükseden hastalarda ve önceden yoğun şekilde tedavi görmüş HL hastalarında ümit verici aktivite göstermiştir. Ancak yanıtların çoğunun kısa süreli olduğu ve hastalarda tedavi ile ilişkili hematolojik toksisitelerin yaygın olduğu görülmüştür [49].

OKHD-YDK sonrası dirençli olan veya tekrarlayan hastalığı olan hastalarda düşük yoğunluklu allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) uygulanabilir [4]. Düşük yoğunluklu allojenik transplant ile tedavi edilen HL hastaları için, 1 yılda tedaviye ile ilişkili mortalite yaklaşık %20 ve 2 yıllık genel sağkalım %50 saptanmıştır. Bu tedavi özellikle risk-fayda oranının dikkatlice değerlendirilmesinden sonra, genel durumu iyi, genç ve kemosensitif olan hastalarda düşünülmesi önerilmektedir [58]. HL'de AHKHT ile tümör hücre kontaminasyon riski içermeyen kök hücre kaynağı sağlamasıyla, OKHD-YDK'den daha etkili olması beklenirken, graft versus host hastalığı (GvHH) ve interstisyel pnömoni gibi artmış toksisite ile hasta için ilave kazanç sağlamaması nedeniyle tercih edilmemektedir [57].

Son zamanlarda bildirilen klinik deneyler, hücre yüzeyi reseptörü programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) ve bunun ligandları PD-L1 ve PD-L2 arasındaki etkileşimleri bloke etmenin çok yüksek klinik yanıt oranlarına yol açtığını göstermiştir. PD-1 'i bloke eden nivolumab ve pembrolizumab OKHD-YDK ve BV tedavileri sonrası nüks eden hastalarda, yüksek yanıt oranları ve kalıcı remisyon gösterilmiştir HL hastaların tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış (*the US Food and Drug Administration* – Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve *the European Medicines Agency* – Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından) ilaçlardır [62,63].

RT kalıcı remisyon sağlayabilir ve mümkün olduğunda lokalize nüksleri olan hastalarda bir seçenek olarak önerilmektedir. Nüks durumunda genellikle gözden kaçan bir tedavi yöntemidir. Çalışmalar, OKHD-YDK'ye girmeden önce kurtarma tedavisinden sonra kalıntı hastalığı olan nüks halindeki HL'de IFRT ile sağkalım yararı göstermiştir. OKHD-YDK sonrası nükseden hastalıkta RT, nispeten düşük toksisite ve kalıcı yanıtlar göz önüne alındığında, potansiyel bir tedavi olarak düşünülse de ileriye dönük veri eksikliği mevcuttur [62].

2.1.8.Yanıt Değerlendirme ve Takip

Tedavi tamamlandıktan sonra son evreleme mutlaka yapılmalıdır. Fizik muayene, laboratuvar analizleri ve kontrastlı BT ya da mümkünse PET-BT yapılmalıdır [64]. Nonspesifik FDG tutulumunun etkisini ortadan kaldırmak veya en aza indirmek için, PET-BT optimal olarak kemoterapinin tamamlanmasından 4-6 hafta sonra ve RT'den en az 12 hafta sonra çekilmelidir [65].

HL'li hastalar tedaviden sonraki ilk yılda 3 ayda bir, ikinci yıldan dördüncü yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yıllık olarak takip edilmeli ve her kontrolün öykü, fizik muayene ve tam kan sayımı, kan biyokimyası, ESH içermesi önerilmektedir. Radyolojik görüntüleme, tedavi bitiminden sonra remisyonda olan asemptomatik HL'li hastalarda rutin olarak yapılmamalıdır. Nüks şüphesi varsa, bunun doğrulanması veya uygun bir radyolojik görüntüleme ve bunu takiben biyopsi ile onaylanması tavsiye edilmektedir [38,64].

Boyun bölgesine RT uygulanmışsa, tiroid fonksiyonu yılda bir kez değerlendirilmelidir. Ayrıca, özellikle yoğun pelvik RT alan genç hastalarda

testosteron ve östrojen seviyeleri izlenmelidir. Hastalara, özellikle kalp ve akciğerleri etkileyen uzun süreli toksisitenin varlığını gösteren semptomlar sorulmalıdır. HL tedavisinden sonra hematolojik ve solid ikincil malignitelerin gelişimi için sürekli artan risk nedeniyle kanser taraması düzenli olarak yapılmalıdır. 40 yaşından önce göğüs veya aksiller bölge ışınlaması almış kadın hastalarda meme kanseri taramasına özellikle dikkat edilmelidir. Bu hastalar RT'den 8-10 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez mamografi çekirtmelidir. Göğüs RT'si sırasında 30 yaşından küçük yaşta olan bireyler, meme manyetik rezonans (MR) ile görüntülenmelidir [64].

2.2.Yaşlılarda Hodgkin Lenfoma

60 yaş ve üzerindeki HL hastalarının oranı %11 ile %35 arasında değişmektedir. HL oldukça iyileştirilebilir bir hastalık olmasına rağmen, yaşlı hasta grubunda genç hasta grubuna göre daha olumsuz sonuca sahip olma eğilimindedir. İleri yaş, HL'li hastalar için kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır, ancak tek başına kronolojik yaş, kanser tedavisi kararına rehberlik etmek için her zaman önde gelen kriter olarak kabul edilmemektedir. Ayrıca, "yaşlı" tanımı, klinik deneyler ve araştırma grupları arasında değişiklik gösterir ve yaş her zaman tedavi algoritmalarında bir sınıflandırma faktörü olarak kullanılmaz. Yaşlı HL'deki kötü gidiş multifaktöriyeldir. Komorbiditelerin varlığının yanı sıra, yaşlanma genellikle ilaç emilimi, dağılımı, aktivasyonu, metabolizması ve klirensindeki değişikliklerle ilişkilidir ve potansiyel olarak sitotoksik ajanların farmakodinamiğini değiştirir. Yaşlı hasta grubunda geleneksel tedavinin toleransının azalır ve tedaviye bağlı daha fazla ölümle birlikte daha fazla tedavi toksisitesi görülmektedir. Bildirilen verilere göre HL'li yaşlı hastaların 5 yıllık sağkalımı % 57,5'tir [16,66].

İlerlemiş hastalık evresinde tanı alma, hastalığın agresif seyri, EBV ilişkili hastalık, B semptomları, düşük performans durumu, genç hastalara kıyasla yaşlı hastalarda daha yaygındır [16,67]. Bunlar da kötü prognozun diğer nedenleridir. Gençlerle kıyaslandığından *bulky* mediastinal hastalık yaşlı HL hastalarında daha nadir görülürken, diyafram altı hastalığı daha sık görülmektedir [67].

GHSG'nin, yaşlı hastaların geriye dönük incelemesinde mikst sellüler HL histolojisinin yaşlı hastalarda (%35) gençlere (%19) kıyasla daha belirgin olduğu

görülmüştür ($p<0,001$). Tersine, nodüler sklerozan HL yaşlı hastalarda (% 41) gençlere (% 66) göre daha az görülmüştür ($p<0,001$), ancak bu alt tip her iki grupta da en yaygın histoloji olduğu bildirilmiştir [68].

Jarrett ve arkadaşları HL tanısında RS hücrelerinde klonal EBV pozitifliği konusuna dikkat çekmişlerdir. Çalışmalarında; EBV ile ilişkili hastalık, 50 yaş ve üzerindeki hastalar, 15-34 yaşları ve 35-49 yaşları arasındaki hastalarla kıyaslandığında; en çok 50 yaş ve üzerindeki hastalarda görülmüştür. EBV pozitifliği 50 yaşın üzerindeki hastalarda klinik sonuç için kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir [69].

EBV ile ilişkili hastalık Stark ve arkadaşları tarafından da bir negatif prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. EBV pozitifliği ileri evre hastalıkla ilişkilendirilip, yaşlı hastaların EBV'ye karşı yeterli immün yanıt göstermedikleri ve dolayısıyla daha ileri evre hastalık ile ortaya çıktıklarını öne sürmüşlerdir [70].

Birinci basamak tedavinin optimal yönetimi hala belirsizdir. Yaşlı hastaların %5'i herhangi bir tedaviye başlamadan önce ölür [15]. ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans skalası (PS), yaşlı hastalarda sıklıkla zayıftır. Daha yüksek ECOG PS, potansiyel olarak iyileştirici tedavinin uygulanmasını ve toleransını zorlaştırır, tedaviye bağlı mortaliteyi artırır ve tedavi başarısızlığına yol açar. Ancak daha genç hastaların durumunun değerlendirilmesine yardımcı olan ECOG PS'nin kullanımı genellikle yaşlı hasta popülasyonunun değerlendirilmesinde uygun görülmemektedir [16]. Kümülatif Hastalık Derecelendirme Skoru (CIRS) kullanılarak ilk komorbiditelerin belirlenmesi, yaşlı hastaların durumunu değerlendirmek için daha uygun bir yöntem gibi görünmektedir [71]. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (CGA), günlük yaşam aktivitelerini, günlük yaşamın araçsal aktivitelerini, duygudurum, biliş, beslenme ve komorbiditelerin değerlendirilmesini içerir ve lenfomalı yaşlı hastaların ilk değerlendirmesi için uygun bir araç gibi görünmektedir [72]. Komorbiditeyi değerlendirmek için mevcut nesnel araçların bir diğeri *Adult Comorbidity Evaluation-27* (ACE-27) olarak adlandırılan *National Institute of Ageing/National Cancer Institute* (Ulusal Yaşlanma Enstitüsü/Ulusal Kanser Enstitüsü) tarafından tanımlanan skaladır [73].

2002'den beri, genç hastalar için önerilen ABVD rejiminin aşırı toksisite nedeniyle yaşlılar için optimal olmadığı bilinmektedir [74]. Kabul edilebilir toksisiteye sahip aynı zamanda etkili olan bir tedavi oluşturmayı amaçlayan farklı kemoterapi rejimleri önerilmiştir. Özellikle İtalyan rejimi VEPEMB (vinblastin, siklofosfamid, prokarbazin, etoposid, mitoksantron ve bleomisin) için cesaret verici sonuçlar elde edilmesine rağmen , önerilen bir standart haline gelmemiştir [75] . Rutin uygulamada ABVD, yaşlı HL için yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. *European Society for Medical Oncology* (ESMO) kılavuzunda, ABVD yaşlılar için ancak formda olan hastalarda standart rejim olmaya devam etmektedir [58]. Standart ABVD'nin VEPEMB ile yakın zamandaki randomize karşılaştırması ABVD için daha iyi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım göstermiştir, ancak farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [76]. ABVD için uygun hastaların seçimi, yaşlı HL hastalarında tedavi sonuçları ve komplikasyonlara ilişkin verilerin azlığı nedeniyle basit değildir.

BEACOPP gibi yoğun rejimler yaşlı HL hastaları için çok toksiktir. GHSG, başlangıç BEACOPP rejimini COPP/ABVD ile karşılaştıran randomize çalışmada; 66-75 yaş arası yeni tanı koyulmuş 75 ileri evre HL hastasını tedavi etmiş; 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %46 ve %50 olan rejimler arasında remisyon veya sağkalım farkı saptanmamıştır. Ayrıca, başlangıç BEACOPP rejimi alanlarda tedavi ile ilişkili mortalite %21 olarak saptanmıştır (COPP/ABVD ile % 8) [77].

Kolstad ve arkadaşları, yaşlı HL'de CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) kullanarak çok iyi sonuçlar bildirmişlerdir. 29 hastayı CHOP-21 ile tedavi ettiler (erken evre: IFRT ile 2-4 kür; ileri evre: IFRT ile 6-8 kür). Tam remisyon oranı %93 idi ve ileri evre hastalar için 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla % 67 ve % 72 saptanmıştır [78].

Erken evre *favorable* HL hastalarına iki kür ABVD ve ardından lokalize 20 Gy'lik RT önerilirken, Erken evre *unfavorable* HL hastaları için 4 kür AVD gibi kemoterapi ve ardından lokalize 30 Gy dozunda RT öneren çalışmalar mevcuttur [79].

Yakın zamanda yayınlanan verilere göre (RATHL çalışması – HL'de yanıt adapte tedavi), ileri evre hastalık için standart indüksiyon tedavisi 2 kür ABVD ve ardından 4

kür AVD sonrasında FDG-PET’de pozitif lezyon olması halinde RT önerilir. (2. kürden sonra negatif PET olması durumunda bleomisin indüksiyon tedavisindeki sayısı 3’e çıkartılması da önerilir.) [53]. İleri evre için ECHELON-1 faz III çalışmasındaki yaşlı hastaların analizinde, AVD rejimine BV ilavesiyle herhangi bir fayda gösterilmemiştir [80].

Nebraska grubu, ChIVPP (klorambusil, vinblastin, prokarbazin, prednisolon) (n=176) veya ChIVPP artı ABV hibrid (n = 86) ile tedavi edilen % 21’i (n=56) ≥60 yaşında olan 262 yeni tanı almış HL hastası arasında sonuçlar bildirmiştir. Antrasiklin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen 221 yaşlı hastanın yakın tarihli bir retrospektif analizi, antrasiklin kullanan dinç hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajı buldu, ancak düşük bireylerde böyle bir avantaj bulamamıştır [81].

Kesin tedaviye başlamadan önce hastaların performans durumunu iyileştirmek için "faz öncesi" tedavinin kullanımı HL’de yeterince çalışılmamıştır. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)’da tedavinin başlamasından en az 1 hafta önce bir ön faz olarak steroid kullanımının hastaların performans durumunu iyileştirdiğini ve tedaviye bağlı ölümlerin sayısını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. PET ile evreleme tamamlandıktan sonra kısa süreli pulse steroidlerinin (örn. 5 gün süreyle günde 60-100 mg prednizon) kullanılması ile test ve onay süreçleri tamamlanırken hastalıkla ilgili semptomları iyileştirip yarar sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur [82].

İleri evre HL’li yaşlı hastaların tedavisinde antrasiklin bazlı kemoterapi kullanımı büyük önem taşımaktadır, ancak özellikle kardiyovasküler komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda sorun olabilir. Hangi standart antrasiklin bazlı rejimin en uygun olduğu sorusu henüz net bir şekilde yanıtlanmamıştır. En önemli konu, tedavi dozu ile toksisiteler arasında dengeyi sağlamaktır. Bununla birlikte, BEACOPP gibi bir rejimin yaşlı hasta popülasyonu için çok toksik olduğuna dair çalışmalar vardır. Ek olarak, bu çalışmaların hiçbirinde ECOG PS dışında hasta performansının hangi skala ile değerlendirilebileceği net değildir. ABVD rejimi, kardiyak ve pulmoner komorbiditeleri olmayan hastalarda (<70 yaş) önerilmekte; 60 yaş ve üzerindeki hastalarda bleomisin verilmemesi, tümör kontrolünde önemli bir kayıp olmaksızın

mümkün olduğu ileri sürülmektedir. Azalmış pulmoner fonksiyonu olan yaşlılarda ilk basamak tedavide bleomisin atlanması önerilmektedir [15,47,53,79,83].

Tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılan yeni ilaçlar; BV ve kontrol noktası inhibitörleri (nivolumab/pembrolizumab), etkinliğini artırmak ve tedavinin toksisitesini azaltmak için şu anda yaşlı HL hastalarının birinci basamak tedavisinde çalışılmaktadır [15,84].

Friedberg ve arkadaşları, çoğu ileri evre olan yaşlı HL hastalarında yapılan bir faz 2 çalışmasında BV'i dakarbazin veya bendamustin ile kombine etmiştir. Bendamustin ile kombine BV etkili (tam remisyon oranı %88 ve genel yanıt oranı %100) ancak hastaların çoğunda ciddi toksisite görülmüştür. Hastaların toplam %65'inde yan etki görülmüş ve hastaların %10'u tedaviye bağlı toksisite nedeniyle ölmüş ve bu da çalışmanın BV-Bendamustin kolunun kesilmesine neden olmuştur. BV, dakarbazin ile kombinasyonu daha iyi tolere edilmiş, ancak tam remisyon oranı sadece %62 ve medyan progresyonsuz sağkalım 17,9 ay bulunmuştur [84].

GHSG tarafından 60 yaş ve üzeri hastalar için geliştirilen B-CAP (brentuksimab vedotin, siklofosfamid, doksorubisin ve prednizolon) rejimi ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (genel sağkalım %98, tam remisyon/kısmi remisyon %44/54; tedavi ile ilişkili mortalite %2) [85].

Nivolumab monoterapisinin ardından nivolumab-AVD, tedavi edilmemiş ileri evre hastalıklı hastalarda iyi tolere edilir, ancak standart ABVD'ye göre daha yüksek etkinlik görünmemektedir [86].

Çok kırılğan yaşlı hastalarda, gerektiğinde steroidler veya gemitabin, vinblastin, trofosfamid veya siklofosfamid gibi ilaçlarla ayaktan daha düşük doz monoterapi semptomların hafifletilmesi için uygun bir tedavi seçeneği olabilir [87]. Palyatif tedavi bile yaşlı HL hastalarında önemli toksisite ile ilişkili olduğundan, bazı zayıf yaşlı HL hastaları için destekleyici bakım en iyi yaklaşım olabilir [88].

Nükseden yaşlı HL hastalarının tedavisini değerlendiren ileriye dönük çok çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu hasta grubunda tedavi önerileri büyük ölçüde kişisel deneyimlere ve geriye dönük analizlere dayanmaktadır. 2013 yılında GHSG, başlangıç tedavisinden sonra 105 yaşlı nükseden/dirençli yaşlı HL hastasının

analizini gerçekleştirmiştir. Düşük riskli hastalarda, tedavinin sağkalım üzerindeki etkisi, geleneksel kemoterapi/salvage RT yaklaşımı lehine anlamlı saptanmıştır. Yüksek riskli hastalarda genel sağkalım düşük saptanmıştır ve tedavi stratejileri arasında önemli ölçüde farklılık görülmemiştir. Nükseden/dirençli HL'li yaşlı hastalarda yeni bileşiklerin ve rejimlerin değerlendirilmesi tedavi kararlarına rehberlik etmesi açısından oldukça önemlidir [88].

Yaşlı HL hastalarında OKHD-YDK'yi inceleyen birkaç retrospektif analiz vardır. 1993 ile 2013 yılları arasında OKHD-YDK uygulanan 91 hastanın retrospektif analizinde 5 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %54 ve %67 olarak bildirilmiştir [89]. 50-59 yaşları arasındaki veya 60 yaş ve üzerindeki hastalarda OKHD-YDK'yi inceleyen bir analiz, komorbidite indeksi skorlarının (Charlson Komorbidite İndeksi veya Hematopoietik Hücre Transplantasyonu Komorbidite İndeksi) genel sağkalımın yaştan daha iyi prediktörleri olduğunu saptamıştır. Bunun sonucu olarak ayrıntılı bir komorbidite indeksinin belirlenmesi, OKHD-YDK'yi tolere edecek ve bundan fayda sağlayacak hastaların tanımlanmasına yardımcı olmaktadır [90].

Sonuç olarak, yaşlı HL hastaları için sonuçların iyileştiği görölse de, tedaviye bağlı toksisiteler genç hastalara kıyasla artmaya devam etmektedir. Tüm hastalık evreleri için daha yaşlı dinç HL hastalarının tedavisi, ideal olarak daha genç hastalara benzer küratif amaçla verilmelidir. Bu, erken evre hastalık için kısaltılmış kemoterapi (2-4 kür) ve IFRT'yi ve ileri aşamalar için 6 kür kemoterapiyi içerir. BEACOPP gibi yoğun rejimler yaşlı hastalar için çok toksik iken, ChIVPP gibi daha az yoğun rejimler muhtemelen yetersizdir. Klinik bir araştırmanın dışında, ABVD yaşlı HL hastaları için de standart bir kemoterapi rejimi olmaya devam etmektedir; bununla birlikte, tedaviyle ilişkili potansiyel ciddi toksisitelere, özellikle bleomisine bağlı akciğer toksisitesine dikkat edilmelidir. Risk/fayda oranını dengeleyerek, özellikle 70 yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda bleomisinin öncelikli olarak ihmal edilmesi (yani AVD) düşünülebilir. ABD'de, tedavi edilmemiş ileri evre yaşlı HL hastaları için BV'nin AVD kemoterapisi ile entegrasyonu ek bir seçenektir. Ayrıca, AVD kemoterapisinden önce ve sonra BV'yi sırayla içeren veriler, bugüne kadar bildirilen en iyi sonuçları vermektedir. Kırılgan yaşlı hastaların tedavisi net değildir, bireysel karar verilmelidir.

BV'ni (tek başına veya dakarbazin ile kombine) içeren rejimler dahil olmak üzere daha düşük yoğunluklu kemoterapi programları düşünülebilir. Nükseden/dirençli yaşlı HL'de, önemli komorbiditeleri olmayan dinç hastalarda bir seçenek olan OKHD-YDK ile en iyi sonuçlarla tedavi etmek zordur. Ek olarak, yeni terapötik ajanların ön saftaki tedavi rejimlerine eklenmesi yaşlı hastalar için değerlendirilmeye devam edilmelidir [17,82].

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi destekleyici önlemler, yaşlı hastalarda tedaviye ile ilişkili mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilmektedir. Yaşlı hastalarda kemoterapi tamamlandıktan sonra kalıntı hastalık belirtilerinin RT'sine yönelik spesifik bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, küratif ikinci basamak tedavi seçeneklerinin eksikliği ve HL'de RT'nin etkinliği dahil olmak üzere ileri evre yaşlı HL hastalarının kötü sonuçları göz önüne alındığında, yaşlı HL hastaları için PET pozitif kalıntı hastalık için IFRT önerilmektedir [52].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

05/01/21 tarihli 83088843-050.01.04 sayılı akademik kurul onayı ile çalışmaya, 16/02/21 tarihli 83045809-604.01.02-35296 sayılı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile veriler geriye dönük olarak toplanmaya başlandı. 1999-2020 yılları arasında KHL tanısı almış, takip ve tedavileri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda sürdürülmüş 50 yaş ve üzeri hasta dosyaları tarandı. Tedavi basamaklarının herhangi birini merkezimiz dışında alan hastalar ve daha önceleri kabul gören tedavi protokolü olan MOOP rejimini birinci basamakta alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta bilgilerine ulaşılmasında hematoloji poliklinik dosyaları, servis yatış dosyaları ve İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı (İSHOP)'ndan faydalandı. Tüm hastaların, cinsiyet, HL tanısı aldıkları tarih, tanı anındaki yaşı, takip süresi, evresi, B semptomları, histopatolojisi, özgeçmiş – soygeçmiş özellikleri, sigara öyküsü, EBV pozitifliği, tanı anındaki fizik muayenesi, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri, başlangıç-ara değerlendirme-tedavi bitimindeki SFT/DLCO sonuçları, yapılan tüm görüntüleme sonuçları, verilen tedaviler, tedavi dozları, tedavi yanıtları ve toksisitelerine ulaşıldı. Histopatolojik sınıflandırma DSÖ standartlarına göre yapıldı. Evreleme için Ann Arbor evrelendirmesi Cotswolds Modifikasyonu kullanıldı. 10 cm ve üzeri nodal lezyon veya transtorasik transvers çapının 1/3'ünden büyük olan mediastinal kitlesel (*Bulky*) hastalık olarak kabul edildi. Hastalarda ara değerlendirme, tedavi sonu değerlendirme ve nüks şüphesinde PET/BT veya BT görüntüleme tekniklerinden yararlanıldı. Klinik sonlanım değerlendirmesinde hastalar; tam yanıt, tama yakın yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresyon gruplarına ayrıldı. Toksisiteler *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)'e göre sınıflandırıldı.

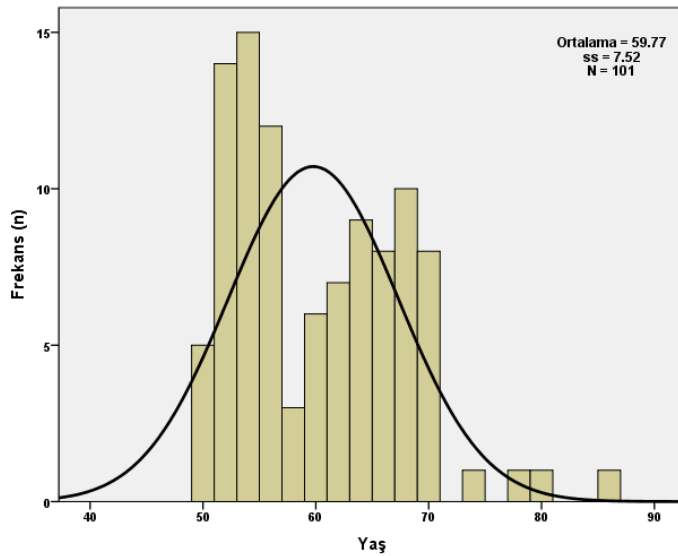
3.1. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Science programı (SPSS 24.0 programı) kullanıldı. Çalışma verileri raporlanırken minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, sıklık ve yüzde kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası değerlendirmelerinde Bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası değerlendirmelerinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde Kruskal-Wallis test, anlamlılık gözlenmesi durumunda anlamlılığın kaynağını belirlemek amacıyla Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla Log-rank testi ve Cox regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 1999-2020 yılları arasında KHL tanısı almış, takip ve tedavileri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda sürdürülmüş 50 yaş ve üzeri 101 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tüm hasta grubunda, 50-59 yaş aralığı, 60 yaş ve üzeri olarak Tablo 7'de sunulmuştur.

