

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HODGKİN LENFOMA NEDENİ İLE
TEDAVİ EDİLMİŞ HASTALARDA GEÇ DÖNEM
KARDİYOTOKSİSİTENİN 3 BOYUTLU EKOKARDİYOGRAFİ
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra ÇAKMAKKAYA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2019**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HODGKİN LENFOMA NEDENİ İLE
TEDAVİ EDİLMİŞ HASTALARDA GEÇ DÖNEM
KARDİYOTOKSİSİTENİN 3 BOYUTLU EKOKARDİYOĞRAFI
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kübra ÇAKMAKKAYA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali VARAN

ANKARA
2019

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşması sırasında her aşamada bilgi ve deneyimlerini sunan, bilimsel katkıları ile yön gösterici olan, çalışma boyunca desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali Varan'a,

Çocuk Onkoloji Bölümü'nde çalışmalarım sırasında desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösterici olan, eğitimimde önemli katkıları olan Sayın Hocalarım başta Prof. Dr. Canan Akyüz olmak üzere, Prof. Dr. Tezer Kutluk, Prof. Dr. Ali Varan, Prof. Dr. Nilgün Kurucu, Prof. Dr. Bilgehan Yalçın ve Prof. Dr. Burça Aydın'a,

Tezin hazırlanmasında çok kıymetli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Hocalarım Prof. Dr. Mutlu Hayran ve Doç. Dr. Uğur Karakulak'a,

Çocuk hekimi olarak bugünlere gelmemde çokça emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışmaktan mutluluk duyduğum çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım süresince birlikte çalıştığımız, çalışma ortamını güzelleştiren başta hemşirelerimiz olmak üzere tüm Çocuk Onkoloji Poliklinik personeline,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her zaman maddi ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim çok sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Hayatımın her anında yanımda olan, her konuda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve bu tezin hazırlanış sürecinde de çok büyük katkıları olan sevgili eşim Enes Çakmakkaya'ya en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra Çakmakkaya

ÖZET

Çakmakkaya K. Çocukluk Çağında Hodgkin Lenfoma Nedeni İle Tedavi Edilmiş Hastalarda Geç Dönem Kardiyotoksisitenin 3 Boyutlu Ekokardiyografi Yöntemi İle Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi, Ankara, 2019. Hodgkin

Lenfoma (HL) hastaları kullanılan tedaviler nedeni ile uzun dönemde kardiyak hastalık gelişimi açısından risk altındadır. Hastalardaki kardiyak değişikliklerin erken tespiti erken müdahaleye olanak sağlar. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntem ekokardiyografidir. 3 boyutlu ekokardiyografi (3BE) kalbin sistolik fonksiyonlarını daha doğru değerlendirme imkanı sağlamaktadır. Bu çalışma ile çocukluk çağında HL nedeni ile tedavi edilen hastalardaki geç dönem kardiyak değişikliklerin 3BE yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda çocukluk çağında Hacettepe Üniversitesi'nde HL nedeni ile antrasiklin ve/veya mediastinal radyoterapi ile tedavi edilmiş, en az iki yıldır remisyonda olan 15 yaş ve üzeri 50 hasta değerlendirildi. Hastaların 3BE ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF) ve global strain bulguları değerlendirildi. Hastaların 10'unda (% 20) LVEF %53'ten düşük bulundu ve bu hastaların hiçbirinin semptomu yoktu. Mediastinal radyoterapi uygulanan hastaların LVEF, global peak sistolik strain (GPSS) ve global longitudinal strain (GLS) değerleri uygulanmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,003$, $p=0,007$, $p=0,018$). Hastaların LVEF, GPSS ve GLS değerleri ile uygulanan radyoterapi dozu arasında ilişki varken, adriamisin dozu arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda kardiyotoksik tedavi almış asemptomatik hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğu varlığı gösterildi. Tedavi sonrası erken dönemde dahi hastalarda 3BE ile strain bulgularında düşüşler saptandı. Sonuç olarak kardiyotoksik tedavi uygulanmış hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından hassas yöntemler ile rutin izlemi önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: 3-boyutlu ekokardiyografi, Hodgkin lenfoma, kardiyotoksisite, strain

ABSTRACT

Çakmakkaya K. Evaluation Of Late-Cardiotoxicity Of Patients Treated For Hodgkin's Lymphoma In Childhood By 3-Dimensional Echocardiography, Hacettepe University Faculty of Medicine, Pediatrics Thesis, Ankara, 2019.

Patients with Hodgkin's Lymphoma (HL) are at risk for long-term development of cardiac disease due to the treatments used. Early detection of cardiac changes in patients allows early intervention. Echocardiography is commonly used method for the evaluation of cardiac functions. 3- dimensional (3D) echocardiography provides a more accurate assessment of the systolic functions of the heart. The aim of this study was to determine the long-term cardiac findings in treated HL patients by 3D echocardiography. We evaluated 50 patients with HL aged 15 years and over in remission for at least two years who had been treated with anthracycline and / or mediastinal radiotherapy in childhood at Hacettepe University. Left ventricular ejection fractions (LVEF) and global strain findings were evaluated by 3D echocardiography. In 10 (20%) patients, LVEF was lower than 53% and no patient had symptoms. Patients with history of mediastinal radiotherapy had significantly lower LVEF, GPSS, and GLS values than those without history of radiotherapy ($p = 0.003$, $p = 0.07$, $p = 0.018$). There was a correlation between LVEF, GPSS and GLS values and radiotherapy dose, but there was no correlation between adriamycin dose and the latter. In our study, the presence of systolic dysfunction was demonstrated in asymptomatic patients who received cardiotoxic therapy. Even shortly after the remission periods, decreased strain findings were detected by 3D echocardiography. In conclusion, routine follow-up of patients with cardiotoxic therapy by sensitive methods is suggested.