Hastaların toplam yaş ortalamaları $59,77 \pm 7,52$ (Dağılım aralığı:50-85, ortanca yaş:59) olup, 50-59 yaş aralığında 52 (%51,5) hasta, 60 yaş ve üzerinde 49 hasta (%48,5) bulunuyordu. Takip süresi ortalaması $68,47 \pm 53,04$ ay (aralık:1-264 ay, ortanca:57 ay)'dı. Yaşı 60 ve üzeri olan hastaların takip süresinin (ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ ss): $55,57 \pm 47,2$ ay, ortanca:47 ay), 50-59 yaş arası (ort $\pm$ ss: $80,62 \pm 55,77$ ay, ortanca:71,5 ay) hastalardan daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,017$). Otuz dokuz (%38,6) hasta kadın, 62 (%61,4) hasta erkekti. Yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda kadın yüzdesinin (%51), 50-59 yaş arası hastalardan (%29,6) daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,013$). 60 yaş üzerindeki hastaların %51'inin (n=25) kadın, %49'unun (n=24) erkek olduğu saptanmıştır. Hastaların yaş dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Yaş için histogram grafiği.

21 hasta (%20,8) nodüler sklerozan HL, 59 hasta (%58,4) mikst sellüler HL, 5 hasta (%5) lenfositten zengin HL, 2 hasta (%2) lenfositten fakir HL histopatolojisine sahipti. 14 hastada (%13,9) KHL histolojik alt tipi yapılamamıştı. Yaş grupları arasında histopatolojik dağılımda anlamlı fark bulunmadı ($p=0,634$).

Hastaların evrelerine bakıldığında; 9 hasta (%8,9) evre 1 (%8,9 evre 1A, %0 evre1B), 38 hasta (%37,6) evre 2 (%20,8 evre 2A, %16,8 evre 2B), 26 hasta (%25,7) evre 3 (%8,9 evre 3A, %16,8 evre 3B), 28 hasta (%27,7) evre 4 (%1 evre 4A, %26,7 evre 4B) olarak saptandı. 47 hasta (%46,5) erken evre, 54 hasta (%53,5) ileri evre olup, 16 hasta (tüm hastaların %15,8'i) erken evre *favorable* hastalığa, 31 hasta (tüm hastaların %30,7'si) erken evre *unfavorable* hastalığa sahipti. Yaş grupları arasında evre dağılımda anlamlı fark bulunmadı ($p=0,120$).

61 hastada (%60,4) B semptomu mevcuttu. 50-59 yaş aralığında 34 hastada (%65,4), 60 yaş ve üzerinde 27 hastada (%55,1) B semptomunun olduğu görüldü, yaş grupları arasında B semptomu dağılımı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0,291$). Hastalarımızın %46'sında (41 hasta) EBV pozitifliği saptandı. Yaş grupları arasında EBV pozitifliği açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,718$). EBV pozitif ve negatif gruplarda histopatolojik incelemede saptanan EBV-LMP-1, EBER, EBV pozitifliği ve negatifliği alt grup olarak incelenmiş olup Tablo 7'de ayrıntılı bir şekilde belirtilmiştir.

Tablo 7. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı demografik ve klinik özellikler.

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		p değeri
	%	n	%	n	%	n	
Tüm hastalar	100	101	51,5	52	48,5	49	
Yaş							^a <0,001*
Ortalama ± Standart Sapma	59,77±7,52		53,54±2,44		66,39±4,98		
Ortanca	59		53		66		
Aralık	50-85		50-59		60-85		
Takip süresi							^a 0,017*
Ortalama ± Standart Sapma	68,47±53,04		80,62±55,77		55,57±47,2		
Ortanca	57		71,5		47		
Aralık	1-264		3-264		1-180		

Cinsiyet							^b 0,013*
Kadın	38,6	39	26,9	14	51	25	
Erkek	61,4	62	73,1	38	49	24	
Histoloji							^c 0,634
Nodüler sklerozan	20,8	21	17,3	9	24,5	12	
Mikst selüler	58,4	59	61,5	32	55,1	27	
Lenfositten zengin	5	5	5,8	3	4,1	2	
Lenfositten fakir	2	2	0	0	4,1	2	
Alt tipi yapılamayan	13,9	14	15,4	8	12,2	6	
Ann Arbor Evre							^c 0,352
1A	8,9	9	5,8	3	12,2	6	
1B	0	0	0	0	0	0	
2A	20,8	21	21,2	11	20,4	10	
2B	16,8	17	17,3	9	16,3	8	
3A	8,9	9	7,7	4	10,2	5	
3B	16,8	17	11,5	6	22,4	11	
4A	1	1	1,9	1	0	0	
4B	26,7	27	34,6	18	18,4	9	
Ann Arbor Evre							^c 0,120
Evre 1	8,9	9	5,8	3	12,2	6	
Evre 2	37,6	38	38,5	20	36,7	18	
Evre 3	25,7	26	19,2	10	32,7	16	
Evre 4	27,7	28	36,5	19	18,4	9	
Evre							^b 0,367
Erken evre <i>favorable</i>	15,8	16	19,2	10	12,2	6	
Erken evre <i>unfavorable</i>	30,7	31	25,0	13	36,7	18	
İleri evre	53,5	54	55,8	29	51	25	
B semptomu	60,4	61	65,4	34	55,1	27	^b 0,291
EBV pozitifliği							^c 0,718
Yok	25,7	26	23,1	12	28,6	14	
Var	40,6	41	44,2	23	36,7	18	
Belirtilmemiş	32,7	33	32,7	17	32,7	16	
EMV-LMP-1 yorumlanamadı	1	1	0	0	2	1	
EBV pozitifliği olanlarda gruplama							^c 0,476
EBV-LMP-1 (+)	75,6	31	82,6	19	66,7	12	
EBV (+)	7,3	3	4,3	1	11,1	2	
EBER (+)	17,1	7	13,0	3	22,2	4	
EBV negatifliği olanlarda							^c 0,999

gruplama							
EBV-LMP-1 (-)	76,9	20	83,3	10	71,4	10	
EBV (-)	11,5	3	8,3	1	14,3	2	
EBER (-)	11,5	3	8,3	1	14,3	2	

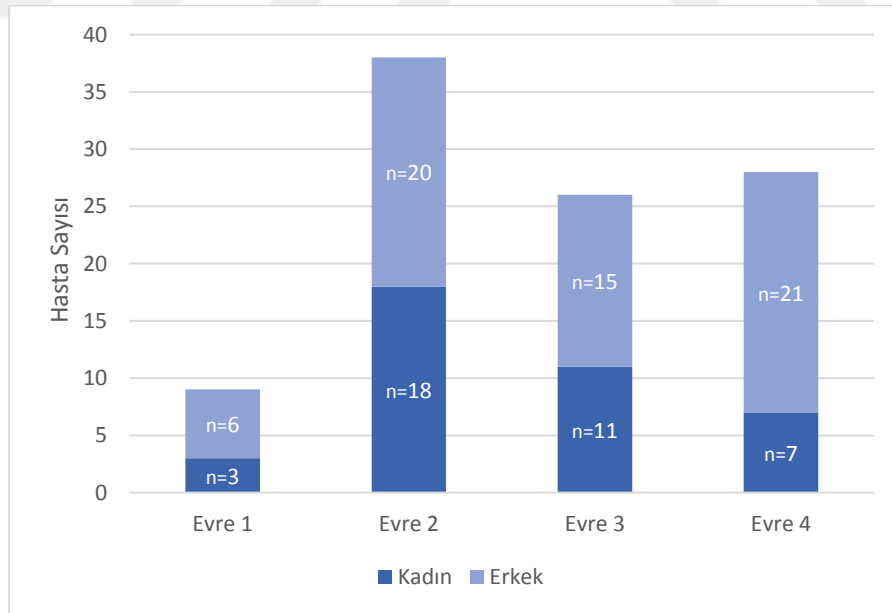
^aBağımsız gruplar t testi

^bPearson ki-kare test

^cFisher-Freeman-Halton exact test

* $p<0,05$

Evrelere göre B semptomu varlığını karşılaştırdığımız analizde evreye göre B semptomu varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Bonferroni düzeltmesi kullanılarak gerçekleştirilen ikili kıyaslamalar sonucunda Evre 1 hastalarda B semptomu varlığı yüzdesinin Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 hastalardan daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,049$, $p=0,008$, $p<0,001$). Evre 2 ve Evre 3 hastalarda B semptomu varlığı yüzdesinin de Evre 4 hastalardan daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,009$). Evre 2 ve Evre 3 arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Evreye göre cinsiyet, EBV pozitifliği, histolojik tip yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,299$, $p=0,679$, $p=0,837$) (Tablo 8). Evrelere göre cinsiyet dağılımı Şekil 2’de, evre ve histolojik alt tip dağılımı Şekil 3’te belirtilmiştir.



Şekil 2. Evrelere göre cinsiyet dağılımı.

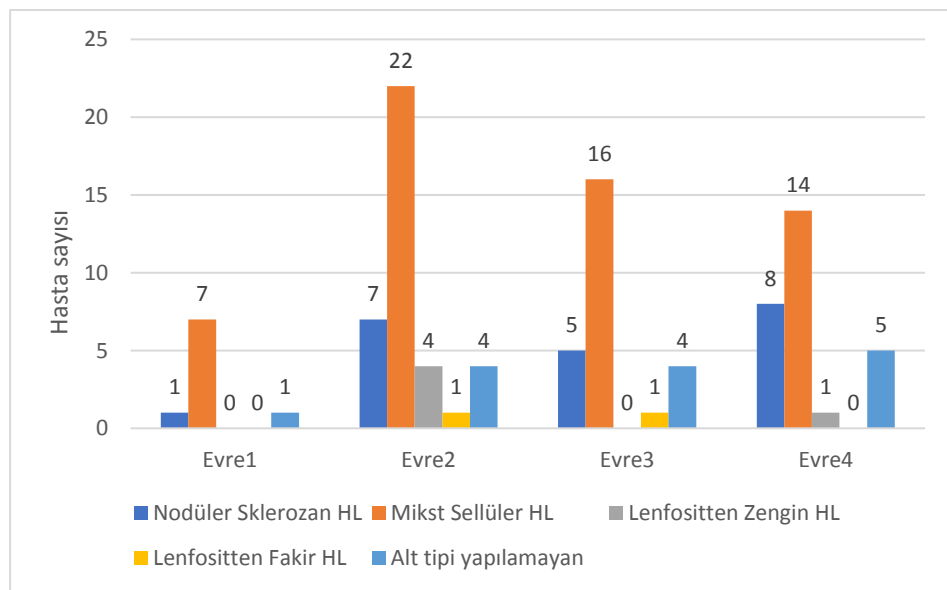
Tablo 8. Evreyeye göre cinsiyet, EBV pozitifliği, B semptomu varlığının ve histolojinin kıyaslanması.

	Evre				p değeri
	1	2	3	4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet					^b 0,299
Kadın	3 (33,3)	18 (47,4)	11 (42,3)	7 (25)	
Erkek	6 (66,7)	20 (52,6)	15 (57,7)	21 (75)	
EBV					^c 0,679
Negatif	3 (50)	8 (30,8)	7 (38,9)	8 (47,1)	
Pozitif	3 (50)	18 (69,2)	11 (61,1)	9 (52,9)	
B semptomu					^b <0,001*
Yok	9 (100)	20 (52,6)	10 (38,5)	1 (3,6)	
Var	0 (0)	18 (47,4)	16 (61,5)	27 (96,4)	
Histoloji					^c 0,837
Nodüler sklerozan	1 (11,1)	7 (18,4)	5 (19,2)	8 (28,6)	
Mikst selüler	7 (77,8)	22 (57,9)	16 (61,5)	14 (50)	
Lenfosit zengin	0 (0)	4 (10,5)	0 (0)	1 (3,6)	
Lenfosit fakir	0 (0)	1 (2,6)	1 (3,8)	0 (0)	
Alt tipi yapılamayan	1 (11,1)	4 (10,5)	4 (15,4)	5 (17,9)	

^bPearson ki-kare test

^cFisher-Freeman-Halton exact test

* $p < 0,05$



Şekil 3. Evre ve histolojik alt tip dağılımı.

Histolojik alt tipe göre EBV pozitifliği ve B semptomu varlığı yüzdeleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,429$, $p=0,520$). Nodüler sklerozan HL hastalarının %50'sinde ($n=6$), mikst sellüler HL hastalarının %66,7'sinde ($n=28$), lenfositlen zengin HL hastalarının %25'inde ($n=1$), lenfositlen fakir HL hastalarının %100'ünde ($n=1$) EBV pozitifliği saptanmıştır. Nodüler sklerozan HL hastalarının %66,7'sinde ($n=14$), mikst sellüler HL hastalarının %55,9'unda ($n=33$), lenfositlen zengin HL hastalarının %40'ında ($n=2$), lenfositlen fakir HL hastalarının %100'ünde ($n=2$) B semptomu saptanmıştır (Tablo 9).

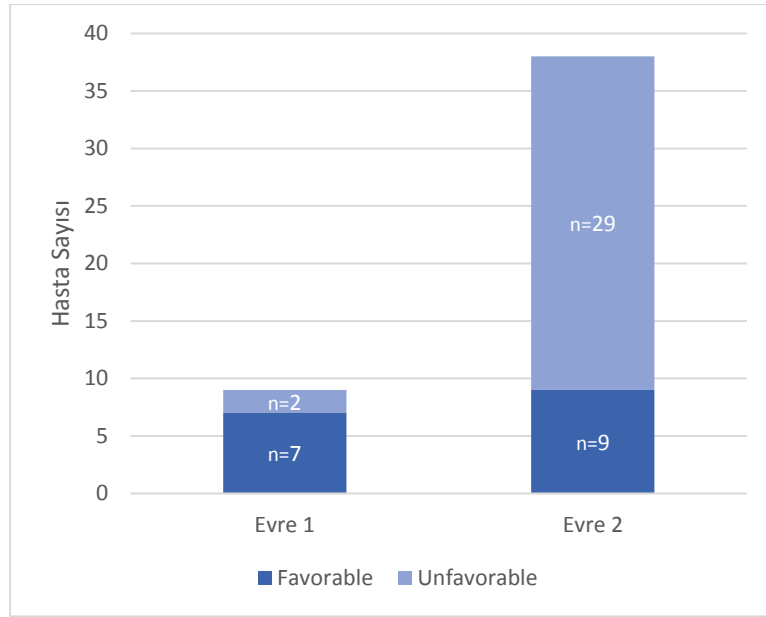
Tablo 9. Histolojik alt tipe göre EBV pozitifliği ve B semptomu varlığı kıyaslamaları.

	Histolojik alt tip					p değeri
	Nodüler sklerozan	Mikst selüler	Lenfositlen zengin	Lenfositlen fakir	At tipi yapılamayan	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
EBV						^c 0,429
Negatif	6 (50)	14 (33,3)	3 (75)	0 (0)	3 (37,5)	
Pozitif	6 (50)	28 (66,7)	1 (25)	1 (100)	5 (62,5)	
B semptomu						^c 0,520
Yok	7 (33,3)	26 (44,1)	3 (60)	0 (0)	4 (28,6)	
Var	14 (66,7)	33 (55,9)	2 (40)	2 (100)	10 (71,4)	

^cFisher-Freeman-Halton exact test

GSHG'ye göre erken evre hastaları *favorable* ve *unfavorable* olarak ayırdığımızda; Evre 1 hastaların %77,8'i ($n=7$) *favorable* iken, %22,2'sinin ($n=2$) *unfavorable* olduğu saptanmıştır. Evre 2 hastaların ise %23,7'sinin ($n=9$) *favorable*, %76,3'ünün ($n=29$) *unfavorable* olduğu saptanmıştır (Şekil 4).

İleri evre hastaları, IPS ile değerlendirdiğimizde; Evre 3 hastaların IPS-7 gruplandırma-1'e göre %87'si ($n=20$) 0-3 puan alırken, %13'ünün ($n=3$) 4-7 puan aldığı saptanmıştır. Evre 4 hastaların ise IPS-7 gruplandırma-1'e göre %26,9'u ($n=7$) 0-3 puan alırken, %73,1'inin ($n=19$) 4-7 puan aldığı saptanmıştır.



Şekil 4. Evre 1 ve 2’de *favorable-unfavorable* oranlarının dağılımı.

Evre 3 hastaların IPS-7 gruplandırma-2’ye göre %56,5’i (n=13) 0-2 puan alırken, %43,5’inin (n=10) 3-4 puan aldığı saptanmıştır. Evre 4 hastaların ise IPS-7 gruplandırma-2’ye göre %3,8’i (n=1) 0-2 puan alırken, %69,2’sinin (n=18) 3-4 puan, %26,9’unun (n=7) 4-7 puan aldığı saptanmıştır.

Evre 3 hastaların IPS-3 gruplamasına göre tamamının (n=26) 1-2 puan aldığı saptanmıştır. Evre 4 hastaların ise IPS-3 gruplamasına göre %55,6’sı (n=15) 1-2 puan alırken, %44,4’ünün (n=12) 3 puan aldığı saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Evre 3 ve 4 olan hastaların IPS-3 ve IPS-7 ye göre dağılımı.

	Evre 3	Evre 4
	n (%)	n (%)
IPS-7 gruplandırma-1		
0-3	20 (87)	7 (26,9)
4-7	3 (13)	19 (73,1)
IPS-7 gruplandırma-2		
0-2	13 (56,5)	1 (3,8)
3-4	10 (43,5)	18 (69,2)
5-7	0 (0)	7 (26,9)
IPS-3 gruplandırma		
1-2	26 (100)	15 (55,6)
3	0 (0)	12 (44,4)

Hastaların %95,7'sinin (n=89) EF'si %50 ve üzerinde, %61,7'sinde (n=58) kardiyak patoloji saptanmıştır. Hastaların %67,3'ünün (n=68) sigara öyküsüne ulaşılammış, %23,8'inin (n=24) sigara kullandığı saptanmıştır. 11 hastanın (%32,4) soygeçmişinde solid organ malignitesi, 2 hastanın (%5,9) soygeçmişinde hematolojik malignite, 1 hastanın (%1) soygeçmişinde astım saptanmıştır. Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde; %30,7'sinde (n=31) HT, %20,8'inde (n=21) DM, %6,9'unda (n=7) KAH, %5,9'unda (n=6) ikinci malignite, %5'inde (n=5) ateroskleroz/periferik damar hastalığı, %1'inde (n=1) astım, %2'sinde (n=2) KOAH, %2'sinde (n=2) kronik karaciğer hastalığı, %3'ünde (n=3) KBY saptanmıştır.

Yaş grupları arasında hastaların EF %50'nin altında ve üstünde olması, herhangi bir kardiyak patolojisi olması ve alt grubu olarak orta-ileri kapak patolojisi, diyastolik disfonksiyon, SPAB yüksekliği olması, sigara kullanımı, özgeçmişinde KAH/MI, ateroskleroz/periferik damar hastalığı, astım, KOAH, SVO, kronik karaciğer hastalığı, KBY, ikinci kanser varlığı, soygeçmişinde hematolojik malignite, solid organ malignitesi, astım ve diğer hastalıklar varlığı, yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 11).

Yaşı 60 ve üzeri olan hastaların EF% değerinin (Ort±ss=57,76±5,32), 50-59 yaş arası hastalardan (Ort±ss=60,46±4,99) daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,013$). Yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda herhangi bir komorbidite varlığı yüzdesinin (%83,7, n=41) 50-59 yaş arası hastalardan (%48,1, n=25) daha büyük olduğu ($p<0,001$), yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda HT varlığı yüzdesinin (%46,9, n=23) 50-59 yaş arası hastalardan (%15,4, n=8) daha büyük olduğu ($p=0,001$), yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda DM varlığı yüzdesinin (%32,7, n=16) 50-59 yaş arası hastalardan (%9,6, n=5) daha büyük olduğu saptanmıştır ($p=0,004$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı kadiyak, özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri ve sigara alışkanlığı.

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		p değeri
	%	n	%	n	%	n	
EF%							^a 0,013*
Ort ± Ss	59,15±5,3		60,46±4,99		57,76±5,32		
Ortanca	60		60		60		
Aralık	45-75		45-75		45-73		
EF% grup							^d 0,351
<%50	4,3	4	2,1	1	6,7	3	
≥%50	95,7	89	97,9	47	93,3	42	
Kardiyak patolojisi olanlar	61,7	58	53,1	26	71,1	32	^b 0,072
Orta-ileri kapak patolojisi	2,1	2	2	1	2,2	1	^d 0,999
Diastolik disfonksiyon	21,3	20	18,4	9	24,4	11	^b 0,472
SPAB yüksekliği	3,2	3	2	1	4,4	2	^d 0,605
Diğer	53,2	50	42,9	21	64,4	29	^b 0,036*
Sigara							^d 0,418
Var	23,8	24	26,9	14	20,4	10	
Yok	8,9	9	11,5	6	6,1	3	
Bilinmiyor	67,3	68	61,5	32	73,5	36	
Soygeçmiş							
Hematolojik malignite	5,9	2	5,6	1	6,3	1	^d 0,999
Solid organ malignitesi	32,4	11	38,9	7	25,0	4	^b 0,388
Astım	2,9	1	0	0	6,3	1	^d 0,471
Diğer hastalıklar	50	17	55,6	10	43,8	7	^b 0,492
Komorbidite	65,3	66	48,1	25	83,7	41	^b <0,001*
HT	30,7	31	15,4	8	46,9	23	^b 0,001*
DM	20,8	21	9,6	5	32,7	16	^b 0,004*
KKY	0	0	0	0	0	0	-
KAH/MI öyküsü	6,9	7	1,9	1	12,2	6	^d 0,055
Ateroskleroz/periferik damar hastalığı	5	5	3,8	2	6,1	3	^d 0,672
Astım	1	1	0	0	2	1	^d 0,485
KOAH	2	2	0	0	4,1	2	^d 0,233
SVO	2	2	1,9	1	2	1	^d 0,999

Kronik Karaciğer hastalığı	2	2	0	0	4,1	2	^d 0,233
KBY	3	3	1,9	1	4,1	2	^d 0,610
İkinci malignite	5,9	6	3,8	2	8,2	4	^d 0,428
Diğer	41,6	42	28,8	15	55,1	27	^b 0,007*
^a Bağımsız gruplar t testi		^b Pearson ki-kare test		^d Fisher's exact test		* $p<0,05$	

Tüm hastalar ACE-27, Charlson Comorbidity Index (CCI), CIRS, ECOG PS ile değerlendirilmiştir (ECOG PS'na ulaşamayan 3 hasta hariç).

ACE-27'den hastaların %82,2'si (n=83) 2 puan alırken, %17,8'i (n=18) 3 puan almıştır. CCI hastaların %42,6'sı (n=43) 1 puan alırken, %57,4'ü (n=58) 2 ve üzerinde puan almıştır. CIRS'dan hastaların %78,2'si (n=79) 0-3 puan arası alırken, %21,8'i (n=22) 3 puanın üzerinde almıştır. ECOG PS hastaların %95,9'unda (n=94) 0-2 hesaplanırken, %4,1'inde (n=4) 3-4 hesaplanmıştır.

Yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda ACE-27 3 olanların yüzdesinin (%28,6), 50-59 yaş arası hastalardan (%7,7) daha büyük olduğu ($p=0,006$), yaşı 60 ve üzeri olan hastaların CCI'sı değerinin (ortanca 2, $\text{ort}\pm\text{ss}=2.78\pm1.1$) 50-59 yaş arası hastalardan (ortanca 1, $\text{ort}\pm\text{ss}=1.27\pm0.63$) daha yüksek olduğu ($p<0,001$), yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda CCI'sı 2 ve üzerinde olan hastaların yüzdesinin (%98) 50-59 yaş arası hastalardan (%19,2) daha büyük olduğu ($p<0,001$), yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda CIRS >3 olan hastaların yüzdesinin (%30,6) 50-59 yaş arası hastalardan (%13,5) daha büyük olduğu ($p=0,037$), yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda ECOG PS 3-4 olanların yüzdesinin (%8,5) 50-59 yaş arası hastalardan (%0) daha büyük olduğu saptanmıştır ($p=0,049$). Çalışılan 4 skarlama sistemi de yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı skorlama sistemleri.

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		p değeri
	%	n	%	n	%	n	
ACE-27							^b 0,006*
2	82,2	83	92,3	48	71,4	35	
3	17,8	18	7,7	4	28,6	14	
CCI							^e <0,001*
Ort ± Ss	2±1,17		1,27±0,63		2,78±1,1		
Ortanca	2		1		2		
Aralık	1-7		1-4		1-7		
CCI grup							^b <0,001*
1	42,6	43	80,8	42	2	1	
2+	57,4	58	19,2	10	98	48	
CIRS grup							^b 0,037*
0-3	78,2	79	86,5	45	69,4	34	
>3	21,8	22	13,5	7	30,6	15	
ECOG PS grup							^d 0,049*
0-1-2	95,9	94	100	51	91,5	43	
3-4	4,1	4	0	0	8,5	4	

^bPearson ki-kare test

^dFisher's exact test

^eMann-Whitney U test

*p<0,05

Hastaların %79,2'sinde (n=80) 3'ten fazla lenf nodu tutulum bölgesi olduğu, %55,4'ünde (n=56) ESH yüksekliği, %17,8'inde (n=18) ektranodal tutulum, %13,9'unda (n=14) karaciğer tutulumu, %27,7'sinde (n=28) dalak tutulumu, %14,9'unda (n=15) kemik iliği tutulumu, %3'ünde (n=3) *bulky* hastalık saptanmıştır.

Yaş grupları arasında hastaların 3'ten fazla lenf nodu tutulum bölgesi olması, ESH yüksekliği, ektranodal tutulum, karaciğer tutulumu, dalak tutulumu, kemik iliği tutulumu, *bulky* hastalık varlığı yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı sedimantasyon yüksekliği ve hastalık tutulum bölgeleri.

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		p değeri
	%	n	%	n	%	n	
3'ten fazla lenf nodu tutulum bölgesi	79,2	80	78,8	41	79,6	39	^b 0,926
ESH yüksekliği	55,4	56	53,8	28	57,1	28	^b 0,739
Ekstranodal tutulum	17,8	18	23,1	12	12,2	6	^b 0,155
Karaciğer tutulumu	13,9	14	19,2	10	8,2	4	^b 0,108
Dalak tutulumu	27,7	28	34,6	18	20,4	10	^b 0,111
Kemik iliği tutulumu	14,9	15	17,3	9	12,2	6	^b 0,475
<i>Bulky</i> hastalık	3	3	5,9	3	0	0	^d 0,243

^bPearson ki-kare test

^dFisher's exact test

^eMann-Whitney U test

*p<0,05

Hastaların %91'inin (n=91) lökosit sayısı 15000/mm³'ün altında, %95'inin (n=95) lenfosit sayısı 600/mm³'ün üzerinde, %72'sinin (n=72) Hgb değeri 10,5 g/dL'nin üzerinde, %44,6'sının (n=41) albümin değeri 4 g/dL'nin üzerinde, %19,5'inin (n=15) ESH yaşına göre normal sınırlar içinde, %19,5'inin (n=15) beta-2 mikroglobulin düzeyi normal sınırlar içinde, %15,7'sinin (n=14) CRP düzeyi normal sınırlar içinde, %66,7'sinin (n=64) LDH düzeyi normal sınırlar içinde saptanmıştır.

Yaş grupları arasında hastaların lökosit sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, Hgb düzeyi, albümin düzeyi, sedimantasyon düzeyi, CRP, lökosit gruplaması, lenfosit gruplaması, Hgb gruplaması, albümin gruplaması, sedimantasyon gruplaması, beta-2 mikroglobulin gruplaması, CRP gruplaması, LDH gruplaması yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 14).

Hastaların FEV1, FVC ve DLCO değerleri Tablo 15'te sunulmuştur. Yaş grupları arasında hastaların tedavi öncesi FEV1, FVC, DLCO değerleri yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 14. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı biyokimyasal parametreler.

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		p değeri
	%	n	%	n	%	n	
Lökosit sayısı							^a 0,547
Ort±ss	8577,8±4239,71		8829,61±4658,54		8315,71±3785,49		
Ortanca	7680		7560		8100		
Aralık	2000-23300		2000-23300		2100-16600		
Lökosit grup							^d 0,488
≥15000/mm ³	9	9	11,8	6	6,1	3	
<15000/mm ³	91	91	88,2	45	93,9	46	
Lenfosit sayısı							^a 0,783
Ort±ss	1770,55±1037,04		1742,37±779,49		1799,88±1258,36		
Ortanca	1500		1600		1500		
Aralık	280-8200		280-3580		285-8200		
Lenfosit yüzdesi							^a 0,240
Ort±ss	21,85±11,09		23,13±12,13		20,51±9,84		
Ortanca	19		19		19		
Aralık	4-59		4-59		5,9-57		
Lenfosit grup							^d 0,675
<600/mm ³	5	5	3,9	2	6,1	3	
≥600/mm ³	95	95	96,1	49	93,9	46	
Hgb düzeyi							^a 0,984
Ort±ss	11,77±1,95		11,76±2,11		11,77±1,8		
Ortanca	11,7		11,5		11,7		
Aralık	7,3-16		7,5-16		7,3-15.4		
Hgb grup							^b 0,443
<10,5 g/dL	28	28	31,4	16	24,5	12	
≥10,5 g/dL	72	72	68,6	35	75,5	37	
Albümin düzeyi							^a 0,692
Ort±ss	3,84±0,61		3,81±0,66		3,86±0,56		
Ortanca	3,9		3,9		4		
Aralık	1,9-5,17		1,9-5,17		2,5-4,79		
Albümin grup							^b 0,725

<4 g/dL	55,4	51	57,1	28	53,5	23	
≥4 g/dL	44,6	41	42,9	21	46,5	20	
Sedimentasyon düzeyi							^a 0,802
Ort±ss	61,26±38,21		60,26±40,83		62,3±35,71		
Ortanca	56		57		54		
Aralık	2-145		2-145		6-140		
Sedimentasyon grup							^b 0,927
Normal	30	27	30,4	14	29,5	13	
Yüksek	70	63	69,6	32	70,5	31	
Beta-2 mikroglobulin							^b 0,204
Normal	19,5	15	25	10	13,5	5	
Yüksek	80,5	62	75	30	86,5	32	
CRP							^a 0,169
Ort±ss	62,11±73,23		72,67±83,21		51,31±60,45		
Ortanca	30		36		27,7		
Aralık	0,45-356		0,45-356		0,72-289		
CRP grup							^b 0,592
Normal	15,7	14	17,8	8	13,6	6	
Yüksek	84,3	75	82,2	37	86,4	38	
LDH grup							^b 0,312
Normal	66,7	64	62	31	71,7	33	
Yüksek	33,3	32	38	19	28,3	13	

^aBağımsız gruplar t testi

^bPearson ki-kare test

^dFisher's exact test

Tablo 15. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı solunum fonksiyon testi verileri.

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		p değeri
	%	n	%	n	%	n	
Tedavi öncesi FEV1							^a 0,683
Ort±ss	93,75±19,94		94,76±15,52		92,52±24,56		
Ortanca	95		94		96		
Aralık	46-141		63-124		46-141		
Tedavi öncesi FVC							^a 0,614
Ort±ss	99,2±20,54		100,48±15,58		97,63±25,57		
Ortanca	102		102		102		

Aralık	52-149	65-129	52-149	
Tedavi öncesi DLCO				^a 0,414
Ort±ss	89,16±21,32	91,39±18,77	86,43±24,22	
Ortanca	92	93	87	
Aralık	33-161	57-122	33-161	

^aBağımsız gruplar t testi

Yaş grupları arasında 1.basamak tedavi türü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Yaşı 50-59 arası olan gruptaki hastaların %100'ü ($n=52$) birinci basamakta ABVD alırken, 60 ve üzerindeki grupta olan hastaların %79'u ($n=39$) ABVD, %6'sı ($n=3$) AVD, %6'sı ($n=3$) mini-CHOP, %4'ü ($n=2$) AVD+BV, %2'si ($n=1$) COPP, %2'si ($n=1$) GVP almıştır. Yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda 1.basamak tedavisi AVD ve mini-CHOP olanların yüzdesinin 50-59 yaş arası hastalardan daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,049$, $p=0,049$).

Tanı yaşı 60 ve üzerinde olan hiçbir hastaya OKHD-YDK/AHKHT yapılmamıştır. 50-59 yaş arasında tanı alan hastaların %15,4'üne ($n=8$) OKHD-YDK, %1,9'una ($n=1$) AHKHT, %1,9'una ($n=1$) OKHD-YDK+AHKHT uygulanmıştır. Yaş grupları arasında kök hücre nakli bakımından da anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,004$). Tanı yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda OKHD-YDK alanların yüzdesinin (%0) 50-59 yaş arası hastalardan (%15,4) daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,018$). OKHD-YDK yapılan 3 hastanın tanı yaşı 53 olup, nakil yaşları iki hastanın 62, bir hastanın 70'ti. Diğer hastalara OKHD-YDK/AHKHT 60 yaşına gelmeden yapılmıştı.

Sadece RT uygulanan hasta olmayıp, kemoterapi sonrasında tutulu alanlara hastaların %27,7'sinde IFRT uygulandığı saptanmıştır. Hastaların %30,7'si G-CSF kullanmıştır. Yaş grupları arasında IFRT tedavisi alma ve G-CSF kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı birinci basamak tedavi, nakil, RT, G-CSF kullanımı.

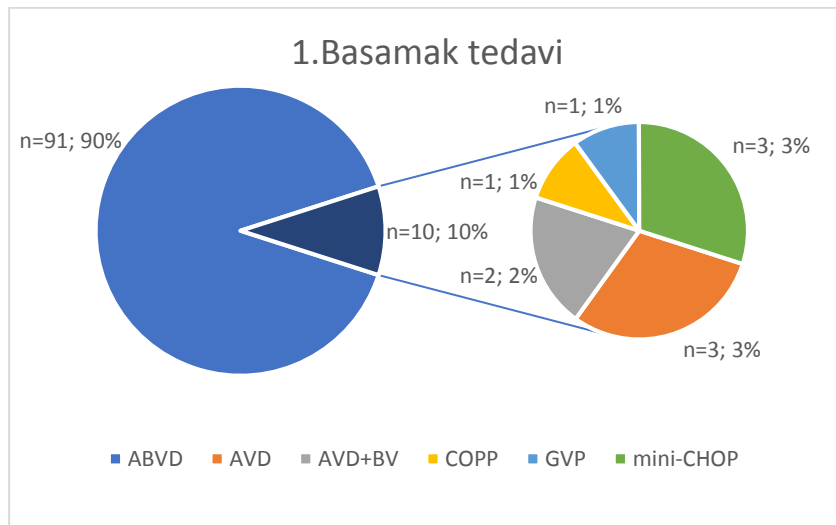
	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		p değeri
	%	n	%	n	%	n	
1.basamak tedavi							^c <0,001*
ABVD	90,1	91	100	52	79,6	39	
AVD	3	3	0	0	6,1	3	
AVD+Brentuksimab	2	2	0	0	4,1	2	
COPP	1	1	0	0	2	1	
GVP	1	1	0	0	2	1	
mini-CHOP	3	3	0	0	6,1	3	
Kök hücre nakli							^c 0,004*
Yok	90,1	91	80,8	42	100	49	
OKHD-YDK	7,9	8	15,4	8	0	0	
AHKHT	1	1	1,9	1	0	0	
OKHD-YDK+AHKHT	1	1	1,9	1	0	0	
IFRT tedavisi	27,7	28	26,9	14	28,6	14	^b 0,853
G-CSF kullanımı	30,7	31	34,6	18	26,5	13	^b 0,379

^bPearson ki-kare test

^cFisher-Freeman-Halton exact test

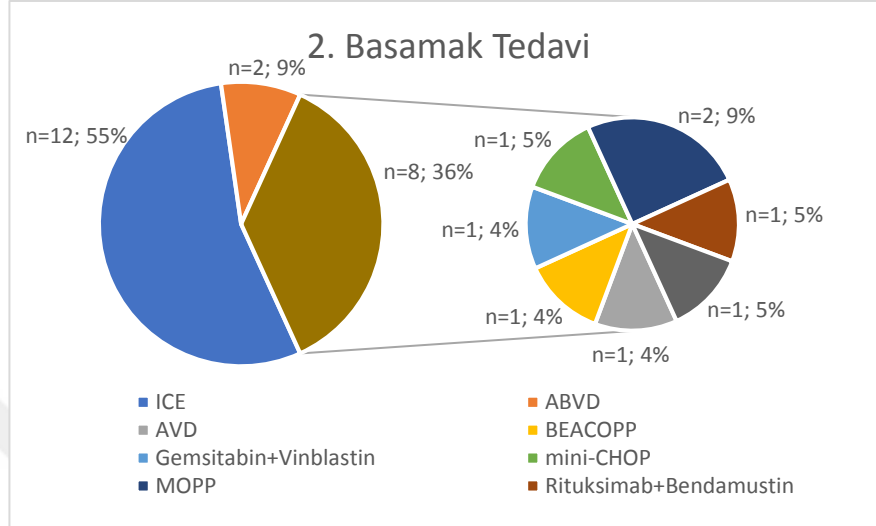
*p<0,05

Birinci basamakta %90,1 (n=91) ABVD, %3 (n=3) AVD, %3 (n=3) mini-CHOP, %2 (n=2) AVD+BV, %1 (n=1) COPP, %1 (n=1) GVP (gemsitabin, vinorelbin, prednizon) verilmiştir (Şekil 5).



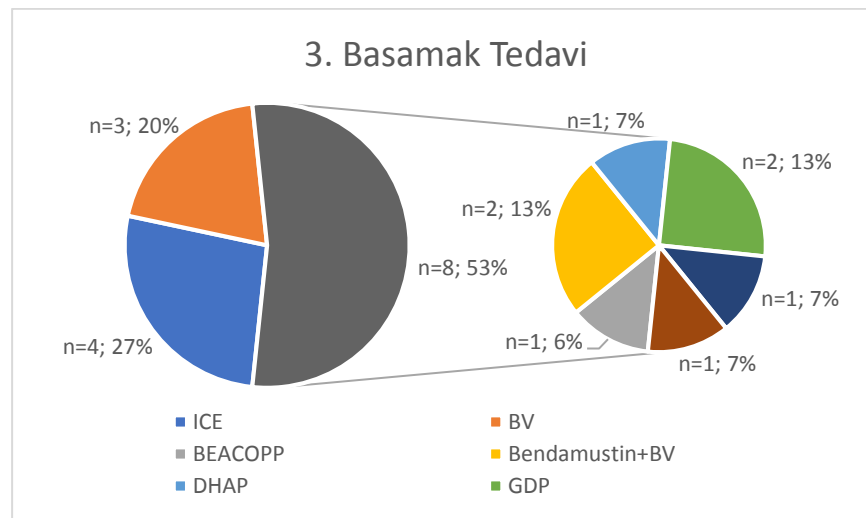
Şekil 5. Birinci basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar.

İkinci basamakta %54,5 (n=12) ICE, %9,1 (n=2) ABVD, %9 (n=2) MOPP, %4,5 (n=1) AVD, %4,5 (n=1) BEACOPP, %4,5 (n=1) gemsitabin + vinblastin, %4,5 (n=1) mini-CHOP, %4,5 (n=1) rituksimab + bendamustin, %4,5 (n=1) R-CHP (rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, prednizon) tedavileri verilmiştir (Şekil 6).



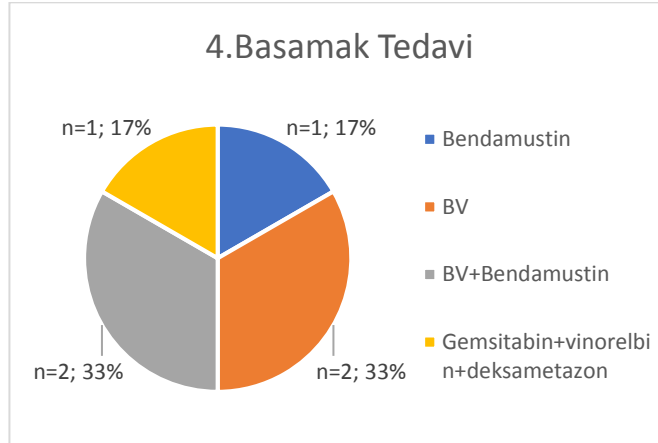
Şekil 6. İkinci basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar.

Üçüncü basamakta %26,7 (n=4) ICE, %20 (n=3) BV, %13,3 (n=2) bendamustin + BV, %13,4 (n=2) GDP (gemsitabin, sisplatin, deksametazon), %6,7 (n=1) BEACOPP, %6,7 (n=1) DHAP, %6,7 (n=1) gemsitabin + vinorelbin, %6,7 (n=1) MOPP verilmiştir (Şekil 7). BV'li tedavilerin üçüncü basamakta en çok tercih edilen rejimler olduğu görülmüştür.



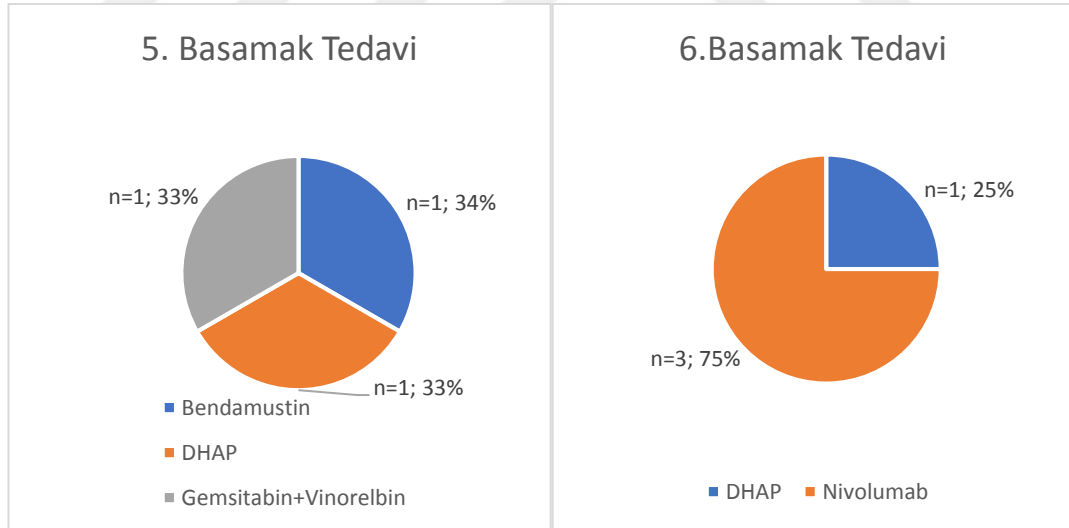
Şekil 7. Üçüncü basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar.

Dördüncü basamakta %33,3 (n=2) BV + bendamustin, %33,3 (n=2) BV, %16,6 (n=1) bendamustin, %16,6 (n=1) gemsitabin+vinorelbin+deksametazon verilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Dördüncü basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar.

Beşinci basamak tedaviyi 3 hasta alabilmiş olup, 1 hasta bendamustin, 1 hasta DHAP, 1 hasta gemsitabin+vinorelbin almıştır. Altıncı basamak tedavide %66,7 (n=2) nivolumab, %33,3 DHAP tercih edilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Beşinci ve altıncı basamakta verilen tedavilere ilişkin dağılımlar.

Elli hastada (%49,5) 3.-4. derece hematolojik toksisite, 15 hastada (%14,9) 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisite saptanmıştır. Yetmiş bir hastaya (%70,3) tam doz tedavi uygulanabilirken, 30 hastada (%29,7) tedavinin başında veya ilerleyen kurlerde doz azaltma ihtiyacı olmuştur. Yaş grupları arasında tedavinin herhangi bir basamağında doz modifikasyonu ihtiyacı olması, 3.-4. derece

hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı doz modifikasyonu, 3.-4. derece hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite oranları.

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		p değeri
	%	n	%	n	%	n	
Doz modifikasyonu							^b 0,053
Tam doz	70,3	71	78,8	41	61,2	30	
Azaltılmış doz	29,7	30	21,2	11	38,8	19	
3.-4. derece hematolojik toksisite	49,5	50	53,8	28	44,9	22	^b 0,369
3.-4. Derece hematolojik olmayan toksisite	14,9	15	9,6	5	20,4	10	^b 0,127

^bPearson ki-kare test

3.-4. derece hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler detaylı bir şekilde incelendiğinde ilk üç basamakta en çok görülen 3.-4. derece hematolojik toksisitenin nötropeni olduğu, diğer basamaklarda anemi, nötropeni ve trombositopeninin birlikte görülme oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisiteler ilk üç basamakta görülmüş olup, nöropati en sık görülen hematolojik olmayan toksisite olarak saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Basamaklara göre hematolojik ve hematolojik olmayan 3.-4. derece toksisite dağılımları.

	n	%
1.Basamak tedavi alanlarda (n=101)		
Hematolojik 3.-4. derece toksisite		
Yok	48	47,5
Anemi, nötropeni	12	11,9
Anemi, nötropeni, trombositopeni	2	2
Nötropeni	29	28,7
Hematolojik olmayan 3.-4. derece toksisite		
Yok	89	88,1

Depresyon	1	1
Dispne-Akciğerde bleomisin toksisitesi	1	1
GİS intoleransı,Hepatotoksosite	1	1
Herpes zoster reaktivasyonu	1	1
Kalp yetmezliği	1	1
Nöropati	4	4
Nöropati, bilateral PTE	1	1
Nöropati, Dispne-Akciğerde bleomisin toksisitesi	1	1
Yaygın makülopapüler döküntü	1	1
2.Basamak tedavi alanlarda (n=22)		
Hematolojik 3.-4. derece toksisite		
Yok	11	50
Anemi	1	4,5
Anemi, nötropeni, trombositopeni	1	4,5
Anemi, nötropeni	4	18,2
Nötropeni	5	22,7
Hematolojik olmayan 3.-4. derece toksisite		
Yok	20	90,9
Dispne-Akciğerde bleomisin toksisitesi	1	4,5
Nöropati	1	4,5
3.Basamak tedavi alanlarda (n=15)		
Hematolojik 3.-4. derece toksisite		
Yok	8	53,3
Anemi, nötropeni	2	13,3
Anemi, nötropeni, trombositopeni	2	13,3
Nötropeni	2	13,3
Nötropeni, trombositopeni	1	6,7
Hematolojik olmayan 3.-4. derece toksisite		
Yok	14	93,3
Nöropati	1	6,7
4.Basamak tedavi alanlarda (n=7)		
Hematolojik 3.-4. derece toksisite		
Yok	4	57,1
Anemi, nötropeni, trombositopeni	3	42,9
Hematolojik olmayan 3.-4. derece toksisite		
Yok	7	100
5.Basamak tedavi alanlarda (n=3)		

Hematolojik 3.-4. derece toksisite		
Yok	1	33,3
Anemi, nötropeni, trombositopeni	1	33,3
Anemi, trombositopeni	1	33,3
Hematolojik olmayan 3.-4. derece toksisite		
Yok	3	100
6.Basamak tedavi alanlarda (n=3)		
Hematolojik 3.-4. derece toksisite		
Yok	1	33,3
Anemi, nötropeni, trombositopeni	2	66,7
Hematolojik olmayan 3.-4. derece toksisite		
Yok	3	100

Tablo 12’de belirtildiği gibi komorbidite ve PS değerleri daha yüksek olan 60 yaş ve üzeri hasta grubu, 50-59 yaş grubu ile karşılaştırıldığında (Şekil 5’ te detayları sunulan) oran olarak daha çok birinci basamakta ABVD dışı rejimleri almıştır. Hastaların 91’i (%90,1) birinci basamakta ABVD rejimini almıştır. 3.-4. derece toksisiteye yol açabilecek faktörleri incelemek istediğimizde; homojen grup olması açısından sadece birinci basamakta ABVD rejimini alan 91 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, histoloji, evre, EBV pozitifliği, komorbidite varlığı, CCI gruplaması, ACE-27, CIRS gruplaması, ECOG PS gruplaması, *bulky* hastalık varlığı, kemik iliği tutulumu ve 1.basamak doz modifikasyonu ihtiyacına göre 1.basamak 3.-4. derece hematolojik toksisite yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo19).

LDH değeri yüksek olanlarda 1. Basamak tedavi sonrası 3.-4. derece hematolojik toksisite yüzdesi (%65,5), LDH değeri normal olanlardan (%36,2) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,010$).

Hastaların yaş, histoloji, evre, EBV pozitifliği, komorbidite varlığı, CCI gruplaması, ACE-27 gruplaması, CIRS gruplaması, ECOG PS gruplaması, *bulky* hastalık varlığı, kemik iliği tutulumu, LDH değeri gruplamasına göre 1.basamak 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisite yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 19).

Hastaların 1.basamak doz modifikasyonu ihtiyacına göre 1.basamak 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisite yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,042$). Tam doz tedavi uygulananlarda toksisite yüzdesinin (%7,9) azaltılmış doz tedavi uygulananlardan (%25) daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Birinci basamak 3.-4. derece hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite varlığına göre kıyaslamalar.