Keywords: 3-dimensional echocardiography, cardiotoxicity, Hodgkin's lymphoma, strain

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji	3
2.2.1. EBV Enfeksiyonu-HL İlişkisi	3
2.2.2. Familyal Hodgkin Lenfoma	4
2.2.3. İmmün Yetmezlik	4
2.3. Patoloji	4
2.4. Klinik	6
2.5. Ayırıcı Tanı	6
2.6. Tanısal Değerlendirme	7
2.6.1. Hikâye ve Muayene	7
2.6.2. Laboratuvar testleri	7
2.6.3. Görüntüleme Yöntemleri	8
2.6.4. Kemik İliği Aspirasyon ve Biyopsisi	8
2.7. Tanı	8
2.8. Evreleme	9
2.9. Tedavi	9
2.9.1. Klasik Hodgkin Lenfoma Tedavisi	12
2.9.2. NLPHL Tedavisi	13
2.9.3. Relaps/refrakter Hastalık	13

2.9.4. İmmunoterapiler ve Yeni Ajanlar	14
2.10. Hodgkin Lenfomada Tedavi Sonrası İzlem	14
2.11. Tedaviye Bağlı Yan Etkiler	15
2.12. Kardiyotoksisite	16
2.12.1. Antrasiklinlere Bağlı Kardiyak Yan Etkiler	16
2.12.2. Radyoterapiye Bağlı Kardiyak Yan Etkiler	17
2.12.3. Kardiyotoksisite Değerlendirmesi	17
GEREÇ VE YÖNTEM	21
EK-1	
BULGULAR	26
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

2BE	: 2-boyutlu ekokardiyografi
3BE	: 3-boyutlu ekokardiyografi
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ASE	: American Society of Echocardiography
BKİ	: Beden kütle indeksi
BNP	: Brain natriüretik peptit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Bv	: Brentuximab vedotin
CO	: Kalp debisi
COG	: Children Oncology Group
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
DNA-TOP2-DOX	: DNA -Topomeraz 2 -Doksorubisin
EACVI	: European Association of Cardiovascular Imaging
EBV	: Epstein Barr Virüs
EKG	: Elektrokardiyogram
GAS	: Global area strain
GCS	: Global sirkumferans strain
GLS:	: Global longitudinal strain
GPSS	: Global peak sistolik strain
GRS	: Global radial strain
HT	: Hipertansiyon
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HL	: Hodgkin lenfoma
Kİ	: Kemik iliği
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KT	: Kemoterapi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
L&H	: Lenfositik ve histiositik hücre
LDH	: Laktat dehidrogenaz

LVEDVi	: Sol ventrikül diastol sonu hacim indeksi
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVESVi	: Sol ventrikül sistol sonu hacim indeksi
LVmass	: Sol ventrikül kütlesi
LVmassi	: Sol ventrikül kütle indeksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NHL	: Non-hodgkin lenfoma
NLPHL	: Nodular lenfosit predominant tip hodgkin lenfoma
Ort	: Ortalama
PD-1	: Programlanmış ölüm-1
PDL-1	: Programlanmış ölüm-1 ligandı
PET-BT	:Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi
RS	: Reed-Sternberg hücresi
RT	: Radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart sapma
SV	: Atım hacmi
SVi	: Atım hacmi indeksi
Top2	: Topoizomeraz 2

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1. Uygulanan tedavi gruplarına göre hastaların LVEF, SVi ve GPSS'lerinin karşılaştırılması	33
4.2. Kardiyak risk gruplarına göre hastaların 3BE bulgularının karşılaştırılması	36
4.3. Uygulanan RT dozuna göre 3BE bulgularının karşılaştırılması	37
4.4. İzlem süresine göre 3BE bulgularının karşılaştırılması	38

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Hodgkin lenfoma Ann Arbor Evrelemesi	9
2.2. Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan KT protokolleri	11
3.1. Kardiyak enzim, BNP, kan glukozu ve lipid profilinin normal değerleri	22
3.2. Kardiyak risk değerlendirmesi	22
4.1. Hastaların özellikleri	27
4.2. Hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından öykü ve muayene bulguları	28
4.3. Hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları	29
4.4. Hastaların 3- boyutlu ekokardiyografi bulguları	30
4.5. Uygulanan tedaviye göre hastaların özelliklerinin, fizik muayene bulgularının ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	31
4.6. Uygulanan tedaviye göre hastaların 3-boyutlu ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması	32
4.7. Hastaların özelliklerine göre LVEF değerlerinin karşılaştırılması	34
4.8. Hastaların metabolik sendrom ve komponentlerinin durumuna göre LVEF, GPSS, GLS değerlerinin karşılaştırılması	35
4.9. Uygulanan tedavi dozları ile 3-boyutlu ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması	37

GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma çocukluk yaş grubunda üçüncü sıklıkta görülen kanserdir. Hodgkin Lenfoma (HL) ise 15-19 yaş grubunda en sık görülen kanserdir. Hastalığın 55 yaşından sonra ikinci bir pik yaparak görülme sıklığı artar. Hastalığın yıllık insidansı yaklaşık 2-4 /100.000' dir (1).

HL'nin tedavisinde hem kemoterapi hem de radyoterapi etkilidir. Daha önceki yıllarda tüm vücut ışınlama gibi radyoterapi ağırlıklı tedaviler tercih edilirken zaman içerisinde yüksek toksisitesi nedeni ile radyoterapi azaltılarak kemoterapi ile kombine tedavilere geçilmiştir. Günümüzde uygulanan kombine tedavi rejimleri ile Hodgkin lenfomalı hastalarda tanı anında beklenen 5 yıllık sağ kalım hızları %90'lara çıkmaktadır (2-5).

Hodgkin lenfoma nedeni ile tedavi edilmiş ve remisyon sağlanmış hastalarda beklenen yaşam hızlarının yüksek olması nedeni ile bu hastalarda uzun dönem izlemde verilen tedavilere ikincil toksisiteler gözlenmektedir. Bu hastalar sekonder maligniteler, kardiyak toksisiteler ve hayatı tehdit etmemekle birlikte sosyal hayatlarını olumsuz etkileyebilen üreme sağlığı problemleri açısından risk altındadırlar. Günümüzde HL tedavisi ile ilgili çalışmalar uzun dönem tedavi yan etkilerini en aza indirerek sağlıklı yaşam koşulları sağlamayı amaçlamaktadır (2, 5, 6).