(n=91)	1.basamakta 3.-4. derece hematolojik toksisite		1.basamakta 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisite	
	n (%)	p değeri	n (%)	p değeri
Toplam	40 (44)		12 (13,2)	
Yaş		^b 0,536		^b 0,339
50-59 yaş	17 (40,5)		4 (9,5)	
≥ 60 yaş	23 (46,9)		8 (16,3)	
Histoloji		^c 0,201		^c 0,350
Nodüler sklerozan	6 (35,3)		1 (5,9)	
Mikst selüler	22 (40,7)		7 (13)	
Lenfositten zengin	1 (25)		0 (0)	
Lenfositten fakir	2 (100)		1 (50)	
Alt tipi yapılamayan	9 (64,3)		3 (21,4)	
Evre		^b 0,681		^c 0,307
Erken evre <i>favorable</i>	5 (35,7)		0 (0)	
Erken evre <i>unfavorable</i>	12 (41,4)		5 (17,2)	
İleri evre	23 (47,9)		7 (14,6)	
EBV pozitifliği		^b 0,145		^d 0,699
Yok	15 (62,5)		2 (8,3)	
Var	17 (43,6)		5 (12,8)	
Komorbidite		^b 0,152		^d 0,999
Yok	10 (33,3)		4 (13,3)	
Var	30 (49,2)		8 (13,1)	
CCI		^b 0,548		^d 0,359
1	14 (40)		3 (8,6)	
2+	26 (46,4)		9 (16,1)	
ACE-27		^b 0,268		^d 0,999
2	30 (41,1)		10 (13,7)	

3	10 (55,6)		2 (11,1)	
CIRS grup		^b 0,100		^d 0,999
0-3	27 (39,1)		9 (13)	
>3	13 (59,1)		3 (13,6)	
ECOG PS grup		^d 0,999		^d 0,420
0-1-2	35 (41,7)		10 (11,9)	
3-4	2 (50)		1 (25)	
Bulky hastalık		^d 0,502		^d 0,999
Var	0 (0)		0 (0)	
Yok	40 (44,9)		12 (13,5)	
Kemik iliği tutulumu		^b 0,168		^d 0,679
Var	8 (61,5)		2 (15,4)	
Yok	32 (41)		10 (12,8)	
LDH grup		^b 0,010*		^d 0,999
Normal	21 (36,2)		8 (13,8)	
Yüksek	19 (65,5)		4 (13,8)	
1.basamak doz modifikasyonu		^b 0,091		^d 0,042*
Tam doz	24 (38,1)		5 (7,9)	
Azaltılmış doz	16 (57,1)		7 (25)	

^bPearson ki-kare test

^cFisher-Freeman-Halton exact test

^dFisher's exact test

* $p < 0,05$

Birinci basamakta ABVD alan 91 hasta, dispne yakınması ile başvurması ve akciğerde bleomisin toksisitesi saptanması açısından incelenmiştir. Bu incelemede toksite derecelendirmesi yapılmadan, var ve yok şeklinde iki alt grup alınmıştır. Hastaların KOAH öyküsü, astım öyküsü, ailede astım öyküsü, sigara öyküsü, solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre dispne–Akciğerde bleomisin toksisitesi görülme yüzdesi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 20).

Tam doz tedavi alanlarda dispne-akciğerde bleomisin toksisitesi görülme yüzdesi (%1,6), doz azaltılması yapılan hastalara (%21,4) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.003$) (Tablo 20).

Tablo 20. Dispne-Akciğerde bleomisin toksisitesi varlığına ilişkin kıyaslamalar.

(n=91)	Dispne-Akciğerde Bleomisin toksisitesi		p değeri
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Toplam	84 (92,3)	7 (7,7)	-
KOAH			^d 0,999
Yok	82 (92,1)	7 (7,9)	
Var	2 (100)	0 (0)	
Astım			^d 0,999
Yok	83 (92,2)	7 (7,8)	
Var	1 (100)	0 (0)	
Ailede astım öyküsü			-
Yok	26 (100)	0 (0)	
Var	1 (100)	0 (0)	
Sigara öyküsü			^d 0,999
Yok	18 (90)	2 (10)	
Var	7 (100)	0 (0)	
1.basamak doz modifikasyonu			^d 0,003*
Tam doz	62 (98,4)	1 (1,6)	
Azaltılmış doz	22 (78,6)	6 (21,4)	
Tedavi öncesi FEV 1, medyan (Q1, Q3)	95 (88, 105)	88 (72, 104)	^e 0,491
Tedavi öncesi FVC, medyan (Q1, Q3)	103,5 (91, 116)	91 (88, 94)	^e 0,203
Tedavi öncesi DLCO, medyan (Q1, Q3)	92 (74, 102)	85 (81,5, 90)	^e 0,607
Ara değerlendirme FEV 1, medyan (Q1, Q3)	91,5 (80,5, 106,5)	86 (75, 90)	^e 0,165
Ara değerlendirme FVC, medyan (Q1, Q3)	98 (83,5, 106,5)	93 (93, 97)	^e 0,386
Ara değerlendirme DLCO, medyan (Q1, Q3)	77,5 (71, 91)	69 (58, 73)	^e 0,126

^dFisher's exact test ^eMann-Whitney U test Q1: Birinci çeyreklik Q3: Üçüncü çeyreklik * $p<0,05$

Hastaların CCI, CIRS ve ECOG PS gruplarına ve ACE-27 değerine göre 1.basamak doz modifikasyon ihtiyacı yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Birinci basamak doz modifikasyonuna ilişkin kıyaslamalar-1.

(n=101)	1.basamak doz modifikasyonu		p değeri
	Tam doz	Azaltılmış doz	
	n (%)	n (%)	
Toplam	71	30	
CCI grup			^b 0,222
1	33 (76,7)	10 (23,3)	
2+	38 (65,5)	20 (34,5)	
CIRS grup			^d 0,574
0-3	22 (78,6)	6 (21,4)	
>3	3 (60)	2 (40)	
ECOG PS grup			^d 0,069
0-1-2	69 (73,4)	25 (26,6)	
3-4	1 (25)	3 (75)	
ACE-27			^b 0,131
2	61 (73,5)	22 (26,5)	
3	10 (55,6)	8 (44,4)	

^bPearson ki-kare test

^dFisher's exact test

Hastaların tamamını incelediğimizde, 1.basamak doz modifikasyonlarına göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,562$, $p=0,608$). Hastaların 1.basamak doz modifikasyonlarına göre 3.-4. derece hematolojik toksisite varlığı, 1.basamak ara değerlendirme yanıtı ve 1.basamak tedavi yanıt yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 22).

Birinci basamakta tam doz tedavi alan hastalarda 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisite görülme yüzdesinin (%8,5) azaltılmış doz alan hastalardan (%30) daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,011$) (Tablo 22).

Hastaların %5'inde (n=5) takipleri sırasında ikincil malignite saptanmıştır. Hastaların yaş, *bulky* hastalık varlığı ve RT alma durumuna göre ikincil malignite görülme yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 22. Birinci basamak doz modifikasyonuna ilişkin kıyaslamalar-2.

(n=101)	1.basamak doz modifikasyonu		p değeri
	Tam doz	Azaltılmış doz	
	n (%)	n (%)	
Toplam	71	30	
Genel Sağkalım, medyan (Q1, Q3)	60 (20, 110)	54 (31, 82)	^e 0,562
PFS, medyan (Q1, Q3)	57 (14, 96)	46.5 (22, 81)	^e 0,608
3.-4. derece hematolojik toksisite			^b 0,170
Yok	39 (54,9)	12 (40)	
Var	32 (45,1)	18 (60)	
3.-4. derece hematolojik olmayan toksisite			^d 0,011*
Yok	65 (91,5)	21 (70)	
Var	6 (8,5)	9 (30)	
1.basamak ara değerlendirme			^b 0,956
Tedavi yanıtı	21 (44,7)	11 (44)	
Tedavi yanıtı	26 (55,3)	14 (56)	
1.basamak tedavi yanıtı			^d 0,186
Tedavi yanıtı	7 (10,8)	0 (0)	
Tedavi yanıtı	58 (89,2)	26 (100)	

^bPearson ki-kare test^dFisher's exact test^eMann-Whitney U test

*p<0,05

PFS: Progression free survival

Tablo 23. İkincil malignite varlığına ilişkin kıyaslamalar.

(n=101)	İkincil malignite		p değeri
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Toplam	96 (95)	5 (5)	
Yaş			^d 0,196
50-59 yaş	51 (98,1)	1 (1,9)	
≥ 60 yaş	45 (91,8)	4 (8,2)	
Bulky hastalık			^d 0,999
Var	3 (100)	0 (0)	
Yok	92 (94,8)	5 (5,2)	
RT			^d 0,615
Almadı	26 (92,9)	2 (7,1)	
Aldı	70 (95,9)	3 (4,1)	

^dFisher's exact test

Birinci basamakta ABVD alan 91 hasta tedavi yanıtlarına göre tam yanıt, tama yakın yanıt, kısmi yanıt, stabil, progrese olarak gruplara ayrılmıştır. Birinci basamak tedaviye hastaların %78'i (n=71) tam yanıt verirken, ikinci basamak tedaviye %33'ü (n=6) üçüncü basamak tedaviye %23,1'i (n=3) dördüncü basamak tedaviye %40'ı (n=2) tam yanıt vermiştir. Beşinci ve altıncı basamak tedavilere tam yanıt veren hasta yoktur (Tablo 24).

Tablo 24. Basamaklara göre tedavi yanıt dağılımları.

	1.basamak	2.basamak	3.basamak	4.basamak	5.basamak	6.basamak
Tam yanıt	71 (78)	6 (33,3)	3 (23,1)	2 (40)	0 (0)	0 (0)
Tama yakın yanıt	13 (14,3)	4 (22,2)	6 (46,2)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Kısmi yanıt	3 (3,3)	4 (22,2)	1 (7,7)	1 (20)	0 (0)	1 (100)
Stabil	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Progrese	4 (4,4)	4 (22,2)	3 (23,1)	2 (40)	2 (66,7)	0 (0)
Toplam	91 (100)	18 (100)	13 (100)	5 (100)	3 (100)	1 (100)

Tablo 25. İkinci ve üçüncü basamak sonrası nakil yapılmış hastalarda basamaklara göre tedavi yanıt dağılımları.

	1.basamak	2.basamak	3.basamak	4.basamak	5.basamak	6.basamak
Tam yanıt	7 (77,8)	3 (37,5)	1 (16,7)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Tama yakın yanıt	1 (11,1)	1 (12,5)	4 (66,7)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Kısmi yanıt	1 (11,1)	4 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Stabil	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Progrese	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toplam	9 (100)	8 (100)	6 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)

İkinci ve üçüncü basamak sonrası OKHD-YDK ve/veya AHKHT yapılan 9 hasta tedavi basamaklarına yanıtları bakımından incelendi. Hastaların ikinci basamak tedaviye %37,5'i (n=3) tam yanıt verirken, %12,5'i (n=1) tama yakın yanıt, %50'si (n=4) kısmi yanıt vermiştir. Üçüncü basamak tedaviye %16,7'si (n=1) tam yanıt

verirken, %66,7'si (n=4) tama yakın yanıt vermiş, %16,7'si (n=1) progrese olmuştur (Tablo 25).

Homojen grup olması açısından birinci basamak tedavide ABVD alan 91 hastamızı dahil ettiğimiz birinci basamak ara değerlendirme ve tedavi yanıtı kıyaslamasında tam yanıt, tama yakın yanıt tedavi yanıtı grubu alınırken, kısmi yanıt, stabil ve progresyon tedavi yanıtı grubu dahil edilmiştir. Tablo 26'da tedavi yanıtı hastaların sayıları ve yüzdeleri belirtilmiştir.

Hastaların yaşlarına, histolojilerine, evrelerine, CIRS gruplamasına, ECOG PS gruplamasına, lenfosit değeri gruplamasına, 1.basamak doz modifikasyonuna göre 1.basamak ara değerlendirme yanıtı ve 1.basamak tedavi yanıtı yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 26).

Hastaların IPS-7 gruplamasına (1) göre 1.basamak tedavi yanıtı yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmazken ($p=0,999$), IPS-7 değeri 0-3 olanlarda 1. basamak ara değerlendirme yanıt yüzdesinin (%71,8), IPS-7 değeri 4-7 olanlara (%42,9) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,028$).

Hastaların IPS-7 gruplamasına (2) ve IPS-3 gruplamasına göre 1.basamak ara değerlendirme yanıtı ve 1.basamak tedavi yanıtı yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Birinci basamak ara değerlendirme ve tedavi yanıtına ilişkin kıyaslamalar.

(n=91)	1.basamak ara değerlendirme yanıtı		1.basamak tedavi yanıtı	
	n (%)	p değeri	n (%)	p değeri
Toplam	38 (41,8)	-	76 (83,5)	-
Yaş		^b 0,571		^d 0,999
50-59 yaş	21 (61,8)		38 (95)	
≥ 60 yaş	17 (54,8)		38 (92,7)	
Histoloji		^c 0,128		^c 0,322
Nodüler sklerozan	5 (41,7)		15 (93,8)	
Mikst selüler	26 (66,7)		46 (95,8)	
Lenfosit zengin	0 (0)		2 (66,7)	
Lenfosit fakir	0 (0)		2 (100)	

Alt tipi yapılamayan	7 (63,6)		11 (91,7)	
Evre		^c 0,470		^c 0,837
Erken evre <i>favorable</i>	3 (60)		13 (92,9)	
Erken evre <i>unfavorable</i>	12 (70,6)		21 (91,3)	
İleri evre	23 (53,5)		42 (95,5)	
IPS-7 grup-1		^b 0,028*		^d 0,999
0-3	28 (71,8)		48 (92,3)	
4-7	9 (42,9)		21 (95,5)	
IPS-7 grup-2		^c 0,235		^c 0,384
0-2	18 (72)		32 (91,4)	
3-4	14 (50)		31 (96,9)	
5-7	5 (71,4)		6 (85,7)	
IPS-3 grup		^d 0,503		^d 0,113
1-2	31 (56,4)		68 (95,8)	
3	7 (70)		8 (80)	
CIRS grup		^b 0,267		^d 0,593
0-3	30 (62,5)		58 (95,1)	
>3	8 (47,1)		18 (90)	
ECOG PS grup		^d 0,575		^d 0,999
0-1-2	34 (57,6)		73 (93,6)	
3-4	1 (33,3)		2 (100)	
Lenfosit grup		^d 0,169		^d 0,999
<600/mm ³	0 (0)		3 (100)	
≥600/mm ³	38 (60,3)		73 (93,6)	
1.basamak doz modifikasyonu		^b 0,814		^d 0,315
Tam doz	25 (59,5)		52 (91,2)	
Azaltılmış doz	13 (56,5)		24 (100)	

^bPearson ki-kare test

^cFisher-Freeman-Halton exact test

^dFisher's exact test

* $p < 0,05$

Ölüm nedenleri HL, ikincil malignite, HL tedavisi komplikasyonları ve diğer nedenler olarak gruplandırılmıştır. Ölüm nedenini hasta dosyalarından ve İSHOP'tan saptayabildiğimiz hastaları (n=19) değerlendirdiğimiz bu analizde; yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,248$). %36,8 (n=7) ile en sık HL tedavisi

komplasyonları ile ölüm saptanmıştır. %15,8 (n=3) ikincil malignite nedenli ölüm, %10,5 (n=2) HL nedenli ölüm saptanmıştır (Tablo 27).

Tablo 27. Ölüm nedenini saptayabildiğimiz hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı ölüm nedenleri.

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		p değeri
	%	n	%	n	%	n	
Ölüm nedeni							^c 0,248
Hodgkin lenfoma	10,5	2	20	1	7,1	1	
İkincil malignite	15,8	3	40	2	7,1	1	
Hodgkin lenfoma tedavisi komplasyonu	36,8	7	20	1	42,9	6	
Diğer nedenler	36,8	7	20	1	42,9	6	

^cFisher-Freeman-Halton exact test

Tablo 28. Tüm hasta grubunda, 50-59 yaş, 60 ve üzeri yaş gruplarında karşılaştırmalı progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım değerlendirmesi.

	Toplam	50-59 yaş	≥ 60 yaş	p değeri
PFS				^a 0,043*
Ort±ss	58,45±46,91	67,6±47,82	48,73±44,37	
Ortanca	50	59	32	
Aralık	0-195	0-195	0-172	
Genel sağkalım				^a 0,048*
Ort±ss	72,04±55,93	82,71±59,01	60,71±50,61	
Ortanca	60	72,5	49	
Aralık	1-264	3-264	1-181	

^aBağımsız gruplar t testi

*p<0,05

Yaşı 60 ve üzeri olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi (ort±ss:48,73±44,37 ay), 50-59 yaş arası hastalara (ort±ss:67.6±47,82 ay) göre anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (p=0,043). Yaşı 60 ve üzeri olan hastaların genel sağkalım süresi (ort±ss:60,71±50,61 ay), 50-59 yaş arası hastalara (ort±ss:82,71±59,01 ay) göre anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (p=0,048) (Tablo 28).

Tablo 29 ve 30'da birinci basamakta ABVD alan hastaların (n=91) (homojen grup olması açısından) 6 ay, 1 yıl ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdeleri ve progresyonsuz sağkalım süreleri sunulmuştur. Progresyonsuz sağkalım ilk 6 ayda %100 olduğu için bu süreye ilişkin değerlendirme gerçekleştirilememiştir.

Hastaların yaşlarına göre 1 yıllık ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdeleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,999$, $p=0,212$). Yaşı 60 ve üzerinde olan hasta grubunda progresyonsuz sağkalım süresinin (Ort±ss:48,73±44,37 ay), 50-59 yaş grubunda olan hastalara göre (Ort±ss 68,88±46,2 ay) istatistiksel olarak anlamlı kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,027$).

Hastaların histolojilerine göre 1 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdeleri ve progresyonsuz sağkalım süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,650$, $p=0,541$). Histolojisi mikst selüler olanlarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdesi (%98,1, n=53) daha yüksek iken, lenfositten zengin hastalarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdesinin (%75, n=3) daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,020$).

Hastaların cinsiyetlerine, evrelerine, B semptomu varlığına, EBV pozitifliğine, IPS-7 gruplarına (1), IPS-7 gruplarına (2), IPS-3, CCI gruplarına, CIRS gruplarına, ECOG PS gruplarına, lenfosit değeri gruplarına, lökosit değeri gruplarına, Hgb değeri gruplarına, albümin değeri gruplarına, *bulky* hastalık varlığına, dalak tutulumuna, karaciğer tutulumuna, ektranodal tutulumuna, kemik iliği tutulumuna, 1.basamak ara değerlendirme yanıtına, 2.basamak tedavi yanıtına göre 1 yıllık ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdeleri ve progresyonsuz sağkalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 30).

Hastaların 1.basamak tedavi yanıtına göre 1 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdeleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,120$). Birinci basamak tedaviye yanıtı olmayan hastalarda yanıtı olan hastalara göre 2 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdesi anlamlı olarak daha düşük ve progresyonsuz sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,043$, $p=0,023$).

Tablo 29. Progresyonsuz sağkalıma ilişkin değerlendirmeler.

Progresyonsuz sağkalım (n=91)	Toplam n	Progresyon n (%)	PFS Ort±ss	p değeri p
Genel sağkalım	91	10 (11)	58,03±46,09	-
Yaş				^e 0,027*
50-59 yaş	42	3 (7,1)	68,88±46,2	
≥ 60 yaş	49	7 (14,3)	48,73±44,37	
Cinsiyet				^e 0,648
Kadın	37	3 (8,1)	53,59±41,57	
Erkek	54	7 (13)	61,07±49,1	
Histoloji				^e 0,541
Nodüler sklerozan	17	3 (17,6)	58±52,6	
Mikst selüler	54	2 (3,7)	57,48±42,94	
Lenfositten zengin	4	1 (25)	33±28,88	
Lenfositten fakir	2	1 (50)	22±5,66	
Alt tipi yapılamayan	14	3 (21,4)	72,5±54,51	
Evre grup				^e 0,319
Erken evre <i>favorable</i>	14	0 (0)	74,5±45,85	
Erken evre <i>unfavorable</i>	29	4 (13,8)	53,59±46,52	
İleri evre	48	6 (12,5)	55,92±45,82	
B semptomu				^e 0,281
Yok	37	1 (2,7)	64,54±50,09	
Var	54	9 (16,7)	53,57±43,05	
EBV pozitifliği				^e 0,361
Yok	24	2 (8,3)	39,88±34,27	
Var	39	2 (5,1)	46,95±35,63	
IPS-7 grup1				^e 0,232
0-3	59	7 (11,9)	54,85±43,85	
4-7	24	2 (8,3)	70,71±51,91	
IPS-7 grup-2				^e 0,632
0-2	39	6 (15,4)	54,33±45,09	
3-4	37	3 (8,1)	62,86±48,1	
5-7	7	0 (0)	69,71±50,09	
IPS-3 grup				^e 0,937
1-2	80	10 (12,5)	58,41±47,18	
3	11	0 (0)	55,27±39,04	
CCI grup				^e 0,076
1	35	3 (8,6)	69,86±49,46	
2+	56	7 (12,5)	50,64±42,65	

CIRS grup				°0,258
0-3	69	8 (11,6)	61,72±48,63	
>3	22	2 (9,1)	46,45±35,5	
EKOG grup				°0,062
0-1-2	84	10 (11,9)	61,13±45,52	
3-4	4	0 (0)	29±51,34	
Lenfosit grup				°0,201
<600/mm ³	3	1 (33,3)	20±5,29	
≥600/mm ³	88	9 (10,2)	59,33±46,32	
Lökosit grup				°0,256
≥15000/mm ³	8	1 (12,5)	76,25±49,48	
<15000/mm ³	83	9 (10,8)	56,28±45,68	
Hgb grup				°0,313
<10,5 g/dL	27	2 (7,4)	64,7±44,94	
≥10,5 g/dL	64	8 (12,5)	55,22±46,63	
Albumin grup				°0,613
<4 g/dL	47	3 (6,4)	62,62±48,46	
≥4 g/dL	36	6 (16,7)	55,28±44,3	
Bulky hastalık				°0,267
Var	2	0 (0)	27,5±26,16	
Yok	89	10 (11,2)	58,72±46,29	
Dalak tutulumu				°0,641
Var	25	3 (12)	53,36±42,4	
Yok	66	7 (10,6)	59,8±47,6	
Karaciğer tutulumu				°0,154
Var	11	0 (0)	73,36±43,68	
Yok	80	10 (12,5)	55,93±46,27	
Ekstranodal tutulum				°0,773
Var	15	1 (6,7)	54,8±46,37	
Yok	76	9 (11,8)	58,67±46,32	
Kemik iliği tutulumu				°0,847
Var	13	0 (0)	63,92±54,39	
Yok	78	10 (12,8)	57,05±44,89	
1.basamak ara değerlendirme				°0,675
Tedavi yanıtı	27	6 (22,2)	57,07±41,32	
Tedavi yanıtı	38	4 (10,5)	54,58±47,09	
1.basamak tedavi yanıtı				°0,023*
Tedavi yanıtı	5	2 (40)	25±30,32	
Tedavi yanıtı	76	8 (10,5)	66,47±45,19	

2.basamak tedavi yanıtı				°0,439
Tedavi yanıtı	3	1 (33,3)	31±42,15	
Tedavi yanıtı	6	5 (83,3)	45±37,23	

^cFisher-Freeman-Halton exact test

^dFisher's exact test

^eMann-Whitney U test

^fKruskal-Wallis test

* $p<0,05$

Tablo 30. 6 ay, 1 yıl ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalıma ilişkin değerlendirmeler.

Progresyonsuz	Toplam	Progresyon	6 aylık sağkalım		1 yıllık sağkalım		2 yıllık sağkalım	
sağkalım (n=91)	n	n (%)	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Genel sağkalım	91	10 (11)	91 (100)	-	89 (97,8)	-	85 (93,4)	-
Yaş				-		°0,999		°0,212
50-59 yaş	42	3 (7,1)	42 (100)		41 (97,6)		41 (97,6)	
≥ 60 yaş	49	7 (14,3)	49 (100)		48 (98)		44 (89,8)	
Cinsiyet				-		°0,999		°0,684
Kadın	37	3 (8,1)	37 (100)		36 (97,3)		34 (91,9)	
Erkek	54	7 (13)	54 (100)		53 (98,1)		51 (94,4)	
Histoloji				-		°0,650		°0,020*
Nodüler sklerozan	17	3 (17,6)	17 (100)		16 (94,1)		15 (88,2)	
Mikst selüler	54	2 (3,7)	54 (100)		53 (98,1)		53 (98,1)	
Lenfositten zengin	4	1 (25)	4 (100)		4 (100)		3 (75)	
Lenfositten fakir	2	1 (50)	2 (100)		2 (100)		1 (50)	
Alt tipi yapılamayan	14	3 (21,4)	14 (100)		14 (100)		13 (92,9)	
Evre grup				-		°0,999		°0,851
Erken evre <i>favorable</i>	14	0 (0)	14 (100)		14 (100)		14 (100)	
Erken evre <i>unfavorable</i>	29	4 (13,8)	29 (100)		28 (96,6)		27 (93,1)	
İleri evre	48	6 (12,5)	48 (100)		47 (97,9)		44 (91,7)	
B semptomu				-		°0,999		°0,395
Yok	37	1 (2,7)	37 (100)		36 (97,3)		36 (97,3)	
Var	54	9 (16,7)	54 (100)		53 (98,1)		49 (90,7)	
EBV pozitifliği				-		°0,381		°0,552
Yok	24	2 (8,3)	24 (100)		23 (95,8)		22 (91,7)	
Var	39	2 (5,1)	39 (100)		39 (100)		38 (97,4)	
IPS-7 grup1				-		°0,999		°0,315

0-3	59	7 (11,9)	59 (100)		57 (96,6)		54 (91,5)	
4-7	24	2 (8,3)	24 (100)		24 (100)		24 (100)	
IPS-7 grup-2				-		°0,582		°0,130
0-2	39	6 (15,4)	39 (100)		37 (94,9)		34 (87,2)	
3-4	37	3 (8,1)	37 (100)		37 (100)		37 (100)	
5-7	7	0 (0)	7 (100)		7 (100)		7 (100)	
IPS-3 grup				-		°0,999		°0,999
1-2	80	10 (12,5)	80 (100)		78 (97,5)		74 (92,5)	
3	11	0 (0)	11 (100)		11 (100)		11 (100)	
CCI grup				-		°0,999		°0,999
1	35	3 (8,6)	35 (100)		34 (97,1)		33 (94,3)	
2+	56	7 (12,5)	56 (100)		55 (98,2)		52 (92,9)	
CIRS grup				-		°0,427		°0,629
0-3	69	8 (11,6)	69 (100)		68 (98,6)		65 (94,2)	
>3	22	2 (9,1)	22 (100)		21 (95,5)		20 (90,9)	
EKOG grup				-		°0,999		°0,999
0-1-2	84	10 (11,9)	84 (100)		82 (97,6)		78 (92,9)	
3-4	4	0 (0)	4 (100)		4 (100)		4 (100)	
Lenfosit grup				-		°0,999		°0,187
<600/mm ³	3	1 (33,3)	3 (100)		3 (100)		2 (66,7)	
≥600/mm ³	88	9 (10,2)	88 (100)		86 (97,7)		83 (94,3)	
Lökosit grup				-		°0,999		°0,999
≥15000/mm ³	8	1 (12,5)	8 (100)		8 (100)		8 (100)	
<15000/mm ³	83	9 (10,8)	83 (100)		81 (97,6)		77 (92,8)	
Hgb grup				-		°0,999		°0,665
<10,5 g/dL	27	2 (7,4)	27 (100)		27 (100)		26 (96,3)	
≥10,5 g/dL	64	8 (12,5)	64 (100)		62 (96,9)		59 (92,2)	
Albumin grup				-		°0,185		°0,161
<4 g/dL	47	3 (6,4)	47 (100)		47 (100)		46 (97,9)	
≥4 g/dL	36	6 (16,7)	36 (100)		34 (94,4)		32 (88,9)	
Bulky hastalık				-		°0,999		°0,999
Var	2	0 (0)	2 (100)		2 (100)		2 (100)	
Yok	89	10 (11,2)	89 (100)		87 (97,8)		83 (93,3)	
Dalak tutulumu				-		°0,476		°0,665
Var	25	3 (12)	25 (100)		24 (96)		23 (92)	
Yok	66	7 (10,6)	66 (100)		65 (98,5)		62 (93,9)	
Karaciğer tutulumu				-		°0,999		°0,999
Var	11	0 (0)	11 (100)		11 (100)		11 (100)	
Yok	80	10 (12,5)	80 (100)		78 (97,5)		74 (92,5)	

Ekstranodal tutulum				-		^d 0,999		^d 0,584
Var	15	1 (6,7)	15 (100)		15 (100)		15 (100)	
Yok	76	9 (11,8)	76 (100)		74 (97,4)		70 (92,1)	
Kemik iliği tutulumu				-		^d 0,999		^d 0,588
Var	13	0 (0)	13 (100)		13 (100)		13 (100)	
Yok	78	10 (12,8)	78 (100)		76 (97,4)		72 (92,3)	
1.basamak ara değerlendirme				-		^d 0,169		^d 0,224
Tedavi yanıtı	27	6 (22,2)	27 (100)		25 (92,6)		23 (85,2)	
Tedavi yanıtı	38	4 (10,5)	38 (100)		38 (100)		36 (94,7)	
1.basamak tedavi yanıtı				-		^d 0,120		^d 0,042*
Tedavi yanıtı	5	2 (40)	5 (100)		4 (80)		3 (60)	
Tedavi yanıtı	76	8 (10,5)	76 (100)		75 (98,7)		72 (94,7)	
2.basamak tedavi yanıtı				-		^d 0,999		^d 0,999
Tedavi yanıtı	3	1 (33,3)	3 (100)		3 (100)		2 (66,7)	
Tedavi yanıtı	6	5 (83,3)	6 (100)		5 (83,3)		3 (50)	

^cFisher-Freeman-Halton exact test

^dFisher's exact test

^eMann-Whitney U test

^fKruskal-Wallis test

* $p < 0,05$

Tablo 31 ve 32’te birinci basamakta ABVD alan hastaların (n=91) (homojen grup olması açısından) 1 yıl, 2 yıl ve 5 yıllık sağkalım yüzdeleri ve genel sağkalım süreleri sunulmuştur. 2 hastanın ölüm bilgisine ulaşılamamış olup değerlendirme 89 hasta üzerinden yapılmıştır.

Hastaların yaşlarına göre genel sağkalım süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,134$). Yaşı 60 ve üzeri olanlarda, 50-59 yaş grubuna göre 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,009$, $p=0,005$, $p=0,003$).

Hastaların evrelerine göre 5 yıllık sağkalım yüzdeleri ve genel sağkalım süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,180$). Erken evre *unfavorable* olan hastalarda, erken evre *favorable* ve ileri evre hastalara göre 2 yıllık, 3 yıllık sağkalım yüzdeleri anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,044$, $p=0,016$).

Hastaların cinsiyetlerine, histolojilerine, B semptomu varlığına, EBV pozitifliğine, IPS-7 gruplarına (1), IPS-7 gruplarına (2), IPS-3 gruplarına, CIRS gruplarına, ECOG PS gruplarına, lökosit değeri gruplarına, Hgb değeri gruplarına,

albümin değeri gruplarına, *Bulky* kitle varlığına, dalak tutulumuna, karaciğer tutulumuna, ektranodal tutulumuna, kemik iliği tutulumuna, 1.basamak ara değerlendirme yanıtına, 2.basamak tedavi yanıtına göre 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım yüzdeleri ve genel sağkalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 31).

Hastaların CCI gruplarına göre genel sağkalım süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,069$). CCI değeri 2 ve üzerinde olan hastalarda, CCI değeri 1 olanlara göre 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım yüzdelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,046$, $p=0,026$, $p=0,004$).

Hastaların tanıdaki lenfosit değeri gruplarına göre 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım yüzdeleri ve genel sağkalım süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,330$, $p=0,082$). Lenfosit değeri $<600/\text{mm}^3$ olan hastalarda, lenfosit değeri $\geq 600/\text{mm}^3$ olan hastalara göre 3 yıllık sağkalım yüzdesinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,047$).

Hastaların 1.basamak tedavi yanıtına göre 5 yıllık sağkalım yüzdeleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,543$). Birinci basamak tedaviye yanıtı olmayan hastalarda, yanıtı olan hastalara göre 2 yıllık ve 3 yıllık sağkalım yüzdelerinin daha düşük ve genel sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,029$, $p=0,043$, $p=0,023$).

Tablo 31. Genel sağkalıma ilişkin değerlendirmeler.

Sağkalım (n=91)	Toplam	Ölüm	Genel Sağkalım	
	n	n (%)	Ort±ss	p değeri
Genel sağkalım	89	26 (29,2)	63,72±51,40	-
Yaş				^e 0,134
50-59 yaş	41	4 (9,8)	72,66±54,79	
≥ 60 yaş	48	22 (45,8)	56,08±47,56	
Cinsiyet				^e 0,376
Kadın	36	12 (33,3)	54,47±40,09	
Erkek	53	14 (26,4)	70±57,35	
Histoloji				[§] 0,497
Nodüler sklerozan	17	7 (41,2)	73,24±56,36	
Mikst selüler	52	12 (23,1)	57,42±43,12	

Lenfositten zengin	4	2 (50)	34,25±27,87	
Lenfositten fakir	2	1 (50)	50±33,94	
Alt tipi yapılamayan	14	4 (28,6)	85,93±72,84	
Evre				€0,358
Erken Evre <i>favorable</i>	14	3 (21,4)	74,5±45,85	
Erken Evre <i>unfavorable</i>	27	9 (33,3)	58,89±61,33	
İleri evre	48	14 (29,2)	63,29±47,28	
B semptomu				€0,662
Yok	37	6 (16,2)	65,3±49,48	
Var	52	20 (38,5)	62,6±53,17	
EBV pozitifliği				€0,510
Yok	24	7 (29,2)	42,67±33,51	
Var	39	12 (30,8)	47,77±34,87	
IPS-7 grup1				€0,405
0-3	58	14 (24,1)	59,9±45,42	
4-7	23	9 (39,1)	77,96±66,25	
IPS-7 grup-2				€0,908
0-2	39	7 (17,9)	61,13±47,06	
3-4	35	15 (42,9)	68,43±59,2	
5-7	7	1 (14,3)	69,71±50,09	
IPS-3 grup				€0,736
1-2	78	23 (29,5)	64,86±53,05	
3	11	3 (27,3)	55,64±38,63	
CCI grup				€0,069
1	34	4 (11,8)	79,29±60,81	
2+	55	22 (40)	54,09±42,41	
CIRS grup				€0,334
0-3	68	16 (23,5)	67,87±55,19	
>3	21	10 (47,6)	50,29±34,2	
EKOG grup				€0,059
0-1-2	82	21 (25,6)	67,06±51,23	
3-4	4	3 (75)	29±51,34	
Lenfosit grup				€0,502
<600/mm ³	3	2 (66,7)	38,67±31,01	
≥600/mm ³	86	24 (27,9)	64,59±51,86	
Lökosit grup				€0,377
≥15000/mm ³	7	3 (42,9)	79±53,15	
<15000/mm ³	82	23 (28)	62,41±51,37	
Hgb grup				€0,446

<10,5 g/dL	26	9 (34,6)	71,69±58,43	
≥10,5 g/dL	63	17 (27)	60,43±48,32	
Albumin grup				^e 0,943
<4 g/dL	45	15 (33,3)	67,62±56,95	
≥4 g/dL	36	8 (22,2)	61,78±46,64	
Bulky hastalık				^e 0,213
Var	2	0 (0)	27,5±26,16	
Yok	87	26 (29,9)	64,55±51,61	
Dalak tutulumu				^e 0,658
Var	25	6 (24)	56,88±40,92	
Yok	64	20 (31,3)	66,39±55,01	
Karaciğer tutulumu				^e 0,262
Var	11	5 (45,5)	73,73±43,15	
Yok	78	21 (26,9)	62,31±52,54	
Ekstranodal tutulum				^e 0,701
Var	15	5 (33,3)	56,53±44,63	
Yok	74	21 (28,4)	65,18±52,82	
Kemik iliği tutulumu				^e 0,940
Var	13	3 (23,1)	64,23±54,09	
Yok	76	23 (30,3)	63,63±51,3	
1.basamak ara değerlendirme				^e 0,568
Tedavi yanıtı				
Tedavi yanıtı	27	11 (40,7)	61,96±40,06	
Tedavi yanıtı	37	8 (21,6)	63,86±59,72	
1.basamak tedavi yanıtı				^e 0,023*
Tedavi yanıtı				
Tedavi yanıtı	5	2 (40)	27,6±28,98	
Tedavi yanıtı	75	18 (24)	72,8±50,44	
2.basamak tedavi yanıtı				^e 0,197
Tedavi yanıtı				
Tedavi yanıtı	3	1 (33,3)	41,33±32,81	
Tedavi yanıtı	6	3 (50)	96,83±84,58	

^bPearson ki-kare test
Whitney U test

^cFisher-Freeman-Halton exact test
**p*<0,05

^dFisher's exact test

^eMann-

Tablo 32. 2 yıl, 3 yıl ve 5 yıllık sağkalıma ilişkin değerlendirmeler.

Sağkalım (n=91)	Topl am	Ölüm	2 yıllık sağkalım		3 yıllık sağkalım		5 yıllık sağkalım	
	n	n (%)	n (%)	p değeri	n (%)	P değeri	n (%)	p değeri
Genel sağkalım	89	26 (29,2)	78 (87,6)	-	77 (86,5)	-	73 (82)	-
Yaş				^b 0,009*		^b 0,005*		^b 0,003*
50-59 yaş	41	4 (9,8)	40 (97,6)		40 (97,6)		39 (95,1)	
≥ 60 yaş	48	22 (45,8)	38 (79,2)		37 (77,1)		34 (70,8)	
Cinsiyet				^d 0,751		^d 0,535		^b 0,155
Kadın	36	12 (33,3)	31 (86,1)		30 (83,3)		27 (75)	
Erkek	53	14 (26,4)	47 (88,7)		47 (88,7)		46 (86,8)	
Histoloji				^c 0,221		^c 0,089		^c 0,200
Nodüler sklerozan	17	7 (41,2)	15 (88,2)		15 (88,2)		14 (82,4)	
Mikst selüler	52	12 (23,1)	47 (90,4)		47 (90,4)		45 (86,5)	
Lenfositten zengin	4	2 (50)	2 (50)		2 (50)		2 (50)	
Lenfositten fakir	2	1 (50)	2 (100)		1 (50)		1 (50)	
Alt tipi yapılamayan	14	4 (28,6)	12 (85,7)		12 (85,7)		11 (78,6)	
Evre				^c 0,044*		^c 0,016*		^c 0,180
Erken Evre <i>favorable</i>	14	3 (21,4)	14 (100)		14 (100)		13 (92,9)	
Erken Evre <i>unfavorable</i>	27	9 (33,3)	20 (74,1)		19 (70,4)		19 (70,4)	
İleri evre	48	14 (29,2)	44 (91,7)		44 (91,7)		41 (85,4)	
B semptomu				^d 0,350		^d 0,346		^b 0,137
Yok	37	6 (16,2)	34 (91,9)		34 (91,9)		33 (89,2)	
Var	52	20 (38,5)	44 (84,6)		43 (82,7)		40 (76,9)	
EBV pozitifliği				^d 0,735		^d 0,999		^b 0,955
Yok	24	7 (29,2)	19 (79,2)		19 (79,2)		18 (75)	
Var	39	12 (30,8)	33 (84,6)		32 (82,1)		29 (74,4)	
IPS-7 grup1				^d 0,458		^d 0,278		^d 0,205
0-3	58	14 (24,1)	52 (89,7)		52 (89,7)		50 (86,2)	
4-7	23	9 (39,1)	19 (82,6)		18 (78,3)		17 (73,9)	
IPS-7 grup-2				^c 0,181		^c 0,134		^b 0,510
0-2	39	7 (17,9)	36 (92,3)		36 (92,3)		34 (87,2)	
3-4	35	15 (42,9)	28 (80)		27 (77,1)		27 (77,1)	
5-7	7	1 (14,3)	7 (100)		7 (100)		6 (85,7)	

IPS-3 grup				^d 0,621		^d 0,640		^d 0,409
1-2	78	23 (29,5)	69 (88,5)		68 (87,2)		65 (83,3)	
3	11	3 (27,3)	9 (81,8)		9 (81,8)		8 (72,7)	
CCI grup				^d 0,046*		^d 0,026*		^b 0,004*
1	34	4 (11,8)	33 (97,1)		33 (97,1)		33 (97,1)	
2+	55	22 (40)	45 (81,8)		44 (80)		40 (72,7)	
CIRS grup				^d 0,999		^d 0,724		^d 0,193
0-3	68	16 (23,5)	59 (86,8)		58 (85,3)		58 (85,3)	
>3	21	10 (47,6)	19 (90,5)		19 (90,5)		15 (71,4)	
EKOG grup				^d 0,053		^d 0,065		^d 0,122
0-1-2	82	21 (25,6)	75 (91,5)		74 (90,2)		70 (85,4)	
3-4	4	3 (75)	2 (50)		2 (50)		2 (50)	
Lenfosit grup				^d 0,330		^d 0,047*		^d 0,082
<600/mm ³	3	2 (66,7)	2 (66,7)		1 (33,3)		1 (33,3)	
≥600/mm ³	86	24 (27,9)	76 (88,4)		76 (88,4)		72 (83,7)	
Lökosit grup				^d 0,999		^d 0,999		^d 0,605
≥15000/mm ³	7	3 (42,9)	6 (85,7)		6 (85,7)		5 (71,4)	
<15000/mm ³	82	23 (28)	72 (87,8)		71 (86,6)		68 (82,9)	
Hgb grup				^d 0,287		^d 0,101		^d 0,224
<10,5 g/dL	26	9 (34,6)	21 (80,8)		20 (76,9)		19 (73,1)	
≥10,5 g/dL	63	17 (27)	57 (90,5)		57 (90,5)		54 (85,7)	
Albumin grup				^d 0,999		^d 0,747		^b 0,189
<4 g/dL	45	15 (33,3)	39 (86,7)		38 (84,4)		35 (77,8)	
≥4 g/dL	36	8 (22,2)	32 (88,9)		32 (88,9)		32 (88,9)	
Bulky kitle				^d 0,999		^d 0,999		^d 0,999
Var	2	0 (0)	2 (100)		2 (100)		2 (100)	
Yok	87	26 (29,9)	76 (87,4)		75 (86,2)		71 (81,6)	
Dalak tutulumu				^d 0,999		^d 0,999		^d 0,999
Var	25	6 (24)	22 (88)		22 (88)		21 (84)	
Yok	64	20 (31,3)	56 (87,5)		55 (85,9)		52 (81,3)	
Karaciğer tutulumu				^d 0,999		^d 0,999		^d 0,999
Var	11	5 (45,5)	10 (90,9)		10 (90,9)		9 (81,8)	
Yok	78	21 (26,9)	68 (87,2)		67 (85,9)		64 (82,1)	
Ekstranodal tutulum				^d 0,999		^d 0,999		^d 0,729
Var	15	5 (33,3)	13 (86,7)		13 (86,7)		12 (80)	
Yok	74	21 (28,4)	65 (87,8)		64 (86,5)		61 (82,4)	
Kemik iliği tutulumu				^d 0,660		^d 0,999		^d 0,999
Var	13	3 (23,1)	11 (84,6)		11 (84,6)		11 (84,6)	
Yok	76	23 (30,3)	67 (88,2)		66 (86,8)		62 (81,6)	

1.basamak ara değerlendirme				^d 0,689		^d 0,999		^b 0,543
Tedavi yanıtı	27	11 (40,7)	25 (92,6)		24 (88,9)		21 (77,8)	
Tedavi yanıtı	37	8 (21,6)	32 (86,5)		32 (86,5)		31 (83,8)	
1.basamak tedavi yanıtı				^d 0,029*		^d 0,043*		^d 0,115
Tedavi yanıtı	5	2 (40)	3 (60)		3 (60)		3 (60)	
Tedavi yanıtı	75	18 (24)	72 (96)		71 (94,7)		67 (89,3)	
2.basamak tedavi yanıtı				^d 0,333		^d 0,333		^d 0,999
Tedavi yanıtı	3	1 (33,3)	2 (66,7)		2 (66,7)		2 (66,7)	
Tedavi yanıtı	6	3 (50)	6 (100)		6 (100)		4 (66,7)	

^bPearson ki-kare test

^cFisher-Freeman-Halton exact test

^dFisher's exact test

^eMann-Whitney U test

* $p < 0,05$

İkinci basamak tedavilerini almış olan hastalarda; OKHD-YDK/AHKHT olan ve olmayanlar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,069$, $p=0,203$). OKHD-YDK /AHKHT olan ve olmayanlar arasında 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım ve 1 yıllık ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 33).

Tablo 33. İkinci basamak tedavilerini almış olan hastalarda kemik iliği nakli olma durumuna göre sağkalım değerlendirmeleri.

(n=22)	Kök Hücre nakli		p değeri
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Toplam	12 (54,5)	10 (45,5)	-
Genel Sağkalım, medyan (Q1, Q3)	52 (22,5, 89)	108 (80, 149)	^e 0,069
2 yıllık sağkalım	9 (75)	9 (90)	^d 0,594
5 yıllık sağkalım	7 (58,3)	8 (80)	^d 0,381
PFS, medyan (Q1, Q3)	16 (13, 53,5)	55 (30, 84)	^e 0,203
1 yıllık progresyonsuz sağkalım	11 (91,7)	8 (80)	^d 0,571
2 yıllık progresyonsuz sağkalım	7 (58,3)	8 (80)	^d 0,381

^dFisher's exact test

^eMann-Whitney U test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

Hastaların yaşı, cinsiyeti, histolojisi, evresi, EBV pozitifliği, IPS-7 grupları (1), IPS-7 grupları (2), IPS-3 grupları, CCI grupları, CIRS gruplaması, ECOG PS grupları,

lökosit değeri grupları, Hgb değeri grupları, albümin değeri grupları, *bulky* hastalık varlığı, dalak tutulumu varlığı, karaciğer tutulumu varlığı, ektranodal tutulum varlığı, kemik iliği tutulumu varlığı, 1.basamak ara değerlendirme tedavi yanıtı ve 2.basamak tedavi yanıtına göre progresyon yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 34).

B semptomu olanlarda progresyon yüzdesi (%26,2, n=16), B semptomu olmayanlara göre (%10, n=4) anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,045$).

Lenfosit değeri $<600/\text{mm}^3$ olanlarda progresyon yüzdesi (%60, n=3), lenfosit değeri $\geq 600/\text{mm}^3$ olanlara (%16,8, n=16) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,046$).

Birinci basamak tedavi yanıtsız olanlarda progresyon yüzdesi (%57,1 n=4), birinci basamak tedavi yanıtı olanlara (%19, n=16) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,039$) (Tablo 34).

Tablo 34. Progresyona ilişkin kıyaslamalar.

Progresyon	Toplam	Progresyon(-)	Progresyon(+)	<i>p</i> değeri
	n	n (%)	n (%)	
Genel sağkalım	101	81 (80,2)	20 (19,8)	
Yaş				^b 0,177
50-59 yaş	52	39 (75)	13 (25)	
≥ 60 yaş	49	42 (85,7)	7 (14,3)	
Cinsiyet				^b 0,163
Kadın	39	34 (87,2)	5 (12,8)	
Erkek	62	47 (75,8)	15 (24,2)	
Histoloji				^c 0,061
Nodüler sklerozan	21	14 (66,7)	7 (33,3)	
Mikst selüler	59	52 (88,1)	7 (11,9)	
Lenfositten zengin	5	3 (60)	2 (40)	
Lenfositten fakir	2	1 (50)	1 (50)	
Alt tipi yapılamayan	14	11 (78,6)	3 (21,4)	
Evre				^b 0,691
Erken evre <i>favorable</i>	16	14 (87,5)	2 (12,5)	

Erken evre <i>unfavorable</i>	31	25 (80,6)	6 (19,4)	
İleri evre	54	42 (77,8)	12 (22,2)	
B semptomu				^b 0,045*
Yok	40	36 (90)	4 (10)	
Var	61	45 (73,8)	16 (26,2)	
EBV pozitifliği				^d 0,701
Yok	26	22 (84,6)	4 (15,4)	
Var	41	37 (90,2)	4 (9,8)	
IPS-7 grup1				^b 0,766
0-3	64	52 (81,3)	12 (18,8)	
4-7	28	22 (78,6)	6 (21,4)	
IPS-7 grup-2				^b 0,397
0-2	42	33 (78,6)	9 (21,4)	
3-4	43	34 (79,1)	9 (20,9)	
5-7	7	7 (100)	0 (0)	
IPS-3 grup				^d 0,454
1-2	88	70 (79,5)	18 (20,5)	
3	12	11 (91,7)	1 (8,3)	
CCI grup				^b 0,209
1	43	32 (74,4)	11 (25,6)	
2+	58	49 (84,5)	9 (15,5)	
CIRS grup				^d 0,228
0-3	79	61 (77,2)	18 (22,8)	
>3	22	20 (90,9)	2 (9,1)	
ECOG PS grup				^d 0,579
0-1-2	94	74 (78,7)	20 (21,3)	
3-4	4	4 (100)	0 (0)	
Lenfosit grup				^b 0,046*
<600/mm ³	5	2 (40)	3 (60)	
≥600/mm ³	95	79 (83,2)	16 (16,8)	
Lökosit grup				^d 0,679
≥15000/mm ³	9	7 (77,8)	2 (22,2)	
<15000/mm ³	91	74 (81,3)	17 (18,7)	
Hgb grup				^b 0,188
<10,5 g/dL	28	25 (89,3)	3 (10,7)	
≥10,5 g/dL	72	56 (77,8)	16 (22,2)	
Albümin grup				^b 0,115

<4 g/dL	51	44 (86,3)	7 (13,7)	
≥4 g/dL	41	30 (73,2)	11 (26,8)	
Bulky hastalık				^d 0,472
Var	3	2 (66,7)	1 (33,3)	
Yok	97	79 (81,4)	18 (18,6)	
Dalak tutulumu				^b 0,799
Var	28	22 (78,6)	6 (21,4)	
Yok	73	59 (80,8)	14 (19,2)	
Karaciğer tutulumu				^d 0,999
Var	14	11 (78,6)	3 (21,4)	
Yok	87	70 (80,5)	17 (19,5)	
Ekstranodal tutulum sayısı				^d 0,751
Var	18	14 (77,8)	4 (22,2)	
Yok	83	67 (80,7)	16 (19,3)	
Kemik iliği tutulumu				^d 0,729
Var	15	13 (86,7)	2 (13,3)	
Yok	86	68 (79,1)	18 (20,9)	
1.basamak ara değerlendirme				^b 0,054
Tedavi yanıtı	32	21 (65,6)	11 (34,4)	
Tedavi yanıtı	40	34 (85)	6 (15)	
1.basamak tedavi yanıtı				^d 0,039*
Tedavi yanıtı	7	3 (42,9)	4 (57,1)	
Tedavi yanıtı	84	68 (81)	16 (19)	
2.basamak tedavi yanıtı				^d 0,559
Tedavi yanıtı	8	2 (25)	6 (75)	
Tedavi yanıtı	10	1 (10)	9 (90)	

^bPearson ki-kare test

^cFisher-Freeman-Halton exact test

^dFisher's exact test

* $p < 0,05$

2 hastanın sağkalım verisine ulaşamamış olup, Tablo 35'te sunulan analiz 99 hasta üzerinden yapılmıştır. Hastaların cinsiyeti, histolojisi, evresi, EBV pozitifliği, IPS-3 grupları, CIRS gruplaması, ECOG PS grupları, lökosit değeri grupları, Hgb değeri grupları, albümin değeri grupları, *bulky* hastalık varlığı, dalak tutulumu varlığı, karaciğer tutulumu varlığı, ektranodal tutulum varlığı, kemik iliği tutulumu varlığı, 1.basamak ara değerlendirme tedavi yanıtı, 1.basamak tedavi yanıtı ve 2.basamak

tedavi yanıtına göre sağkalım yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 35).