Hodgkin lenfomalı hastaların primer hastalık nedeni ile ölüm oranları düşük olmakla birlikte, kardiyovasküler toksisiteler uzun dönemde bu hastaların mortalitesinde önemli yer tutmaktadır. Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan antrasiklinler ve mediastinal radyoterapi ile ilişkili kardiyak toksisiteler literatürde çok iyi tanımlanmıştır. Hastaların bu açıdan rutin takibi önerilmektedir (7-11).

Kardiyotoksisitenin izleminde ekokardiyografi, serum brain-natriüretik peptit (BNP) ve troponin düzeyleri ile yapılan değerlendirmeler günlük pratikte kullanılan yöntemlerdir. Hastaların kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde öncelikle konvansiyonel ekokardiyografi kullanılmaktadır. Ancak teknolojinin ilerlemesi ile kardiyoloji alanında yeni görüntüleme teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. 3-boyutlu ekokardiyografi (3BE) 2-boyutlu ekokardiyografiye

(2BE) göre ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül volümü hakkında daha iyi değerlendirme imkanı sağlamaktadır. Kemoterapiye bağılı geç dönem kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde kardiyak hasarın daha erken tespit edilmesi günümüzde önem kazanmıştır. Güncel literatürde kardiyak fonksiyon bozukluğu geliştirme riskinin yüksek olması nedeni ile bu hastalara 3BE ile değerlendirme önerilmektedir (12, 13)

Bu çalışmada çocukluk çağında HL nedeni ile tedavi edilmiş, remisyonda izlenen 15 yaş ve üzeri hastaların kardiyak fonksiyonlarının 3BE yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Öncelikli amacımız bu grupta 3BE'deki değişiklikleri göstermektir. Ayrıca 3BE ile konvansiyonel ekokardiyografi ile yapılmış diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda kardiyak fonksiyon bozukluğu bulunması beklenen bu grupta uzun dönemde kardiyotoksisite açısından izlemin öneminin vurgulanması, hasta grubuna uygulanan tedavi farklılıklarına göre kardiyak fonksiyon bozukluğu risklerinin belirlenmesi çalışmamızda elde edilmesi amaçlanan diğer sonuçlardır.

GENEL BİLGİLER

Hodgkin lenfoma ilk kez 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmış olan lenfoid dokunun malignitesidir (14). Histopatolojisinde multinükleer dev hücreler olan Reed-Stenberg (RS) hücreleri yer alır. Hastalığın tanı anındaki yaygınlık derecesi tedaviyi ve hastaların prognozunu belirlemede önemlidir. Hastalığın tedavisinde kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) ile kür sağlanabilmektedir. Ancak optimum sonuç elde etmek ve uzun dönem yan etkileri azaltmak amacı ile kombine tedaviler uygulanmaktadır. Hastalığın yaşam beklentisinin yüksek olması nedeni ile hastaların izleminde geç dönem komplikasyonların belirlenmesi önem arz etmektedir.

2.1. Epidemiyoloji

Lenfoma 0-14 yaş arasında üçüncü sıklıkta görülür, 15-19 yaş arası grupta ise en sık HL görülür. Hastalığın 55 yaşından sonra ikinci bir pik yaparak görülme sıklığı artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı yaklaşık 2-4/100.000'dir. Erkeklerde daha fazla görülmekle birlikte adölesan yaş grubunda kadın-erkek sıklığı yaklaşık olarak eşittir (1, 15).

HL'de uygulanan tedaviler ile günümüzde yaşam oranları oldukça yüksektir. Hastalığın mortalitesi gelişen tedavi yöntemleri, hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması nedeni ile zaman içinde azalmış, 1970'lerde 5 yıllık genel yaşam hızları %70'lerde iken 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 0-14 yaş arasında %97,7 ve 15-19 yaş arasında %96,4 olarak saptanmıştır (15, 16).

2.2. Etiyoloji

HL'nin etiyolojisinde Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu, aile öyküsü, immün yetmezlikle giden hastalıkların rol oynadığı bilinmektedir.

2.2.1. EBV Enfeksiyonu-HL İlişkisi

HL'li hastalarda sağlıklı popülasyona ve diğer lenfomalara göre daha yüksek EBV antikor titrelerinin saptanması ile EBV enfeksiyonu ve HL

arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülmüştür (17). HL'li hastaların patoloji preparatlarında EBV DNA'nın gösterilmesi ile EBV ile HL arasındaki ilişki kuvvetlenmiştir (18-20). EBV enfeksiyonu ile HL'nin alt tipleri arasında da ilişki saptanmıştır. EBV en sık mikst selüler ve lenfositten fakir alt tipi ile birliktelik gösterirken, nodüler lenfosit predominant tip HL (NLPHL) ile arasında ilişki saptanmamıştır (18, 21).

2.2.2. Familial Hodgkin Lenfoma

HL'li hastaların aile ve yakın akrabalarının malignite açısından değerlendirildiği çalışmalarda HL'de ailesel yatkınlığın olabileceği gösterilmiştir (22-25). Monozigotik ikizlerden birinde hastalık varlığında diğesinde de HL riski yüksek bulunmuştur. Ayrıca ailesel HL'de hastaların daha erken yaşta tanı aldığı ve aynı tip HL alt tipi saptandığı gösterilmiştir (26, 27). Ailesel HL'de genetik yatkınlığın araştırıldığı çalışmalarda HLA-A1, B5, B8, ve B18 gibi HLA genleri ile HL arasında artmış risk bulunmuştur (28, 29).

2.2.3. İmmün Yetmezlik

Primer immün yetmezliklerde hematolojik malignitelere yatkınlık artmaktadır. Yapılan çalışmalarda immün bozukluğu olan kişilerde HL gelişiminde artış gösterilmiştir (30-32). Kazanılmış immün yetmezlik olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda da HL gelişimine yatkınlık artar (33, 34). HIV ilişkili HL'de hastalar HIV ile enfekte olmayanlara göre daha ileri evrededirler ve hastaların genel yaşam hızları daha düşüktür. Ayrıca HIV ile enfekte olmayanlar ile karşılaştırıldığında HIV ile enfekte olan HL'li hastalarda EBV ilişkisi daha yüksek bulunmuştur (33, 35).

2.3. Patoloji

HL'de tümör içinde az sayıda malign hücre bulunur ve dokunun kalanında çok sayıda inflamatuvar hücre (histiyosit, plazma hücresi, lenfosit, eozinofil, nötrofil) yer alır. Klasik HL'nin tipik malign hücresi büyük boyutlu (15-45 mikrometre çapında) bazofilik sitoplazması ve iki nükleusu olan RS hücresidir. RS hücresi B hücre kaynaklı malign hücredir ve immünfenotipik

olarak CD15 pozitif, CD30 pozitif ve CD45 negatiftir. NLPHL'nin neoplazik hücresi ise lenfositik ve histiositik (L&H) hücredir. L&H hücresi kıvrılmış, lobule nükleusu olan, ince nükleer membranlı, soluk kromatini olan, mononükleer yapıda, “popcorn” da denilen hücredir. L&H hücresi yüzeyinde genellikle CD20 eksprese eder (36-38).

HL histopatolojik ve immünofenotipik özelliğine göre Klasik Hodgkin Lenfoma ve Nodüler Lenfosit Predominant Tip HL olmak üzere iki gruba ayrılır (39).

Klasik tip HL NLPHL'ye göre çok daha sık görülür. Klasik tip HL; “lenfositten zengin”, “lenfositten fakir” “nodular sklerozan” ve “mikst selüler” tip olmak üzere 4 alt gruba ayrılır. (40, 41)

Nodüler sklerozan tip HL daha çok adölesan-genç erişkinlerde görülür. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülür. Diğer alt tiplerden farklı olarak kadınlarda daha sıktır ve EBV ile ilişkisi azdır. Sıklıkla hastalar mediastinal kitle ile prezente olurlar (42-44).

Mikst selüler HL'de bimodal yaş dağılımı görülür, erken çocukluk yaş döneminde daha sık görülür, adölesanlarda nadirdir. Geç erişkinlik döneminde sıklığı tekrar artar. Ülkemizde en sık bu alt tipi görülür (45). EBV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir ve sıklıkla boyunda lenf nodu ile prezente olur (46).

Lenfositten zengin HL çocukluk yaş grubunda nadir görülür. Lenf noduna mikroskopta bakıldığında RS hücrelerinin yanı sıra bol miktarda normal lenfositler ve diğer kan elemanları görülür. Hastalar genellikle ileri yaş erişkin hastalardır. Genellikle evre I-II dönemde tanı alırlar ve hastalığın prognozu çok iyidir (46).

Lenfositten fakir HL çocukluk yaş grubunda daha nadir görülür. Erişkinlerde ve özellikle HIV enfeksiyonu olan bireylerde daha sıktır. Hastaların genellikle tanı anında kötü prognostik özelliklerinin varlığı ya da ileri evrelerde olmaları nedeni ile prognozu kötüdür (47).

NLPHL, klasik tip HL'ye göre daha nadir görülür. Özellikle 10 yaş civarı çocuklarda sıktır. Hastalar boyun, aksilla ve inguinal bölgede lenf nodları ile prezente olurlar. B semptomları ve mediastinal kitle genellikle görülmez (48, 49).

2.4. Klinik

HL'de hastalar lenfadenopati, sistemik semptomlar ve mediastinal kitle ile prezente olurlar. Lenfadenopati genellikle ağrısız, büyük boyutlu, lastik kıvamında lenf nodu şeklindedir. En sık tutulan lenf nodu bölgesi servikal bölgedir. Ardından sıklıkla mediastinal lenf nodu görülür. Hastalıkta nadiren aksiller, inguinal lenf nodları ve subdiyafragmatik alan primer tutulum bölgesidir. Tutulan bölgede lenf nodu ya da nodal bölgenin ≥ 10 cm ya da intratorasik hacmin 1/3'ünden fazla olmasına *bulky hastalık* adı verilir ve tedavi rejiminin belirlenmesi ile prognoz tahmininde önemi vardır (50).

Hastalığın ilerlemesi lenfojen yolladır. Lenfatik akım boyunca boyundan mediastene, oradan abdominal lenf nodlarına, dalak ve karaciğere doğru yayılır. Ekstranodal organ tutulumları hematojen yolla daha ileri evrede görülür, bu nedenle hastalığın primer ekstranodal organ tutulumu çok nadirdir.

B semptomları ateş (3 ardışık gündür devam eden, 38 °C nin üzeri), gece terlemesi ve kilo kaybı (son 6 ayda %10'dan fazla) olarak tanımlanmaktadır. B semptomlarının varlığı tedavide, evrelemede ve prognozu belirlemede önemlidir (50).

Daha çok erişkinlerde görülmekle birlikte kaşıntı, alkol tüketimi sonrasında lenf nodunda ağrı HL'de görülebilen diğer klinik semptomlardır.

Hastaların tanı anındaki evreleri ve B semptomlarının varlığı prognozda önemlidir. Büyükpamukçu ve ark. (45) 614 kişilik hasta serilerinde yaş, evre, ekstranodal tutulum, anemi, lökositoz ve sedimantasyon hızı yüksekliğinin kötü prognostik faktörler olduğunu buldular.