Yaşı 60 ve üzeri olanlarda sağkalım yüzdesinin (%54,2, n=26), 50-59 yaş arası hastalara (%80,4, n=41) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p=0,005$), B semptomu olanlarda sağkalım yüzdesinin (%57,6, n=34), B semptomu olmayan hastalara (%82,5, n=33) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p=0,009$), IPS-7 düzeyi 4-7 olanlarda sağkalım yüzdesinin (%51,9 n=14), IPS-7 düzeyi 0-3 olanlara (%74,6, n=47) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p=0,034$), IPS-7 düzeyi 3-4 olanlarda sağkalım yüzdesinin (%51,2, n=21), IPS 0-2 olanlara (%81, n=34) ve 5-7 olanlara (%85,7, n=6) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p=0,008$), CCI'i 2 ve üzeri olanlarda sağkalım yüzdesi (%59,6, n=34), CCI'i 1 olan hastalara (%78,6, n=33) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p=0,047$), lenfosit değeri $<600/\text{mm}^3$ olanlarda sağkalım yüzdesinin (%20, n=1), lenfosit değeri $\geq 600/\text{mm}^3$ olan hastalara (%69,9, n=65) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,038$) (Tablo 35).

Tablo 35. Sağkalıma ilişkin kıyaslamalar.

Sağkalım	Toplam	Sağ	Ölüm	p değeri
	n	n (%)	n (%)	
Genel sağkalım	99	67 (66,3)	32 (31,7)	
Yaş				^b 0,005*
50-59 yaş	51	41 (80,4)	10 (19,6)	
≥ 60 yaş	48	26 (54,2)	22 (45,8)	
Cinsiyet				^b 0,448
Kadın	38	24 (63,2)	14 (36,8)	
Erkek	61	43 (70,5)	18 (29,5)	
Histoloji				^c 0,365
Nodüler sklerozan	21	11 (52,4)	10 (47,6)	
Mikst selüler	57	42 (73,7)	15 (26,3)	
Lenfositten zengin	5	3 (60)	2 (40)	
Lenfositten fakir	2	1 (50)	1 (50)	
Alt tipi yapılamayan	14	10 (71,4)	4 (28,6)	
Evre				^b 0,735
Erken Evre <i>favorable</i>	16	12 (75)	4 (25)	

Erken Evre <i>unfavorable</i>	29	20 (69)	9 (31)	
İleri evre	54	35 (64,8)	19 (35,2)	
B semptomu				^b 0,009*
Yok	40	33 (82,5)	7 (17,5)	
Var	59	34 (57,6)	25 (42,4)	
EBV pozitifliği				^b 0,936
Yok	26	18 (69,2)	8 (30,8)	
Var	41	28 (68,3)	13 (31,7)	
IPS-7 grup1				^b 0,034*
0-3	63	47 (74,6)	16 (25,4)	
4-7	27	14 (51,9)	13 (48,1)	
IPS-7 grup-2				^c 0,008*
0-2	42	34 (81)	8 (19)	
3-4	41	21 (51,2)	20 (48,8)	
5-7	7	6 (85,7)	1 (14,3)	
IPS-3 grup				^d 0,999
1-2	86	58 (67,4)	28 (32,6)	
3	12	8 (66,7)	4 (33,3)	
CCI grup				^b 0,047*
1	42	33 (78,6)	9 (21,4)	
2+	57	34 (59,6)	23 (40,4)	
CIRS grup				^b 0,091
0-3	78	56 (71,8)	22 (28,2)	
>3	21	11 (52,4)	10 (47,6)	
ECOG PS grup				^d 0,089
0-1-2	92	65 (70,7)	27 (29,3)	
3-4	4	1 (25)	3 (75)	
Lenfosit grup				^d 0,038*
<600/mm ³	5	1 (20)	4 (80)	
≥600/mm ³	93	65 (69,9)	28 (30,1)	
Lökosit grup				^d 0,432
≥15000/mm ³	8	4 (50)	4 (50)	
<15000/mm ³	90	62 (68,9)	28 (31,1)	
Hgb grup				^b 0,568
<10,5 g/dL	27	17 (63)	10 (37)	
≥10.5 g/dL	71	49 (69)	22 (31)	
Albümin grup				^b 0,317

<4 g/dL	49	31 (63,3)	18 (36,7)	
≥4 g/dL	41	30 (73,2)	11 (26,8)	
Bulky hastalık				^d 0,999
Var	3	2 (66,7)	1 (33,3)	
Yok	95	64 (67,4)	31 (32,6)	
Dalak tutulumu				^b 0,981
Var	28	19 (67,9)	9 (32,1)	
Yok	71	48 (67,6)	23 (32,4)	
Karaciğer tutulumu				^d 0,060
Var	14	6 (42,9)	8 (57,1)	
Yok	85	61 (71,8)	24 (28,2)	
Ekstranodal tutulum				^b 0,510
Var	18	11 (61,1)	7 (38,9)	
Yok	81	56 (69,1)	25 (30,9)	
Kemik iliği tutulumu				^d 0,999
Var	15	10 (66,7)	5 (33,3)	
Yok	84	57 (67,9)	27 (32,1)	
1.basamak ara değerlendirme				^b 0,062
Tedavi yanıtı	32	17 (53,1)	15 (46,9)	
Tedavi yanıtı	39	29 (74,4)	10 (25,6)	
1.basamak tedavi yanıtı				^d 0,407
Tedavi yanıtı	7	4 (57,1)	3 (42,9)	
Tedavi yanıtı	83	60 (72,3)	23 (27,7)	
2.basamak tedavi yanıtı				^d 0,999
Tedavi yanıtı	8	4 (50)	4 (50)	
Tedavi yanıtı	10	4 (40)	6 (60)	

^bPearson ki-kare test

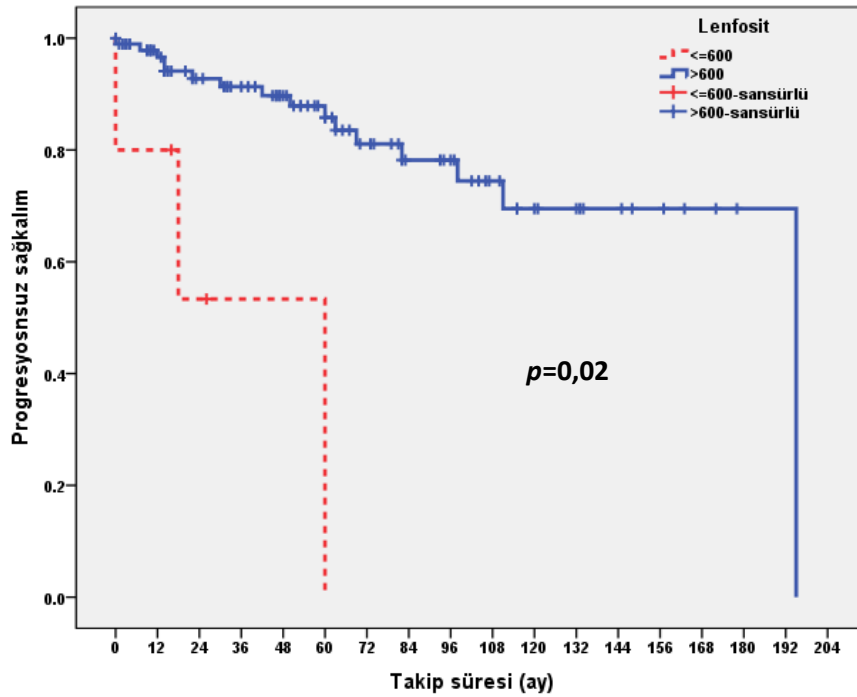
^cFisher-Freeman-Halton exact test

^dFisher's exact test

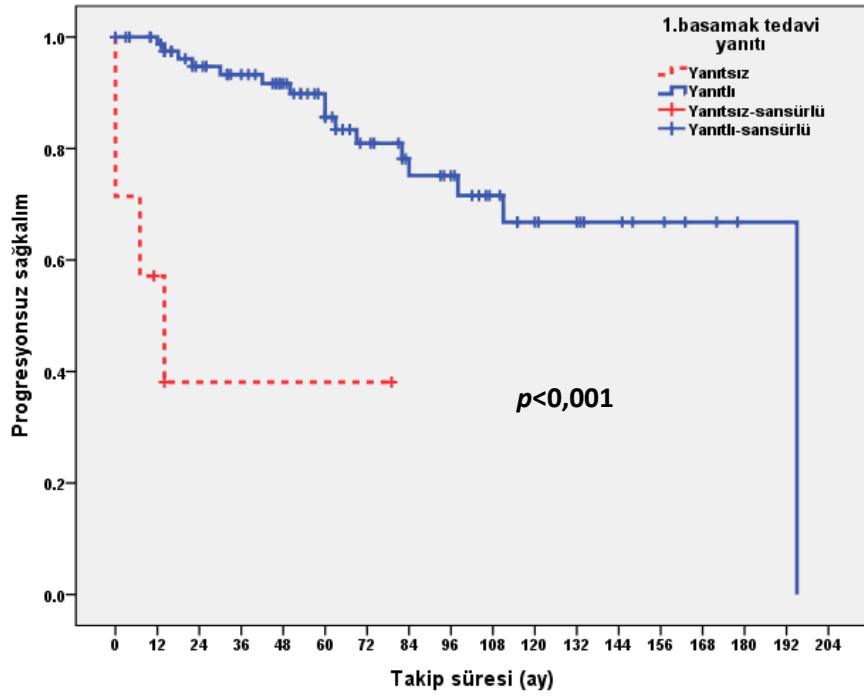
* $p<0,05$

Progresyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı ya da anlamlılığa yakın ($p<0,100$) etkileri olduğu saptanan (Tablo 34) değişkenler için tek değişkenli Cox regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda histoloji, lenfosit ve 1.basamak tedavi yanıtı değişkenlerine ilişkin analizlerin istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiği saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,021$, $p=0,001$, $p<0,001$). Progresyonsuz sağkalım üzerine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirleyebilmek amacıyla, tek değişkenli analizlerde anlamlı etkileri olduğu saptanan değişkenler

aynı anda modele dahil edilerek çok değişkenli Cox regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen analiz sonucunda elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($\chi^2=38,752$, $p<0,001$). Modelde lenfosit değeri ve 1.basamak tedavi yanıtı değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yer aldığı saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,002$, $p<0,001$). Histoloji değişkenini ise modelden elenmiştir. Lenfosit değeri $\leq 600/\text{mm}^3$ olan hastalarda progresyon görülme riskinin lenfosit değeri $>600/\text{mm}^3$ olan hastaların 8,973 katı olduğu saptanmıştır [HR (%95 GA) = 8,973 (2,308, 34,893), $p=0,002$]. Birinci basamak tedavi yanıtsız olan hastalarda progresyon görülme riskinin birinci basamak tedavi yanıtı olan hastaların 12,360 katı olduğu saptanmıştır [HR (%95 GA) = 12,360 (3,625, 42,144), $p<0,001$] (Şekil 10, 11).



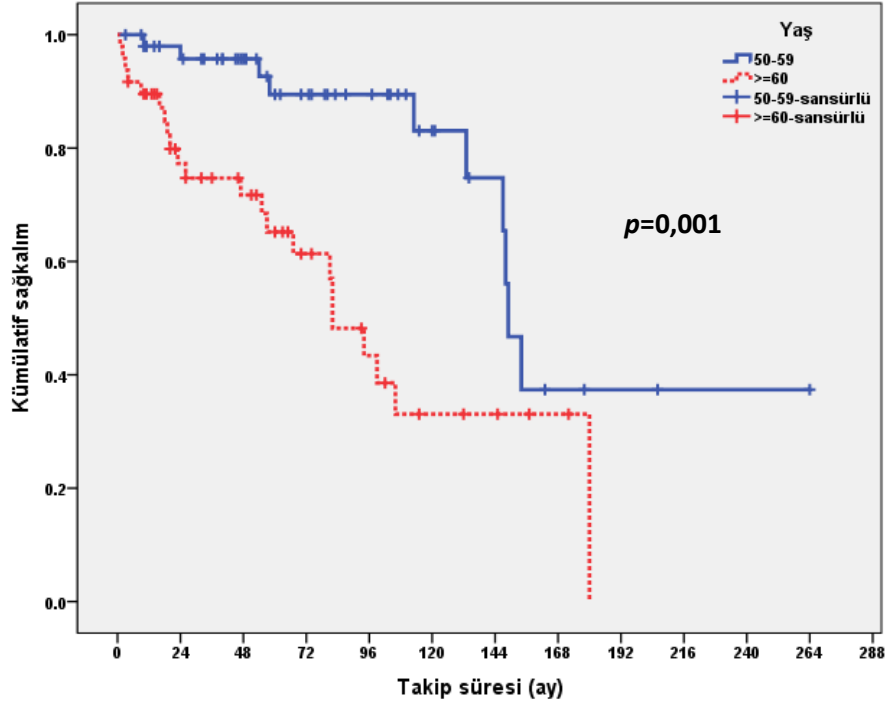
Şekil 10. Lenfosit düzeyine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.



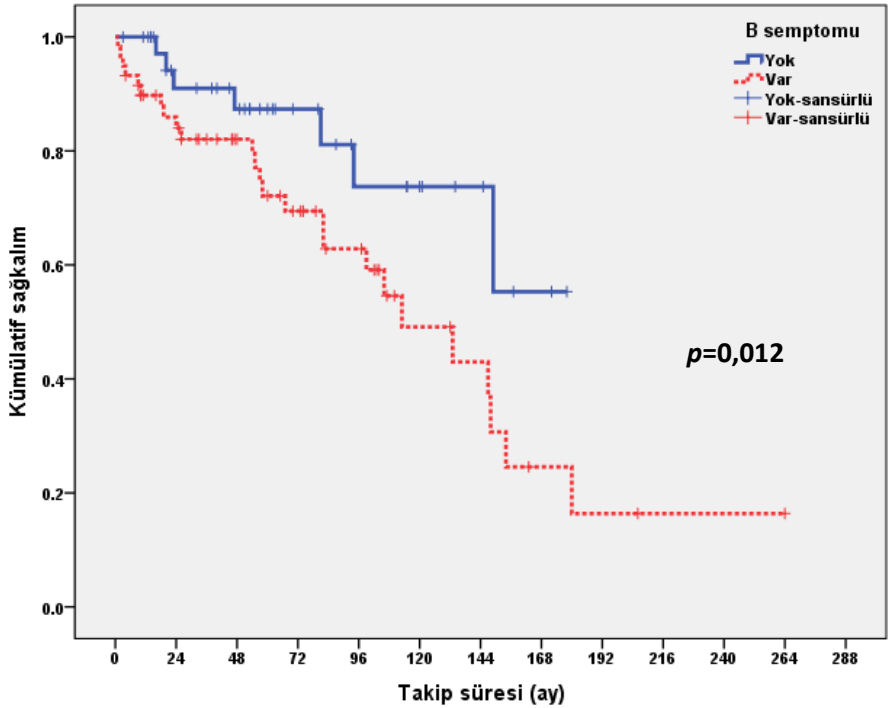
Şekil 11. Birinci basamak tedavi yanıtına göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.

Mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı ya da anlamlılığa yakın ($p < 0,100$) etkileri olduğu saptanan değişkenler (Tablo 35) için tek değişkenli Cox regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda yaş, B semptomu varlığı, CCI grup, CIRS grup ve ECOG PS grup değişkenlerine ilişkin analizlerin istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiği saptanmıştır (sırasıyla, $p = 0,001$, $p = 0,049$, $p = 0,011$, $p = 0,005$, $p = 0,004$). Sağkalım üzerine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirleyebilmek amacıyla, tek değişkenli analizlerde anlamlı etkileri olduğu saptanan değişkenler aynı anda modele dahil edilerek çok değişkenli Cox regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen analiz sonucunda elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($\chi^2 = 24,051$, $p < 0,001$). Modelde yaş, B semptomu varlığı ve CIRS grup değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yer aldığı saptanmıştır (sırasıyla, $p = 0,001$, $p = 0,012$, $p = 0,038$). CCI ve ECOG PS değişkenleri ise modelden elenmiştir. Yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda mortalite görülme riskinin yaşı 50-59 arası olan hastaların 3,711 katı olduğu saptanmıştır [HR (%95 GA) = 3,711 (1,698, 8,112), $p = 0,001$]. B semptomu var olan hastalarda mortalite görülme riskinin B semptomu olmayan hastaların 2,987 katı olduğu saptanmıştır [HR (%95 GA) = 2,987 (1,269, 7,030), $p = 0,012$]. CIRS >3 olan hastalarda mortalite görülme riskinin CIRS 0-3 arası

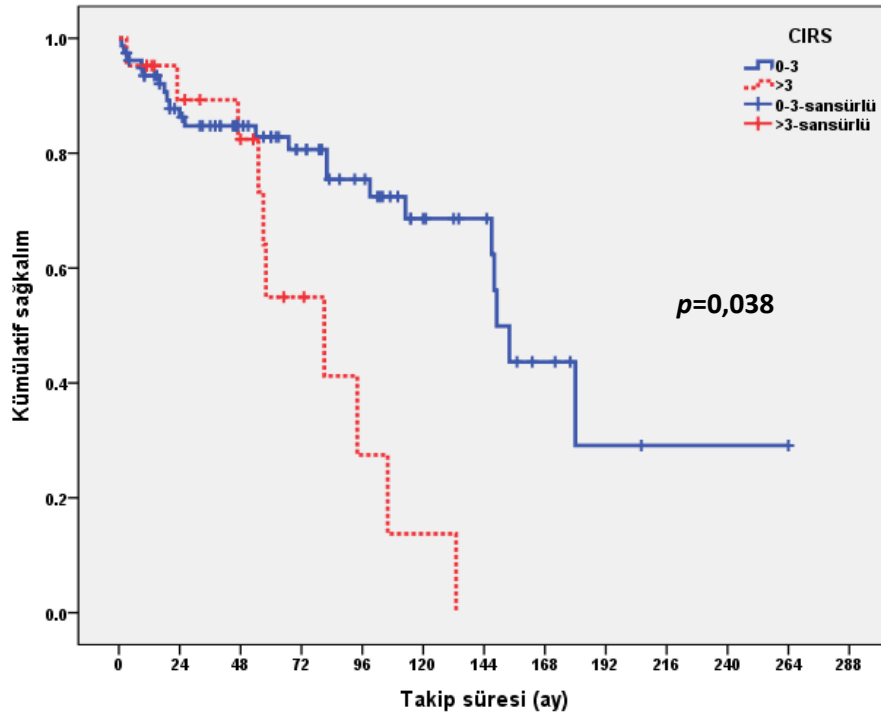
olan hastaların 2,357 katı olduğu saptanmıştır [HR (%95 GA) = 2.357 (1,048, 5,297), $p=0,038$]. Model sonucunda elde edilen sağkalım eğrileri Şekil 12, 13, 14'te sunulmuştur.



Şekil 12. Yaş gruplarına göre genel sağkalım dağılımları.



Şekil 13. B semptomuna göre genel sağkalım dağılımları.



Şekil 14. CIRS gruplarına göre genel sağkalım dağılımları.

CIRS ve yaş gruplamasına göre Kaplan-Meier metodu kullanılarak Log-rank analizi gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme sonucunda gruplar arasında genel sağkalım dağılımları bakımından anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). CIRS ≤ 3 & Yaş <65 grubu hastalarda sağkalım yüzdesinin CIRS ≤ 3 & Yaş ≥ 65 , CIRS >3 & Yaş <65 ve CIRS >3 & Yaş ≥ 65 grubu hastalardan daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 36, Şekil 10).

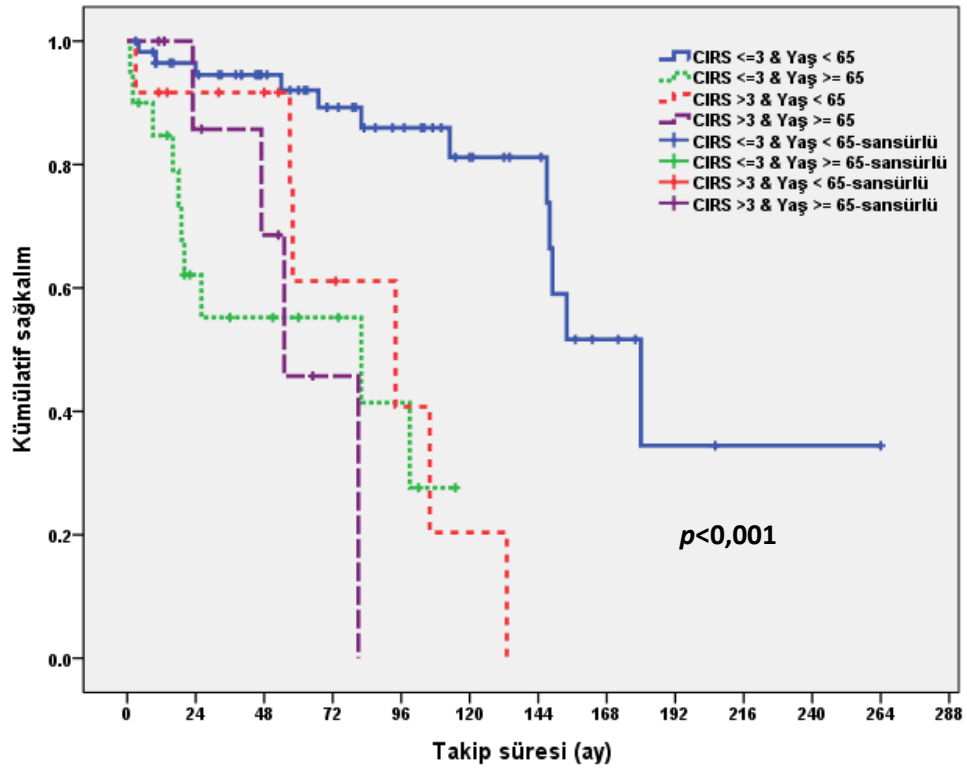
Tablo 36. CIRS ve yaş gruplamasına göre sağkalım analizi.

	Toplam sayı	Ölüm	Sağ	Sağkalım süresi	^f p değeri
		n (%)	n (%)	Medyan (sh)	
CIRS ≤ 3 & Yaş < 65	58	12 (20,7)	46 (79,3)	180 (20,63)	<0,001*
CIRS ≤ 3 & Yaş ≥ 65	20	10 (50)	10 (50)	82 (60,73)	
CIRS >3 & Yaş < 65	12	6 (50)	6 (50)	94 (36,54)	
CIRS >3 & Yaş ≥ 65	9	4 (44,4)	5 (55,6)	55 (11,11)	

^fLog-rank analizi

sh: Standart hata

* $p<0,05$



Şekil 15. CIRS ve yaş gruplarına göre genel sağkalım dağılımları.

5.TARTIŞMA

HL, bimodal dağılıma sahip olup, ergenlik çağında veya 20'li yaşların başlarında ve 55 yaşın üzerindeki hastalarda insidansı artan, tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturan kısmen yaygın bir B hücre malignitesidir [1,2]. 50 yaşın üzerindeki HL grubu oldukça önemli bir popülasyonu oluşturmaktadır ve bu popülasyonla ilgili çalışmalar kısıtlı sayıdadır. 2003 yılında, Dr. Saadettin Kılıçkap ve arkadaşlarının 18 HL olgusu ile yaptığı "Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde izlenen 60 yaş ve üzeri HL hastalar" isimli çalışması dışında ülkemizin literatüründe yaşlı HL grubunun araştırma bulnamamıştır [91]. Çalışmamızda 1999-2020 yılları arasında KHL tanısı almış, takip ve tedavileri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda sürdürülmüş 50 yaş ve üzeri 101 hasta geriye dönük olarak incelenmiş olup, tedavi yanıt ve toksisiteleri yanı sıra; hasta grubunun, demografik ve klinikopatolojik özellikleri analiz edilmiştir.