2.5. Ayırıcı Tanı

HL'nin ayırıcı tanısında lenfadenopati ile giden her türlü enfeksiyöz hastalık yer alır. HL'ye benzer şekilde lenfadenopati ile prezente olan diğer lenfoma türlerinin de HL'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereklidir. Ancak HL dışı lenfomalarda genellikle lenf nodu büyümesi daha hızlıdır ve serum ürik asit, LDH yükseklikleri eşlik eder. Sebat eden ya da tekrarlayan lenfadenopatiler başlangıçta enfeksiyöz ya da reaktif lap şeklinde tanı almışsa bile HL açısından yeniden değerlendirilmelidir. Bazen asemptomatik küçük

çocuklarda normal timüs dokusu ile mediastinal kitle ayrımı zor yapılabilmektedir. Böyle durumlarda kitle-timus ayrımında bilgisayarlı tomografi (BT) çekmek faydalı olabilir. Yumuşak doku sarkomları ya da germ hücreli tümörler boyun ve mediastinal bölge tutulumu ile gelebilir. Ayrıca servikal lenfadenopatiler boyun ve nazofarenks bölgesinin diğer primer malign neoplazmlarının metastazı olma açısından da değerlendirilmelidir (38).

2.6. Tanısal Değerlendirme

2.6.1. Hikâye ve Muayene

Hastalardan ayrıntılı öykü alınarak semptomlar ve semptomların ne zamandan beri olduğu sorgulanmalıdır. B semptomları, enfeksiyon öyküsü, immün yetmezlik gibi altta yatan hastalıklar, aile öyküsü sorgulanmalıdır.

Ayrıntılı bir fizik inceleme ile tüm sistem muayenesi yapılmalıdır. Vital bulguları, boy-ağırlık persentili kaydedilmeli, lenfadenopatinin yeri, boyutu, özellikleri kaydedilmeli; cilt tutulumu, orofarenks-tonsiller, karaciğer-dalak muayenesi değerlendirilmelidir (38).

2.6.2. Laboratuvar testleri

Tam kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon hızı, C-reaktif proteini (CRP), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz (LDH) ilk değerlendirmede yapılması önerilen testlerdir. Bu testler hem hastalığın kemik iliği (Kİ) gibi organ tutulumu açısından değerlendirilmesine imkân verir hem de tedavi öncesi seçilecek tedavi ve uygulanacak dozun belirlenmesinde yardımcıdır.

Sedimentasyon hızı gibi inflamatuvar belirteçler tanı anında yüksek olabilir ve düzey takibi izlemde hastalık cevabının değerlendirilmesi için kullanılabilir. Aynı şekilde lökositoz, nötrofili ve anemi de hastalarda ileri evre hastalık durumunda olabilir ve kötü prognoz göstergesidir (37).

Rutinde immünolojik değerlendirme her hastaya önerilmemekle birlikte öyküde altta yatan immün yetmezlik düşündüren durum varlığı ve HL açısından aile öyküsü olan hastalara immünolojik değerlendirme yapılmalıdır.

2.6.3. Görüntüleme Yöntemleri

İki yönlü akciğer grafisi mediastinal kitlenin saptanması ve hava yolunun değerlendirilmesi açısından tüm hastalara çekilmelidir.

Torakal-abdominal BT ektranodal tutulumun değerlendirilmesi için kullanılır. Hızlı ve tüm vücut çekilebilmesi nedeni ile avantajlıdır, ancak radyasyon içerir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ektranodal organ tutulumunun değerlendirilmesinde radyasyon içermemesi nedeni ile tercih edilir. Ancak tetkikin uzun sürmesi ve küçük çocuklarda sedasyon gerektirmesi, standart bir çekim protokolünün olmaması, hareket artefaktlarından etkilenmesi nedeni ile klinik kullanımı kısıtlıdır (38, 51).

Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) HL'de hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi ve evrelemesinde kullanılan altın standart görüntüleme tetkikidir (38, 52, 53).

2.6.4. Kemik İliği Aspirasyon ve Biyopsisi

HL'de tanıda Kİ tutulumu çok sık görülmez ve izole ektranodal tutulum bölgesi olarak tutulması da nadirdir. Hastalıkta Kİ tutulumunu değerlendirmek için yalnızca aspirasyon yapmak yeterli değildir, biyopsi de yapmak gereklidir. Kemik iliği biyopsisinin yapılması B semptomu olan, evre 3-4 hastalığı olan ya da rekürren hastalarda gereklidir. Ancak Evre 1A ve 2A hastalıkta kemik iliği tutulumu beklenmediğinden rutinde biyopsi yapılması önerilmemektedir (38, 54).

2.7. Tanı

Hastalığın kesin tanısı tutulu lenf nodunun eksizyonel biyopsisinde hastalığın gösterilmesiyle konulur. Kalın iğne biyopsi ve punch biyopsi ile tanı konulabilir. Ancak dokunun tamamını temsil edemeyebileceğinden RS hücreleri görülemeyebilir ve dokunun tamamının patolojisini anlamak için suboptimal olabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin ise RS hücreleri akım sitometride görülemediğinden tanıda hiç yeri yoktur (37).

2.8. Evreleme

HL evrelemesinde hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre düzenlenmiş olan Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılır (**Tablo 2.1**). Hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda yayılımını değerlendirmek amacı ile hastalara karaciğer biyopsi, laparotomi gibi invaziv girişimlerin yapılması gerekiyordu. İlerleyen dönemlerde HL'de yüksek özgüllük ve duyarlılıkta olması nedeni ile PET-BT evrelemede kullanılmaya başlanmıştır. 2014'te lenfoma evrelemesi Lugano klasifikasyonu ile modernize edilmiştir. (50, 54)

Tablo 2.1. Hodgkin lenfoma Ann Arbor Evrelemesi

Evre I	Sadece bir lenf nodu bölgesinde tutulum veya; Sadece bir ekstralenfatik organ tutulumu varlığı (I _E)
Evre II	Diyaframın tek tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu veya; Bir ekstralenfatik organ tutulumu ile birlikte diyaframın aynı tarafında bir ya da daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulum varlığı (II _E)
Evre III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgesi tutulum varlığı Eşlik eden dalak ve/veya lokalize ekstralenfatik organ tutulumu olabilir (III _{S/E})
Evre IV	Lenf nodu bölgesi tutulumuna bakmaksızın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın diffüz ya da dissemine tutulum varlığı

Tüm hastalar üç gündür olan $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş, son 6 ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı veya gece terlemesi olup olmamasına göre 'A' veya 'B' olarak klasifiye edilir.

2.9. Tedavi

HL tedavisinde daha eski dönemlerde yalnızca geniş alan-yüksek doz RT kullanılıyorken, günümüzde hem tedavi sonuçlarının daha iyi olması hem de tedavi ilişkili toksisitenin azaltılması amacı ile KT ve RT den oluşan kombine tedavi rejimleri uygulanmaktadır (**Tablo 2.2**) (37).

HL tedavisi ile kür oranlarının yüksek olması ve çocukluk yaş grubunda beklenen genel yaşam hızlarının uzun olması nedeni ile güncel çalışmalarda

yüksek kür oranlarını etkilemeden tedaviye bağlı gelişen yan etkileri azaltmaya odaklanılmıştır. Uygulanan RT'lerde doz azaltılmış ve sadece tutulu alan ışınlaması yapılmaya başlanmıştır. Kemoterapiler ise kombine kullanılarak uygulanan dozlar azaltılmıştır. Ayrıca hastaların başlangıç tedavisine tümörün yanıtına göre tedavide değişikliklere gidilmiştir. Tedavi ara değerlendirmesinde PET ile yapılan görüntülemenin prognozu ön görmede çok etkili olduğu, PET negatif olan hastalara daha az tedavi vererek, PET pozitif olan hastaların tedavisini intensifiye etmenin hem tedavi hem de yan etki sonuçlarını olumlu yönde etkilediği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (38, 55-57).

Tedavide hangi rejimin ne kadar süre ile kullanılacağı, radyoterapinin uygulanıp uygulanmayacağı hastanın risk grubuna ve tedavi yanıtına göre belirlenir. Risk sınıflamasında kullanılan kriterler evreleme, bulky hastalık ve B semptomlarının varlığıdır. Ayrıca hastaların risk grubuna ek olarak başlangıç tedavisine yanıt, yaş, cinsiyet, eşlik eden kardiyak ve pulmoner hastalık gibi komorbiditelerinin varlığı da dikkate alınarak tedavi planı yapılır (3, 6, 38).

Tablo 2.2. Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan KT protokolleri

Protokolün adı	İlaçlar	Dozları	Uygulama Yolu	Sıklığı
ABVD	Adriamisin Bleomisin Vinblastin Dakarbazin	25 mg/m ² 10 U/m ² 6 mg/m ² 375 mg/m ²	IV IV IV IV	28 günde bir
ABVE	Adriamisin Bleomisin Vinkristin Etoposid	25 mg/m ² 10 U/m ² 1,5 mg/m ² 100 mg/m ²	IV IV IV IV	28 günde bir
COPP	Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon	600 mg/m ² 1,4 mg/m ² 100 mg/m ² 40 mg/m ²	IV IV PO PO	28 günde bir
COPPDAC	Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon Dakarbazin	600 mg/m ² 1,4 mg/m ² 100 mg/m ² 40 mg/m ² 250 mg/m ²	IV IV PO PO IV	28 günde bir
COPP/ABV	Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon Adriamisin Bleomisin Vinblastin	600 mg/m ² 1,4 U/m ² 100 mg/m ² 40 mg/m ² 35 mg/m ² 10 U/m ² 6 mg/m ²	IV IV PO PO IV IV IV	28 günde bir
OEPA	Vinkristin Etoposid Prednizon Adriamisin	1,5 mg/m ² 125 mg/m ² 60 mg/m ² 40 mg/m ²	IV IV PO IV	28 günde bir
OPPA	Vinkristin Prednizon Prokarbazin Adriamisin	1,5 mg/m ² 100 mg/m ² 60 mg/m ² 40 mg/m ²	IV PO PO IV	28 günde bir
VAMP	Vinblastin Adriamisin Metotreksat Prednizon	6 mg/m ² 25 U/m ² 20 mg/m ² 40 mg/m ²	IV IV IV PO	28 günde bir

2.9.1. Klasik Hodgkin Lenfoma Tedavisi

2.9.1.1. Düşük Risk Grubu Hastalık

Düşük risk grubu HL B semptomu ve bulky hastalığın eşlik etmediği evre I ve II hastalık olarak tanımlanmaktadır. Düşük evre ve kötü prognostik faktörlerin olmaması nedeni ile tedavi sonuçları çok iyidir. Yapılan çalışmalarda hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalım hızları %90'ın üzerinde ve genel yaşam hızları %100'lere yaklaşmaktadır. Farklı gruplar tedavide farklı protokoller kullanmaktadır. VAMP, COPP, ABVD, OEPA/OPPA, ABVE düşük risk grubunda kullanılan protokollerdir. Hastaların tedavi sonunda ya da ara değerlendirme sonucunda tedaviye yanıt değerlendirmesine göre tam yanıt olanlara RT verilmemesinin hastaların olaysız sağ kalım ve genel yaşam hızlarında anlamlı değişiklik yapmadığı görülmüştür (58-62).

2.9.1.2. Orta Risk Grubu Hastalık

Orta risk grubu bulky hastalığın eşlik ettiği evre IA, IIA hastalık, IB, IIB, IIIA ve IVA hastalık olarak kabul edilir. Bu grupta yapılan çalışmalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım hızları %84-88 ve genel yaşam hızları %97-99 olarak bildirilmiştir. Uygulanan tedavilerde KT'ler düşük risk grubuna göre daha intensifiye edilmiştir ve düşük doz tutulu alan RT kullanılmıştır. OPPA/OEPA+COPP, COPP/ABV, ABVE-PC, COPDAC kullanılan kemoterapi protokolleridir (57, 58, 60, 63). Bu grupta da RT'nin tedaviden çıkarılması denenmiştir. HOD95 çalışmasında düşük risk grubunda iyi yanıtı olan hastalarda RT'nin tedaviden çıkarılması sonuçları etkilemezken, orta risk grubunda sonuçlar olumsuz etkilenmiştir (64). Ancak Children Oncology Group (COG) orta risk grubu hastalarda erken iyi yanıtı olan hastaların tedavisinden RT'yi çıkarmanın olaysız sağ kalım ve genel yaşam hızlarında anlamlı değişiklik yaratmadığını, erken iyi yanıtı olmayan hastaların ise izlemde tedavilerini intensifiye etmenin tedavi sonuçlarını olumlu etkilediğini bildirdiler (57). Bu nedenle bu hastaların tedavisinde başlangıç tedavisine yanıtı göre tedaviyi düzenlemek önerilmektedir.