Wrobel ve arkadaşlarının 13 hematoloji/onkoloji merkezinde KHL ile takip ve tedavi edilen 50 yaş ve üzerindeki 385 hastayı içeren çalışmasında; yaşlı HL hastalarının yaygın olarak kabul edilen tanımı >60 yaş olduğundan, çalışmamızda olduğu gibi sonuçlar daha genç (50-60 yaş) ve 60 yaş üstü için ayrı ayrı rapor edilmiştir. Bahsi geçen çalışmada hastaların ortalama yaşı 59 (aralık=50-93), hastaların %57'si (n=201) 50-60 yaş aralığında %43'ü (n=149) 60 yaşın üzerinde saptanmıştır [17]. Bizim çalışmamızda da sonuçlar benzer olup, ortalama yaş 59 (aralık=50-85), hastaların %51,5'i (n=52) 50-59 yaş aralığında, %48,5'i (n=49) 60 yaş ve üzerinde saptanmıştır.

HL'nin genel olarak tüm yaş gruplarında erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir [92]. Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında erkekler %56, kadınlar %44 oranında saptanmıştır [17]. Sykороva ve arkadaşlarının 60 yaş ve üzerindeki HL hastalarını değerlendirdikleri çalışmasında da, hastaların %52,2'sinin erkek olduğu

görülmektedir [16]. Kılıçkap ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %83,3'ü (n=15) erkek, %16,7'si (n=3) kadındır [91]. Moccia ve arkadaşlarının çalışmasında da %62,5 (n=168) oranıyla erkek hastalar çoğunluktadır [66]. Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak, %61,4 (n=62) erkek ve %38,6 (n=39) kadın hasta vardı. 60 yaş ve üzerindeki HL hastalarımızın %51'ini (n=25) kadınlar, %49'unu (n=24) erkekler oluşturmuştur ve yaşı 60 ve üzeri olan hastalardaki kadın yüzdesinin (%51), 50-59 yaş arası hastalardan (%29,6) anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,013$). Bu farklılığın Türkiye'deki yaşlı nüfusun %55,8'inin kadın olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [93].

Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hastalar için ortalama takip süresi 36 ay (aralık 1-215 ay) saptanmıştır [17]. Benzer şekilde bir başka çalışmada bu süre 42 aydır [94]. Bizim çalışmamızdaki ortalama takip süresi bu iki çalışmadan uzun olup, 57 aydır (aralık 1-264 ay).

Mikst sellüler HL histolojisinin yaşlı hastalarda (%35) gençlere (%19) kıyasla daha belirgin olduğu, nodüler sklerozan HL'nin yaşlı hastalarda (%41) gençlere (%66) göre daha az görüldüğü ancak nodüler sklerozan HL'nin her iki grupta da en yaygın histoloji olmaya devam ettiği bildirilmiştir [68]. Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında en baskın histolojik alt tip olarak nodüler sklerozan HL (%51), ardından en sık yaşlı hastalarda anlamlı olarak yüksek prevalansta görülen mikst sellüler HL (%36) saptanmıştır [17]. Mikst sellüler HL, Sykorova ve arkadaşlarının çalışmasında %30,8 oranıyla, Moccia ve arkadaşlarının çalışmasında %38,8 oranıyla yaşlı HL'de en yaygın histoloji olmuştur [16,66]. Bizim çalışmamızda Sykorova ve Moccia arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde mikst sellüler histoloji daha sıktır ve mikst sellüler HL %58,4 oranında görülürken, ardından en sık nodüler sklerozan HL %20,8 oranında saptanmıştır. Mikst sellüler ve lenfositten fakir HL'de EBV pozitifliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir [95]. Çalışmamızda histolojik alt tipe göre EBV pozitifliği bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,429$).

İlerlemiş hastalık evresinde tanı alma, EBV ile ilişkili hastalık ve B semptomlarının genç hastalara kıyasla yaşlı hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir [16,67]. Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların %75'i ileri evrede, %25'i erken evrede teşhis edilmiş olup yaş grupları arasında evre dağılımında anlamlı

istatistiksel fark saptanmamıştır. 50-60 yaş arasında %83, 60 yaş üzerinde %78 oranında B semptomu saptanmıştır [17]. Moccia ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların yaklaşık yarısının erken evre hastalığa sahip olduğu ve yarısının başvuru anında B semptomu olduğu görülmüştür [66]. Sykorova ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %16,5'u erken evrede, %61'i B semptomu ile tanı almışlardır [16]. Yine yaşlı HL'li hastalarda yapılan diğer çalışmalarda; ileri evre hastalık, B semptomları hastaların yarısından fazlasında ve genç hasta popülasyonuna göre daha sık oranda görülmüştür [96-98]. Bizim çalışmamızda 47 hasta (%46,5) erken evre, 54 hasta (%53,5) ileri evre olup, 16 hasta (tüm hastaların %15,8'i) erken evre *favorable* hastalığa, 31 hasta (tüm hastaların %30,7'si) erken evre *unfavorable* hastalığa sahipti. Yaş grupları arasında evre dağılımında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,120$). 61 hastada (%60,4) tanı anında B semptomu vardı. Daha önceki çalışmalarda ileri evre hastalıklarda B semptomu daha sık görüldüğü bildirilmiştir [4]. Çalışmamızda da benzer şekilde, Evre 1 hastalarda B semptomu varlığı yüzdesinin Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 hastalardan daha düşük olduğu (sırasıyla, $p=0,049$, $p=0,008$, $p<0,001$) ve Evre 2 ve Evre 3 hastalarda B semptomu varlığı yüzdesinin de Evre 4 hastalardan daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,009$).

Erişkin yaş grubundaki HL'li hastalarda %40-50 EBV pozitifliği görüldüğü bildirilmiştir [36,99]. Stark ve arkadaşları EBV pozitifliğini ileri evre hastalıkla ilişkilendirilip, yaşlı hastaların EBV'ye karşı yeterli immün yanıt göstermedikleri ve dolayısıyla daha ileri evre hastalık ile ortaya çıktıklarını öne sürmüşlerdir [70]. Jarrett ve arkadaşlarının çalışmasında, EBV ile ilişkili hastalık, 50 yaş ve üzerindeki hastalar, 15-34 yaşları ve 35-49 yaşları arasındaki hastalarla kıyaslandığında; en çok 50 yaş ve üzerindeki hastalarda görülmüştür [69]. Bizim çalışmamızda hastaların %40,6'sında (41 hasta) EBV pozitifliği saptanmış olup, yaş grupları arasında EBV pozitifliği açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,718$).

İleri evre hastalığı olanlarda (Evre III – IV), prognostik öneme sahip ve klinik yönetimin belirlenmesine yardımcı olan IPS yaygın olarak kullanılmaktadır. 45 yaş üstü olmak, erkek cinsiyet, serum albümin düzeyi, hemoglobin düzeyi, beyaz küre sayısı, lenfopeni ve evre IV hastalık bağımsız risk faktörleri olarak ortaya konmuştur.

[38,43]. Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında, ileri evre HL'lilerde 50-60 yaş grubunda hastaların %42'si IPS sisteminde 0-3 puan alırken, %35'i 4-7 puan almıştır. 60 yaş üzerindeki hasta grubunda ise hastaların %54'ü IPS sisteminde 0-3 puan alırken, %23'ünün 4-7 puan aldığı saptanmıştır. Aynı çalışmada ileri evre hastaların yaklaşık %22'sinin IPS puanlaması hesaplanamamıştır [17]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ileri evre hastaların %55,1'i IPS sisteminde 0-3 puan alırken, %44,8'i 4-7 puan almıştır. Hastaların %5'inde IPS hesaplanamamıştır.

Moccia ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %8,2'sinin, Sykorova ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %8,8'nin EF'si %50'nin altında saptanmıştır [16,66]. Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların 50-60 yaş grubunda hastaların %40'ında komorbidite varlığı saptanırken, 60 yaş üzerindeki hastaların %66'sında komorbidite saptanmıştır ($p<0,00001$). Aynı çalışmada kardiyovasküler sistem hastalığı 50-60 yaş grubunda hastaların %22,5'inde, 60 yaş üzerindeki hastaların %50'sinde görülmüştür ($p<0,00001$) [17]. Bizim çalışmamızda yaşı 60 ve üzeri olan hastaların EF% değerinin ($Ort\pm ss=57,76\pm 5,32$), 50-59 yaş arası hastalardan ($Ort\pm ss=60,46\pm 4,99$) daha düşüktür ($p=0,013$). Çalışmamızda EF'si %50'nin altında olan 4 hasta (%4,3) bulunmaktadır. Yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda herhangi bir komorbidite varlığı yüzdesinin (%83,7, $n=41$) 50-59 yaş arası hastalardan (%48,1, $n=25$) daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışmamızda hastalar komorbiditelerine ve performans durumlarına göre ACE-27, CCI, CIRS, ECOG PS ile değerlendirilmiştir. Yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda ACE-27 3 olanların yüzdesinin (%28,6), 50-59 yaş arası hastalardan (%7,7) daha büyük olduğu ($p=0,006$), yaşı 60 ve üzeri olan hastaların CCI değerinin (ortanca 2, $ort\pm ss=2,78\pm 1,1$) 50-59 yaş arası hastalardan (ortanca 1, $ort\pm ss=1,27\pm 0,63$) daha yüksek olduğu ($p<0,001$), yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda CCI'si 2 ve üzerinde olan hastaların yüzdesinin (%98) 50-59 yaş arası hastalardan (%19,2) daha büyük olduğu ($p<0,001$), yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda CIRS >3 olan hastaların yüzdesinin (%30,6) 50-59 yaş arası hastalardan (%13,5) daha büyük olduğu ($p=0,037$), yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda ECOG PS 3-4 yüzdesinin (%8,5) 50-59 yaş arası hastalardan (%0) daha büyük olduğu saptanmıştır ($p=0,049$). Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında skrolama sistemlerinden sadece ECOG PS kullanılmış olup, bizim

çalışmamızda olduğu gibi 60 yaş üzerindeki grupta, daha genç grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek sonuçlanmıştır ($p=0,003$) [17]. Major ve arkadaşlarının çalışmasında CCI kullanılmış olup, 60 yaş üzeri hasta grubunda CCI 2 ve üzerinde olanların yüzdesi daha genç hasta grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) [98]. Sykorova ve arkadaşlarının çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde CIRS >3 olanlar hastaların %35,7'sini oluşturmuştur [16]. SHIELD çalışmasında modifiye ACE-27 skalası kullanılmıştır [100]. Çalışmamız 4 skora sistemini de kullanan bir çalışma olması nedeniyle benzerlerinden farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda 3 bölgeden fazla lenf nodu tutulumu %79,2, ESH yüksekliği %55,4, ektranodal tutulum %17,8, karaciğer tutulumu %13,9, dalak tutulumu %27,7, kemik iliği tutulumu %14,9 ve *bulky* hastalık %3 oranında saptanmıştır. Yaş grupları arasında hastaların 3'ten fazla lenf nodu tutulum bölgesi olması, ESH yüksekliği, ektranodal tutulum, karaciğer tutulumu, dalak tutulumu, kemik iliği tutulumu, *bulky* hastalık varlığı yüzdeleri bakımından anlamlı fark görülmemiştir. Sykorova ve arkadaşlarının çalışmasında, bizim çalışmamızla benzer şekilde ESH yüksekliği %53, 3 bölgeden fazla lenf nodu tutulumu %67, *bulky* hastalık %6 oranında saptanırken, ektranodal tutulum %40 oranıyla bizim çalışmamızdan yüksek saptanmıştır [16]. Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında ektranodal tutulum %12 oranında bildirilmiştir [17]. Engert ve arkadaşlarının çalışmasında da *bulky* mediastinal hastalık %9, 3 bölgeden fazla lenf nodu tutulumu %57, ektranodal tutulum %20, ESH yüksekliği %59, dalak tutulumu %8 oranında saptanmıştır [68].

Yaşlı HL hastalarının optimal yönetimi hala belirsizdir [15]. ESMO (*European Society for Medical Oncology*) kılavuzunda, ABVD yaşlılar için ancak formda olan hastalarda standart rejim olmaya devam etmektedir [58]. Risk/fayda oranını dengeleyerek, özellikle 70 yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda bleomisin öncelikli olarak ihmal edilmesi (yani AVD) ve tedavi edilmemiş ileri evre yaşlı HL hastaları için BV'nin AVD kemoterapisi ile entegrasyonu iyi sonuçlar veren bir seçenek olduğu gösterilmiştir [17,82]. Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında, birinci basamakta 50-60 yaş arasındaki hastaların %85,5'i ABVD alırken, 60 yaş üzerindeki hastaların %83'ü ABVD/ABVD-like tedavi almıştır [17]. Sykorova ve arkadaşlarının çalışmasında

birinci basamakta hastaların %53,7'si ABVD, %13'ü COPP tedavisini almıştır [16]. Moccia ve arkadaşlarının çalışmasında birinci basamakta hastaların % 54,2'si ABVD, %6'sı AVD, %4,3'ü CHOP tedavisini almıştır [66]. Cencini ve arkadaşlarının çalışmasında birinci basamakta hastaların %61,8'i ABVD, %23,6'sı VEPEMB tedavisini almıştır [94]. Kılıçkap ve arkadaşlarının çalışmasında birinci basamakta hastaların %33,3'ü COPP, %27,7'si MOPP, %11,1'i ABVD almıştır [91]. Çalışmamızda yaş grupları arasında 1.basamak tedavi türü bakımından anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Yaşı 50-59 arası olan gruptaki hastaların %100'ü ($n=52$) birinci basamakta ABVD alırken, 60 ve üzerindeki grupta olan hastaların %79'u ($n=39$) ABVD, %6'sı ($n=3$) AVD, %6'sı ($n=3$) mini-CHOP, %4'ü ($n=2$) AVD+BV, %2'si ($n=1$) COPP, %2'si ($n=1$) GVP almıştır. Yaşı 60 ve üzeri olan hastalarda 1.basamak tedavisi AVD ve mini-CHOP olanların yüzdesinin 50-59 yaş arası hastalardan daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,049$, $p=0,049$). Bizim çalışmamızda literatürdeki yaşlı HL ile yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde birinci basamakta en çok tercih edilen rejim ABVD olmuştur [16,17,66,94]. Hastanın yaşı, komorbidite ve performans skorlarında yükseklik oldukça ABVD dışı rejimlere yönelim olmuştur. Çalışmamızda ABVD dışı rejimlerden en çok AVD tercih edilmiştir.

Major ve arkadaşlarının çalışmasında 60 yaş ve üzeri hasta grubunda hastaların %20,2'si IFRT almış, daha genç hasta grubuna göre bu oran istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır [98]. Çalışmamızda hastaların %27,7'sine IFRT uygulanmıştır.

Yaşlı HL'li hastaların birinci basamak tedaviye yanıtları bir diğer önemli konudur. Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %64,2'sinin ($n=225$) birinci basamak tedaviye tam yanıt verdiği saptanmıştır [17]. Puig ve arkadaşlarının çalışmasında, 60 yaş üzerindeki hastaların %42'si birinci basamak tedaviye tam yanıt verirken, 60 yaş altındaki hastaların %47'si tam yanıt vermiştir. Yaş grupları arasında yanıt oranında anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir ($p=0,570$) [101]. Engert ve arkadaşlarının çalışmasında 60 yaş ve üzerindeki hastalarda tam yanıt oranı %86, 60 yaş altındaki hastalarda %90 saptanmıştır [68]. Sykrova ve arkadaşlarının çalışmasında birinci basamak tedaviye tam yanıt %70,7 oranında bildirilmiştir [16]. Bizim çalışmamızda birinci basamak tedaviye %78 ($n=71$) hasta tam yanıt vermiştir.

50-59 yaş aralığındaki hastaların %82'si (n=41), 60 yaş ve üzerindeki hastaların %73,2'si (n=30) birinci basamak tedaviye tam yanıtlıdır.

Yaşlı hasta grubunda geleneksel tedavinin toleransının azaldığı ve tedaviye bağlı daha fazla ölümlerle birlikte daha fazla tedavi toksisitesi görüldüğü yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [16,66]. Engert ve arkadaşları tarafından 3.-4. derece toksisiteler 60 yaş üzeri ve altı hasta grubunda ayrı ayrı incelenmiştir. Çoğu yan etki (mide bulantısı, ürogenital, alerjik reaksiyonlar, cilt reaksiyonları ve ağrı hariç) yaşlı hastalarda daha sık görülmüştür. 3.-4. derece toksisite yaşama riskindeki fark yaş grupları arasında anlamlı saptanmıştır (%83-%75; $p=0,005$). Yaşlı hastalarda alopesi dışında en sık görülen toksisiteler hematolojiktir. 3.-4. derece lökopeni yaşlıların %74'ünde ve genç hastaların %61'inde, anemi yaşlıların %17'sinde ve genç hastaların %11'inde ve trombositopeni yaşlıların %17'sinde ve genç hastaların %11'inde saptanmıştır. En sık görülen 4. derece toksisite, yaşlılarda %38'e karşılık genç hastaların %23'üyle lökopeni olmuştur ($p<0,001$) [68]. Bizim çalışmamızda hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler yaş gruplarına göre ayrı ayrı incelenmiş olup, CTCEA'ya göre derecelendirmesi yapılmıştır. Yaş grupları arasında 3.-4. derece hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,369$, $p=0,127$). 50 hastada (%49,5) 3.-4. derece hematolojik toksisite, 15 hastada (%14,9) 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisite görülmüştür. 3.-4. derece hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler detaylı bir şekilde incelendiğinde ilk üç basamakta en çok görülen 3.-4. derece hematolojik toksisitenin nötropeni olduğu, diğer basamaklarda anemi, nötropeni ve trombositopeninin birlikte görülme oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisiteler ilk üç basamakta görülmüş olup, nöropati en sık görülen hematolojik olmayan toksisite olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yaş grupları arasında 3.-4. derece toksisite anlamında anlamlı bir fark olmamasının sebebinin; komorbidite ve performans skalalarında yükseklik saptanan 60 yaş üzeri olan grupta, daha fazla doz azaltmaya gidilmesi olabileceği düşünülmüştür. Yaşı 60 ve üzerinde olan hastaların %38,8'inde doz azaltma yapılırken, 50-59 yaş arasındaki hastaların %21,2'sinde doz azaltma yapıldığı saptanmıştır. Yaş grupları arasında doz azaltılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da p değeri 0,053 olup, anlamlı sınıra

çok yakındır. Hastaların 1. basamak tedavisinde doz modifikasyonunu yapılırken performans skorları ve komorbiditelerinin yön göstericiliği açısından 4 skorlama sistemi (CCI, CIRS, ECOG PS, ACE-27) de incelenmiştir. ECOG PS 0-1-2 olanlarda 1.basamakta %26,6'sı doz azaltımına giderken, 3-4 olanların %40'ı doz azaltımına gitmiştir ($p=0,069$).

Yaşlı HL ile ilgili benzer çalışmalarda tedavi rejiminin, dozunun toksisiteye etkisi araştırılırken, hasta ve hastalık ilişkili faktörlerin etkisi çalışılmamıştır [66,68,102]. Bizim çalışmamızda toksisiteye etki edebilecek faktörler detaylı bir şekilde ele alınmış olup, 1. basamakta 3.-4. derece hematolojik toksisite yüzdesinin LDH değeri yüksek olanlarda (%65,5), LDH değeri normal olanlara (%36,2) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,010$). Bu da tanı sırasında LDH değeri yüksek hastalarda hematolojik toksisite konusunda dikkatli olunması, yakın tam kan sayımı ile takip edilmesi, toksisite başlangıcında doz azaltmaya gidilmesi konusunda bizleri yönlendirmiştir. GHSG bir çalışmasında yüksek LDH düzeyinin KHL tedavisi sonrasında Hodgkin dışı lenfoma gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir [103].

Yaşlı HL'li hastalarda ölüm nedenleri incelendiğinde; RATHL çalışmasında 65 yaş üzerindeki hastaların %7'sinin ikincil malignite, %4,7'sinin kardiyak, %2,3'ünün HL, %2,3'ünün tedavi ile ilişkili komplikasyon nedeniyle öldüğü saptanmıştır [104]. Moccia ve arkadaşlarının çalışmasında ölümlerin %21,6'sı HL, %13,8'i pulmoner toksisite, %12,9'u tedavi toksisitesi, %9,5'i kardiyak nedenler ve %9,4'ü ikincil malignite olarak bildirilmiştir [66]. Bizim çalışmamızda hastaların 2'sinin (%1,9) sağkalım verisine ulaşamamış olup, 31'i (%30,6) ölmüş, 68'i (%67,3) sağdır. Ölen hastaların 12'sinde (%38,7) ölüm nedenine ulaşamamıştır. Ölüm nedenine ulaşılan 19 hasta değerlendirildiğinde; %36,8 ($n=7$) ile en sık tedavi komplikasyonları ile ölüm saptanmıştır. %15,8 ($n=3$) ikincil malignite, %10,5 ($n=2$) HL nedenli ölüm olmuştur. Yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,248$).

Bildirilen verilere göre yaşlı HL hastaların 5 yıllık sağkalımı % 57,5'tir [16,66]. Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi birinci basamak tedavide ABVD alanlar değerlendirildiğinde; 3 yıllık progresyonsuz sağkalım 60 yaş üzeri grupta %54, 50-60 yaş arası grupta %51, 3 yıllık genel sağkalım 60 yaş

üzeri grupta %80, 50-60 yaş arası grupta %82 olarak saptanmıştır [17]. Moccia ve arkadaşlarının çalışmasında 2 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %68,1 ve %52,2 olarak ve 2 yıllık ve 5 yıllık neden ile ilişkili sağkalım sırasıyla %89,8 ve %85,1 olarak saptanmıştır. 71 yaş üstü hastalarda 60-70 yaş arası hastalara göre neden ile ilişkili sağkalım açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,005$). Yaşı 60-70, 71-80 ve 80 üzeri olanlarda 5 yılda tahmini neden ile ilişkili sağkalım oranı sırasıyla %90,9, %77,1 ve %84,8 bildirilmiştir [66]. Bizim çalışmamızda yaşı 60 ve üzeri olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalama $\pm$ ss 48,73 $\pm$ 44,37 ay hesaplanırken; 50-59 yaş arası hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalama $\pm$ ss 67,6 $\pm$ 47,82 ay hesaplanmıştır. Yaşı 60 ve üzeri olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresinin, 50-59 yaş arası hastaların progresyonsuz sağkalım süresinden daha kısa olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,043$). Yaşı 60 ve üzeri olan hastaların genel sağkalım süresinin ortalama $\pm$ ss 60,71 $\pm$ 50,61 ay, 50-59 yaş arası hastaların 82,71 $\pm$ 59,01 ay bulunmuştur. Yaşı 60 ve üzeri olan hastaların genel sağkalım süresinin, 50-59 yaş arası hastalardan daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,048$). Çalışmamızda Moccia ve arkadaşlarının çalışmasından uzun olarak 2 yıllık progresyonsuz sağkalım %93,4 saptanmıştır [66]. 3 yıllık genel sağkalımın Wrobel ve arkadaşlarının çalışmasından uzun olarak %86,5 olduğu görülmüştür [17]. 5 yıllık genel sağkalım benzer çalışmalardan uzun olarak %82'dir [16,66].