2.9.1.3. Yüksek Risk Grubu Hastalık

Evre IIIB ve IVB hastalık yüksek risk grubu hastalık olarak kabul edilir. Bu grupta çalışmalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım hızları yaklaşık %85-94 ve genel yaşam hızları %94-97 olarak bildirilmiştir. Bu gruptaki hastalara 6-8 döngü kemoterapi rejimi sonrasında RT verilmektedir. ABVE-PC, OEPA/OPPA+COPP/COPDac, BEACOPP, ABVD/COPP kullanılan rejimlerdir (56, 58, 60, 63, 64).

2.9.2. NLPHL Tedavisi

NLPHL'de klasik HL'nin aksine tedavi için geniş randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Tedavi önerileri vaka serileri üzerinden yapılmaktadır (37). Erişkinlerde erken evrede RT yaygın olarak kullanılırken çocukluk yaş grubunda RT kullanılmasından uzun dönem yan etkileri nedeni ile kaçınılmaktadır (65, 66). Erken evre, lokalize NLPHL'li hastalarda adjuvan KT verilmeden total cerrahi eksizyon ile uzun süre remisyon sağlandığı bildirilmiştir. Lokalize olmayan hastalarda da RT verilmeden kombine KT rejimleri ile hastalık sonuçları ve yan etki açısından olumlu sonuçlar bildirilmiştir (66-68). İleri evre hastalıkta ise klasik HL'ye benzer şekilde kombine tedavi rejimleri önerilmekte ve tedavi yanıtına göre planlama yapılmaktadır (69, 70). Hastaların izleyen dönemde non-hodgkin lenfoma (NHL)'ya dönüşümünün de gösterilmesi nedeni ile NHL'de kullanılan tedavilerin kullanılması denenmektedir. Erişkinlerde CD20'ye etkili rituksimab kombine KT rejimleri ile birlikte kullanılmaktadır (71). Çocukta bir vakada KT ve RT ile remisyon sağlanamayan hastada rituksimab ile remisyon sağlandığı bildirilmiştir (72).

2.9.3. Relaps/refrakter Hastalık

Tedavi ile tam remisyon sağlanamayan ya da tedavi kesimi sonrasında relaps olan hastalar relaps/refrakter hastalık olarak değerlendirilir (73, 74). Relaps/refrakter hastalıkta prognozu en önemli etkileyen faktörler başlangıç kurtarma tedavisine olan kemosensitivite, primer progresif hastalık, relaps

zamanı ve ektranodal hastalık varlığıdır. 1 yıl içerisinde gelişen relapslarda prognoz kötüdür (74-78).

Erken relaps ve refrakter hastalık olanların prognozu kötüdür ve kurtarma tedavilerine rağmen yapılan çalışmalarda genel yaşam hızları %18-41 kadar bildirilmiştir. Relaps/refrakter hastalık tedavisinde sıklıkla kullanılan tedavi yöntemi reindüksiyon ya da kurtarma tedavisi sonrasında otolog kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmasıdır. Ancak geç relaps olan ve ileri evre olmayan hastalar standart doz KT ve RT ile tedavi edilebilirler (73, 75, 78-80).

2.9.4. İmmunoterapiler ve Yeni Ajanlar

HL'nin patogenezi daha iyi anlaşılmalıya başlandıkça hedefe yönelik tedaviler gündeme gelmiş ve geliştirilmeye başlanmıştır.

Brentuximab vedotin (Bv) normal hücrelerde çok az eksprese edilen, ancak bazı tümör hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen CD30 membran (tümör nekrosis faktör reseptör süperailisinin bir üyesi) reseptörünü hedef alan, '*antibody-drug conjugates*' bir ajandır. İnsan immunglobulin G1 yapısındadır. Tümör hücre yüzeyinde bulunan CD30 ve Bv birleştiğinde apoptoz yolu ile hücre ölümü uyarılır. Bv'nin erişkin HL kılavuzlarında relaps/refrakter hastalıkta yüksek doz kemoterapi ve allojenik KİT sonrasında yanıt alınamayan durumlarda kullanılması önerilmektedir (81, 82). Bv'nin ilk basamak tedavide yer alması henüz çalışma aşamasındadır.

Nivolumab ve pembrolizumab programlanmış ölüm 1 (PD-1) ve PD-1 ligandı (PD-L1) inhibitörleridir. PD-1 ligandları, klasik HL'de aşırı eksprese edilir ve RS hücreleri, PD-1 yolunu kullanarak bağışıklık sisteminden kaçır. Refrakter / relaps HL'li 80 erişkin hastada nivolumabın faz II çalışmasında, hastaların üçte ikisinde objektif yanıt görülmüştür (83). İlaç pediatrik refrakter / relaps HL için faz 1-2 çalışmalarında henüz test edilmektedir.

2.10. Hodgkin Lenfomada Tedavi Sonrası İzlem

Tedavi tamamlandıktan sonra remisyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Remisyon değerlendirmesinde hastanın başlangıçtaki semptomlarında gerileme, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yanında görüntüleme

yapılmaktadır. Görüntülemelerde tercih edilen yöntem özgülüğünün ve duyarlılığının yüksek olması nedeni ile PET-BT' dir (84-86).