Moccia ve arkadaşlarının çalışmasında tek değişkenli analizde, başlangıç evresi, yaş grubu (71-80'e karşı 60-70) ve CCI skorunun genel sağkalım ve neden ile ilişkili sağkalım için prognostik olduğu görülmüştür. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, sadece başlangıç evresi ve yaş grubunun genel sağkalım ve neden ile ilişkili sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüştür [66]. Sykorova ve arkadaşlarının çalışmasında daha kısa genel sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak; albümin <4 g/dL, lenfopeni $\leq$ %8 (600/mm³), hemoglobin <10,5 g/dL, lökositoz >15000/mm³, yaş $\geq$ 75, antrasiklin içermeyen kemoterapi rejimi, ECOG PS $\geq$ 2 ve erkek cinsiyet saptanmıştır. Daha kısa progresyonsuz sağkalım risk faktörleri olarak; albümin <4 g/dL, lenfopeni $\leq$ %8 (600/mm³), lökositoz >15000/mm³ ve antrasiklin içermeyen kemoterapi rejimi tanımlanmıştır [16]. Goyal ve arkadaşlarının çalışmasında da komorbiditesi olmayan hastalarda ve CCI 2'nin altında olan

hastalarda mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ek olarak, erkek hastalar kadın hastalara kıyasla, beyaz ırklar diğer ırklara göre, düşük gelirli olanların yüksek gelirli olanlara göre daha yüksek bir ölüm riskine sahip olduğu bulunmuştur [96]. Bizim çalışmamızda progresyonsuz sağkalım süreleri bakımından, yaş (50-59 ve 60 üzeri) ve birinci basamak tedavi yanıtı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 2 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdeleri bakımından histoloji (Mikst selüler olanlarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım (%98,1, n=53) daha yüksek iken, lenfositten zengin hastalarda sağkalım yüzdesinin (%75, n=3) daha düşük olduğu görülmüştür) ve 1.basamak tedavi yanıtı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ECOG PS gruplarına göre progresyonsuz sağkalım süreleri bakımından anlamlı sınıra yakın fark görülmüştür. İki yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım yüzdeleri bakımından; yaş ve CCI grupları (CCI 2 ve üzerinde olan hastalarda sağkalım yüzdelerinin daha düşük olduğu görülmüştür) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. 3 yıllık yıllık sağkalım yüzdeleri bakımından lenfosit değeri grupları (Lenfosit değeri $\leq 600/\text{mm}^3$ olan hastalarda sağkalım yüzdelerinin daha düşük olduğu görülmüştür) anlamlı olmuştur. 2 yıl, 3 yıllık sağkalım yüzdeleri ve genel sağkalım süreleri bakımından 1.basamak tedavi yanıtları anlamlı görülmüştür. 2 yıl, 3 yıllık sağkalım yüzdeleri bakımından evre (erken evre *unfavorable* olan hastalarda sağkalım yüzdelerinin daha düşük olduğu görülmüştür) anlamlı saptanmıştır. CCI grupları genel sağkalım süreleri açısından, ECOG PS 2 yıllık ve 3 yıllık sağkalım yüzdeleri bakımından anlamlı saptanmasa da, anlamlı sınıra yakın olduğu görülmüştür.

Sykorova ve arkadaşlarının yaşı 75'ten büyük/küçük olması ve CIRS puanının 3'ten büyük/küçük olması ile yaptıkları analizde; yaşı 75'in altında olan hastaların hayatta kalma oranları, CIRS skorundan bağımsız olarak benzer saptanmıştır. CIRS skoru 3'ün altında ve yaşı 75'in üstü olan hastalar, CIRS skoru 3'ün üzerinde ve yaşı 75'in üstü olan hastalardan daha iyi bir sağkalım oranına sahip saptanmıştır. Ancak yaşı 75'in üzerinde olan grupta az sayıda (n=4) hasta olması sebebiyle istatistiksel önyargı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [16]. Bizim çalışmamızda da Sykorova ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak, yaş dağılımının homojen olması açısından yaşı 65'ten büyük/küçük, CIRS puanının 3'ten büyük/küçük olması ile göre Kaplan-Meier metodu kullanılarak Log-rank analizi gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme

sonucunda gruplar arasında genel sağkalım dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). CIRS ≤ 3 & Yaş <65 grubu hastalarda sağkalım yüzdesinin CIRS ≤ 3 & Yaş ≥ 65 , CIRS > 3 & Yaş <65 ve CIRS > 3 & Yaş ≥ 65 grubu hastalardan daha büyük olduğu görülmüştür (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Yaşlı HL hastalarında OKHD-YDK'yi inceleyen birkaç geriye dönük analiz vardır. OKHD-YDK uygulanan 60 yaş üstü 15 hastayı içeren tek merkezli bir çalışmada genel sağkalım %88, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım %73, saptanmıştır [88]. Çalışmamızda ikinci basamak tedavilerini alan hastalarda kök hücre nakli olan grupta 5 yıllık genel sağkalım %80, olmayan grupta %58,3 saptanmıştır. Kök hücre nakli olan ve olmayan gruplarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmasa da genel sağkalımın kök hücre nakli olan grupta anlamlıya yakın oranda, olmayan hastalara göre daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0,069$).

6.SONUÇ

HL yüksek prevelansı ve 55 yaşın üzerinde yaptığı ikinci piki ile yaşlı hasta grubunda ayrıntılı aydınlatılması gereken bir konu haline gelmiştir. Tüm yaş grubunda 5 yıllık sağkalım %86,6 iken, yaşlı grupta 5 yıllık sağkalımı %57,5 olduğu bildirilmiştir. Yaşlılardaki düşük tedavi yanıtı, yüksek toksisite ve bunların sonucu olarak düşük sağkalım, bu özel grupta daha ileri araştırma gereksimini doğurmuştur.

Yaşlı HL hastaları üzerinde ülkemizde yapılan çalışma sayısı kısıtlı olup, genç yaş grubundan farklı olan histopatolojik, klinik özelliklerinin aydınlatılmasını, tedavi yanıt ve toksisiteleri göz önüne alınarak yaşlı hasta grubunun optimal yönetimi konusuna ışık tutmayı amaçladık.

Tüm yaş popülasyonundaki erkek cinsiyet ve nodüler sklerozan histoloji hakimiyeti aksine 60 yaş üzerindeki hastalarda kadın cinsiyet ve 50 yaş üzerindeki hastalarda mikst sellüler histoloji hakimiyeti saptanmıştır. Yaşlı HL grubunda ileri evre hastalığın, erken evre hastalığa göre daha sık olduğu görülmüştür. B semptomu görülme yüzdesi, tüm yaş popülasyonundan yüksek saptanmıştır. Evre ile B semptomu arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, ileri evre hastalığı olanlarda B semptomu görülme olasılığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Merkezimizde performans durumu daha iyi, komorbiditeleri daha az olan hastalarda en çok tercih edilen rejimin, genç hastalardaki gibi ABVD olduğu görülmüştür. BV gibi yeni ajanlar son yıllarda daha yaygın tercih edilmiş olup, araştırdığımız grupta karşılaştırma yapılabilecek sayıya ulaşmamıştır. Tanı anındaki LDH düzeyinin 3.-4. derece hematolojik toksisite olan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç bizi tanıdaki LDH düzeyi yüksek olan yaşlı hastalarımızı tedavi sırasında daha yakın tam kan sayımı ile kontrol etmemiz konusunda yönlendirici olmuştur. IPS-7 puanı yüksek olanlarda birinci basamak ara değerlendirme yanıt oranları daha düşük bulunmuştur. Yaş grupları arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma ilişkin değerlendirmeler arasında anlamlı farklılık bulunmuş olup, 60

yaş ve üzerindeki hastalarda iki değerlendirme de daha kısa saptanmıştır. Bu sonuç, hasta yaşı artıkcı tedavi seçimi ve yakın takibin öneminin artığını düşündürmüştür. Lenfosit değeri ve birinci basamak tedavi yanıtının; progresyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Lenfosit değeri $\leq 600/\text{mm}^3$ olan hastalarda ve birinci basamak tedaviye yanıtsız olan hastalarda progresyon görölme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yaş, B semptomu ve CIRS değeri; mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Yaşı 60 ve üzeri olan, B semptomu var olan, CIRS >3 olan hastalarda mortalite görölme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

BV, nivolumab, pembrolizumab gibi ajanların, B-CAP gibi rejimlerin ilk basamakta daha çok kullanıldığı ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. İleride daha geniş hasta grubu ile yapılacak araştırmalarla çalışmamızın karşılaştırılması sonucunda yaşlı hasta grubunda HL tedavi ve yönetimine katkı sağlayacağımız kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

- [1] K. K. and M. K. A. Theodoros P. Vassilakopoulos , John V. Asimakopoulos, "Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies," *Ther. Adv. Hematol. Rev.*, vol. 11, pp. 1–31, 2019, doi: 10.1177/https.
- [2] S. M. Ansell, "Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 90, no. 11, pp. 1574–1583, 2015, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005.
- [3] R. Küppers, J. Yahalom, and A. Josting, "Advances in biology, diagnostics, and treatment of Hodgkin's disease," *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 12, no. SUPPL. 1, pp. 66–76, 2006, doi: 10.1016/j.bbmt.2005.10.016.
- [4] W. Townsend and D. Linch, "Hodgkin's lymphoma in adults," *Lancet*, vol. 380, no. 9844, pp. 836–847, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60035-X.
- [5] S. Shanbhag and R. Ambinder, "Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress Satish," vol. 68, no. 2, pp. 116–132, 2018, doi: 10.3322/caac.21438.Hodgkin.
- [6] V. Diehl, R. K. Thomas, and D. Re, "Part II: Hodgkin's lymphoma - Diagnosis and treatment," *Lancet Oncol.*, vol. 5, no. 1, pp. 19–26, 2004, doi: 10.1016/S1470-2045(03)01320-2.
- [7] S. Makita et al., "A comparison of clinical staging using the Lugano versus Ann Arbor classifications in Japanese patients with Hodgkin lymphoma," *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 3, pp. 108–114, 2020, doi: 10.1111/ajco.13248.
- [8] B. D. Cheson et al., "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification," *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 27, pp. 3059–3067, 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [9] Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al., ABVD in the treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 19:38-44, 1992 (suppl).
- [10] Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al., "Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD.," *N Engl J Med*, 1992.
- [11] Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al., "Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease," *Rep. an Intergr. trial. J Clin Oncol*, vol. 21:607-614, 2003.
- [12] D. V Tesch H, Sieber M, "Treatment of advanced stage Hodgkin's disease.," *Oncol.* 60, no. 101–109, 2001.
- [13] B. K. Diehl V, "Could BEACOPP be the new standard for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma (HL)?," *Cancer Invest*, vol. 24:713717, 2006.
- [14] Thyss A, Saada E, Gastaud L, et al., "Hodgkin's lymphoma in older patients," *An orphan Dis. Mediterr J Hematol Infect Dis.*, vol. 6:e2014050, 2014.
- [15] S. M. Proctor SJ, Wilkinson J, "Hodgkin lymphoma in the elderly: a clinical review of treatment and outcome, past, present and future.," *Crit Rev Oncol Hematol.*, vol. 71:222–232, 2009.
- [16] A. Sykorova et al., "Outcome of elderly patients with classical Hodgkin's lymphoma," *Leuk. Res.*, vol. 90, no. March 2019, p. 106311, 2020, doi: 10.1016/j.leukres.2020.106311.

- [17] T. Wróbel et al., "Hodgkin lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicenter analysis from the Polish Lymphoma Research Group *," *Leuk. Lymphoma*, vol. 60, no. 2, pp. 341–348, 2019, doi: 10.1080/10428194.2018.1482539.
- [18] J. A. Ferry, "Thomas hodgkin and hodgkin lymphoma," *J. Hematop.*, vol. 7, no. 3, pp. 123–138, 2014, doi: 10.1007/s12308-014-0214-3.
- [19] Y. L. Boo, H. S. Y. Ting, D. F. S. Yap, S. G. Toh, and S. M. Lim, "Clinical features and treatment outcomes of Hodgkin lymphoma: A retrospective review in a Malaysian tertiary hospital," *Blood Res.*, vol. 54, no. 3, pp. 210–217, 2019, doi: 10.5045/br.2019.54.3.210.
- [20] B. H. Kaseb H, "Hodgkin Lymphoma," *StatPearls Publ. LLC*, vol. november,2, 2020.
- [21] R. K. Thomas, D. Re, T. Zander, J. Wolf, and V. Diehl, "Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma," *Ann. Oncol.*, vol. 13, no. SUPPL. 4, pp. 147–152, 2002, doi: 10.1093/annonc/mdf652.
- [22] N. C. Institute, "Cancer stat facts: Hodgkin lymphoma," *Surveill. E, End Results Program.*, 2018.
- [23] Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H, Özalan S, Marshall SF, et al., "Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation.," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 11: 1731–1, 2010.
- [24] Z. Mozaheb, "Epidemiology of hodgkin's lymphoma," *Health (Irvine. Calif.)*, vol. 05, no. 05, pp. 17–22, 2013, doi: 10.4236/health.2013.55a003.
- [25] S. H. Hummel M, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Korbjuhn P, Dimmler C, "EBV infection patterns in Hodgkin's disease and normal lymphoid tissue: expression and cellular localization of EBV gene products.," *Br. J. Haematol.* 1992;82(4)689-94, vol. 82(4):689-, 1992.
- [26] . Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, et al., "Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease.," *N Engl J Med.*, vol. 332(7):413, 1995.
- [27] J. R. McAulay K, "Human leukocyte antigens and genetic susceptibility to lymphoma," *Tissue Antigens.*, vol. 86(2):98–1, 2015.
- [28] Lim U, Morton LM, Subar AF, Baris D, Stolzenberg-Solomon R, Leitzmann M, et al., "Alcohol, smoking, and body size in relation to incident Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma risk.," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 166(6), 2007.
- [29] P. S. Agostinelli C, "Pathobiology of hodgkin lymphoma.," *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 6(1), 2014.
- [30] F. C. Eberle, H. Mani, and E. S. Jaffe, "Histopathology of Hodgkin's lymphoma," *Cancer J.*, vol. 15, no. 2, pp. 129–137, 2009, doi: 10.1097/PPO.0b013e31819e31cf.
- [31] Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al., "Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma: Clinical Presentation and Treatment Outcome in 100 Patients Treated Within German Hodgkin's Study Group Trials.," *J. Clin. Oncol.*, 2005.
- [32] Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al., "Clinical Presentation, Course, and Prognostic Factors in Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease and Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Disease: Report From the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 17(3):776–, 1999.
- [33] Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L, et al., "Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity," *Blood.*, vol. 83(6):1595, 1994.
- [34] E. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, "Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.," *Cancer.*, vol. 107, 2006.

- [35] D. Gaut and G. J. Schiller, "Hematopoietic stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma: a review of the literature," *Int. J. Hematol.*, vol. 109, no. 3, pp. 260–277, 2019, doi: 10.1007/s12185-019-02594-1.
- [36] D. L. Lynny Yung, "Hodgkin's lymphoma." [Online]. Available: www.thelancet.com.
- [37] Q. Cai, Y. Fang, and K. H. Young, "Primary Central Nervous System Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Advances in Treatment," *Transl. Oncol.*, vol. 12, no. 3, pp. 523–538, 2019, doi: 10.1016/j.tranon.2018.11.011.
- [38] N. NCC., "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma,," 2020.
- [39] M. Meignan, A. Gallamini, and C. Haioun, "Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma," *Leuk. Lymphoma*, vol. 50, no. 8, pp. 1257–1260, 2009, doi: 10.1080/10428190903040048.
- [40] Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al., "PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study," *Blood*, vol. 127(12):15, 2016.
- [41] 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 2014; 32(2), 2014.
- [42] El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al., "Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. Journal of clinical oncology," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30(36):450, 2012.
- [43] D. V. A. Hasenclever D, "Prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease,," *New Engl. J. Med.*, vol. 339(21):15, 1998.
- [44] 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," *Blood*, vol. 107(1):52-, 2006.
- [45] Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al., "The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients,," *Ann Oncol.*, vol. 10(10):118, 1999.
- [46] Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al., "ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma,," *N Engl J Med.*, vol. 366(5):399, 2012.
- [47] Engert A, Pl€utschow A, Eich HT, et al., "Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma,," *N Engl J Med.*, vol. 363(7):640, 2010.
- [48] A. F. H. L. Kaya AH, "Hodgkin Lenfoma," *Turkiye Klin. J. Hematol. Spec. Top.*, vol. 10(2):135-, 2017.
- [49] S. M. Ansell, "Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management," *Am. J. Hematol.*, vol. 93, no. 5, pp. 704–715, 2018, doi: 10.1002/ajh.25071.
- [50] Eich HT, Diehl V, G€orgen H, Pabst T, et al., "Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma," *Final Anal. Ger. Hodgkin Study Gr. HD11 trial*.
- [51] Ferm€ C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al., "EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease,," *N Engl J Med*, vol. 357: 1916-, 2007.
- [52] Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al., "Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial)," *Lancet.*, vol.

379(9828); 2012.

- [53] 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.*, vol. 374(25):24, 2016.
- [54] Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, et al., "Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma," *Blood.*, vol. 119 (18):4, 2012.
- [55] Younes A, Oki Y, McLaughlin P, et al., "Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma," *Blood.*, vol. 119(18):41, 2012.
- [56] Böll B, Plötschow A, Fuchs M, et al., "German Hodgkin Study Phase I trial of doxorubicin, vinblastine, dacarbazine, and lenalidomide (AVD-Rev) for older Hodgkin lymphoma patients," *Blood.*, vol. Abst# 3054, 2013.
- [57] Unal Ali., "Hodgkin Lenfoma," *Türk Hemotoloji Derg.*, vol. (1):101-11, 2004.
- [58] L. M. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, "ESMO Guidelines Working Group.Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. Volume 29, no. Pages iv19–iv29.
- [59] F. J. Mendler JH, "Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma," *Oncologist.*, vol. 14(4)., 2009.
- [60] Bartlett N, Niedzwiecki D, Johnson J, Friedberg J, Johnson K, Van Besien K, et al., "Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma," *Ann. Oncol.*, vol. 18(6):1071, 2007.
- [61] Z. A.. Moskowitz CH, Matasar MJ, et al., "Normalization of preASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma," *Blood*, vol. 119: 1665–, 2012.
- [62] A. Kallam and J. O. Armitage, "Current and emerging treatment options for a patient with a second relapse of Hodgkin's Lymphoma," *Expert Rev. Hematol.*, vol. 1747–4086, no. 0, 2018, doi: 10.1080/17474086.2018.1449637.
- [63] S. S. Younes A, Gopal AK, et al., "Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma," *J Clin Oncol*, vol. 30: 2183–2, 2012.
- [64] D. A. Eichenauer et al., "Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. 29, no. May, pp. iv19–iv29, 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy080.
- [65] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al., "Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Journal of clinical oncology," *Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 25(5):571-, 2007.
- [66] A. A. Moccia et al., "Clinical characteristics and outcome of patients over 60 years with Hodgkin lymphoma treated in Switzerland," *Hematol. Oncol.*, no. December, 2020, doi: 10.1002/hon.2830.
- [67] H. S. Evens AM, Sweetenham JW, "Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study," *Oncol. (willist. Park.)*, no. 22(12): 1369–79., 2008.
- [68] Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al., "Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group," *J Clin Oncol*, vol. 23:5052–60, 2005.
- [69] Jarrett RF, Stark GL, White J, et al., "Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin lymphoma: a population-based study," *Blood*, no. 106:2444–51, 2005.

- [70] Stark GL, Wood KM, Jack F, et al., "Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study.," *Br J Haematol*, vol. 119:432–40, 2002.
- [71] F. Salvi et al., "A manual of guidelines to score the modified Cumulative Illness Rating Scale and its validation in acute hospitalized elderly patients," *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 56, no. 10, pp. 1926–1931, 2008, doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x.
- [72] . M. Spina, M. Balzarotti, L. Uziel, et al., "Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma," *Oncologist*, no. 17 (6) (2012) 838–846.
- [73] Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al., "Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study.," *Cancer*, no. 82:2123–34., 1998.
- [74] Proctor SJ, Rueffer JU, Angus B, et al., "Hodgkin's disease in the elderly: current status and future directions," *Ann Oncol.*, no. 2002;13:133–137.
- [75] Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al., "VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study.," *Ann Oncol.*, no. 2004;15:123–128.
- [76] Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, et al., "Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL.),," *Br J Haematol.*, no. 172:879–888., 2016.
- [77] Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, et al., "A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly)," *Ann Oncol*, no. 16(1): 124–31., 2002.
- [78] H. H. Kolstad A, Nome O, Delabie J, Lauritzsen GF, Fossa A, "Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma.," *Leuk Lymphoma*, no. 48(3): 570–6., 2007.
- [79] S. Borchmann, A. Engert, and B. Böll, "Hodgkin lymphoma in elderly patients," *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 30, no. 5, pp. 308–316, 2018, doi: 10.1097/CCO.0000000000000464.
- [80] J.M. Connors, W. Jurczak, D.J. Straus, et al., "Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 378 (4) (2.
- [81] M. M.-K. Orellana-Noia VM, Isaac K, Wages NA and et al., Bartlett NL, Voorhees TJ, "Fitness and anthracycline use in front-line therapy for older patients with classical Hodgkin lymphoma: a US multi-center retrospective analysis.," *Blood*, no. 134(Supplement_1):4027., 2019.
- [82] J. Carter, K. A. David, A. Kritharis, and A. M. Evens, "Current Treatment Options for Older Patients with Hodgkin Lymphoma," *Curr. Treat. Options Oncol.*, vol. 21, no. 5, 2020, doi: 10.1007/s11864-020-00745-9.
- [83] B. Böll et al., "Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSg) HD10 and HD13 trials," *Blood*, vol. 127, no. 18, pp. 2189–2192, 2016, doi: 10.1182/blood-2015-11-681064.
- [84] J. W. Friedberg et al., "Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥60 years with HL," *Blood*, vol. 130, no. 26, pp. 2829–2837, 2017, doi: 10.1182/blood-2017-06-787200.
- [85] B. Boell, A. Fosså, H. Goergen, et al., "B-CAP (brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin and predniso(lo)Ne) in Older Patients with Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase II Intergroup Trial By the German Hodgkin Study Group (GHSg) and the Nordic Lymphoma Group (NLG)," *Blood*, vol. 132 (Suppl.

- [86] R. Ramchandren, M.A. Fanale, A. Rueda, et al., "Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classical hodgkin lymphoma (cHL): results from the phase 2 checkmate 205 study," *Blood*, vol. 130 (Suppl.
- [87] H. MD., "Trofosfamide as a salvage treatment with low toxicity in malignant lymphoma. A phase II study.," *Eur J Cancer*, no. 33:500–502., 1997.
- [88] K. S. Böll B, Goergen H, Arndt N, Meissner J and Schnell R, et al., "Relapsed Hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group," no. 31(35):4431–7, 2013.
- [89] C. Stamatoullas A, Brice P, Gueye MS, Mareschal S and P, Bouabdallah R, et al., "Autologous stem cell transplantation for patients aged 60 years or older with refractory or relapsed classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGMTC).," *Bone Marrow Transpl.*, no. 51:928–32, 2016.
- [90] N. J. Martínez C, Jorge AS, Pereira A, Moreno M, Gayoso J et al., "Comorbidities, not age, are predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in patients older than 50 years," no. 96(1):9–16, 2017.
- [91] A. R. A. Ş. Tirma et al., "ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜNDE HASTALAR PATIENTS WITH HODGKIN' S LYMPOMA WHO WERE 60 YEARS OR OLDER , FOLLOWED-UP AT," vol. 6, no. 1, pp. 6–9, 2003.
- [92] J. A. Diehl V, Re D, "Hodgkin's disease: Clinical manifestation, staging, and the- rapy.," *Hematol. Basic Princ. Pract.*, vol. 1347–1377, 2005.
- [93] T. İ. Kurumu, "Haber Bülteni," 33712, 2020.
- [94] E. Cencini, A. Fabbri, A. Sicuranza, A. Santoni, and M. Bocchia, "Hodgkin lymphoma in the elderly: new perspectives and a 10-year monocenter real-life experience," *Hematol. Oncol.*, vol. 37, no. 4, pp. 493–495, 2019, doi: 10.1002/hon.2675.
- [95] A. Carbone, "Epstein Barr Virus-Associated Hodgkin Lymphoma," pp. 1–7, 2018, doi: 10.3390/cancers10060163.
- [96] G. Goyal et al., "Treatment Patterns and Outcomes in Early-stage Hodgkin Lymphoma in the Elderly: A National Cancer Database Analysis," *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.*, vol. 17, no. 12, pp. 812–818, 2017, doi: 10.1016/j.clml.2017.09.009.
- [97] A. Carbone, M. Spina, A. Gloghini, and U. Tirelli, "Classical Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: Pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome," *Am. J. Hematol.*, vol. 86, no. 2, pp. 170–179, 2011, doi: 10.1002/ajh.21910.
- [98] A. Major, M. W. Jackson, D. E. Smith, M. Kamdar, and R. Rabinovitch, "Inferior outcomes and treatment disparities in elderly patients with classical Hodgkin lymphoma: a national cancer data base analysis," *Leuk. Lymphoma*, vol. 60, no. 5, pp. 1234–1243, 2019, doi: 10.1080/10428194.2018.1522435.
- [99] B. C. Ekstrand and S. J. Horning, "Hodgkin's disease," *Blood Rev.*, vol. 16, no. 2, pp. 111–117, 2002, doi: 10.1054/blre.2002.0190.
- [100] S. J. Proctor et al., "Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: The SHIELD study," *Blood*, vol. 119, no. 25, pp. 6005–6015, 2012, doi: 10.1182/blood-2011-12-396556.
- [101] N. Puig et al., "High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma," *Bone Marrow Transplant.*, vol. 46, no. 10, pp. 1339–1344, 2011, doi: 10.1038/bmt.2010.294.
- [102] B. Böll et al., "Doxorubicin, vinblastine, dacarbazine and lenalidomide for older Hodgkin

lymphoma patients: final results of a German Hodgkin Study Group (GHSG) phase-I trial," *Br. J. Haematol.*, vol. 185, no. 1, pp. 42–52, 2019, doi: 10.1111/bjh.15741.

- [103] D. A. Eichenauer et al., "Non-Hodgkin lymphoma after treatment for classical Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group," *Br. J. Haematol.*, pp. 1–5, 2021, doi: 10.1111/bjh.17327.
- [104] J. Longley and P. W. M. Johnson, "Current treatment paradigms for advanced stage Hodgkin lymphoma," *Br. J. Haematol.*, vol. 184, no. 1, pp. 60–71, 2019, doi: 10.1111/bjh.15622.