HL'de tedavinin tamamlanmasının ardından hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir, daha sonra da yıllık olarak izlenir. Relaps için klinisyen tarafından yapılan muayene yeterli görülmektedir. Görüntüleme ya da kan örneği alınması önerilmemektedir. Muayenede özellik varsa ya da hastanın şikayeti varsa ona yönelik tetkik edilmesi önerilmektedir.

2.11. Tedaviye Bağlı Yan Etkiler

Hodgkin lenfomada KT ve RT'ye bağlı erken ve geç dönemde yan etkiler görülebilir.

KT'ye bağlı erken dönemde görülen yan etkiler en sık bulantı, kusma ve alopesidir. Multiajan KT kullanımında doz kısıtlayıcı en önemli yan etki ise myelosupresyondur. Myelosupresyon nedeni ile tedavi uygulanmasında ve uygulanacak dozda aksaklıklar meydana gelebilir. Ayrıca myelosupresyon sonrasında hastalar ciddi enfeksiyonlara yatkın olurlar. Nötropenik ateş gene myelosupresyon sonrasında görülebilecek, erken dönemde tedavi başlanmasını gerektiren bir onkolojik acildir.

Kullanılan ajana özgül akut yan etkiler de görülebilir. Örneğin vinkristine bağlı nörotoksisite, bleomisine bağlı pulmoner toksisite, doksorubisine bağlı kardiyak toksisiteler görülebilir.

HL'de çocukluk yaş grubunda günümüzde yüksek doz geniş alan RT nadiren kullanılmaktadır. Düşük doz, tutulu alan RT genellikle iyi tolere edilmektedir. RT uygulanmasına bağlı erken dönem yan etkilerde cilt bölgesinde eritema, hiperpigmentasyon, myelosupresyon görülebilir (38).

Tedaviye bağlı uzun dönemde hastalarda büyümede gerilik, tiroid disfonksiyonu, gonadal disfonksiyon, kardiyopulmoner toksisiteler, sekonder maligniteler görülebilir. Hastaların uzun dönemde relaps ve gelişebilecek yan etkilerin teşhis ve tedavisi açısından remisyon döneminde belirli aralıklarda izlemi gerekmektedir.

2.12. Kardiyotoksisite

Hastalarda tedavide kullanılan hem KT'ye hem de RT'ye bağlı olarak kardiyak yan etkiler görülebilir. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tedavi edilmiş HL'li hastalarda kanser dışı nedene bağlı ölümün en sık nedenidir. Özellikle mediastinal ışınlama ve/veya antrasiklin kullanımı ile kardiyotoksisite görülme ihtimali artmaktadır. Tedavi sonrasında akut dönemde kardiyak değişiklikler olabilir. Kardiyovasküler sistemin rejenerasyon yeteneğinin sınırlı olması nedeni ile kronik dönemde de hastalar kardiyak hastalık geliştirmek açısından risk altındadır ve bu risk zaman geçtikçe artmaktadır. Ayrıca erken yaşta maruziyet kardiyotoksisite riskini artırmaktadır (87-91).

2.12.1. Antrasiklinlere Bağlı Kardiyak Yan Etkiler

Antrasiklinler aminoglikozid yapıda antibiyotiklerdir. 1960'lardan sonra anti kanser etkinliklerinin olduğu gösterilmiş ve kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Doksorubisin ve daunorubisin ilk keşfedilen antrasiklinlerdir (92).

Antrasiklinler Topoizomeraz 2 (Top2) üzerinden kanser hücrelerine etki eder. DNA-TOP2-DOX (DNA-Topomera 2-Doksorubisin) kompleksi oluşturarak DNA'nın çoğalmasını önler. Hızlı proliferasyon olan kanser hücrelerinde Top2a'ya etki eder ve hücrenin çoğalmasını önler. Kalp kası gibi proliferasyon olmayan hücrelerde bulunan Top2b üzerinden de kalp kasına hasar vermektedir (93).

Antrasiklinler konjestif kalp yetmezliğine neden olurlar ve kardiyotoksisitelerinde birden fazla mekanizma bir arada rol oynamaktadır. Mitokondriyal solunum zinciri ve diğer sitokrom içeren enzimlerle etkileşime girerek, Fe ve Ca homeostazını etkileyerek reaktif oksijen türleri oluşumuna neden olurlar ve mitokondriyal hasar yaratarak kardiyotoksisitede rol alırlar. (94).

Yapılan çalışmalarda antrasiklin dozu ile kardiyotoksisite arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Swain ve ark. (95)'nin erişkinlerde yaptığı bir çalışmada antrasiklinde 400 mg/m²'yi aşan dozlardan sonra kalp yetmezliği olasılığının katlanarak arttığı gösterilmiştir ve 800 mg/m² de bu

olasılık %100 olarak belirtilmiştir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada ise 300 mg/m²'den sonra kalp yetmezliğinin 11 kat arttığı gösterilmiştir (96).

2.12.2. Radyoterapiye Bağlı Kardiyak Yan Etkiler

Mediastinal RT sonrasında kardiyak yan etkiler akut ve kronik dönemlerde görülebilir. RT'ye bağlı kardiyotoksisitenin mekanizmasında inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve kollajenlere ikincil fibrozis yer almaktadır. Gelişen fibrozis sonucunda kardiyak elastikiyette azalma meydana gelir ve böylece ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olarak kalp yetmezliğine neden olur. Radyoterapi damar duvarında inflamasyona ve ateroskleroza neden olur. Kalbin tüm komponentleri radyoterapiden etkilenebilir ve radyoterapiye bağlı kapak hastalıkları, perikardiyal hasar, damar hasarı, miyokard hasarı gelişebilir. RT'ye bağlı gelişen hasarın derecesi uygulanan radyoterapi dozu, yöntemi ve alanı ile ilgilidir. Hastaların eş zamanlı kardiyotoksik kemoterapi almış olması kardiyotoksisite riskini artırmaktadır. RT'ye bağlı gelişen hasar özellikle 10 yıldan sonra belirginleşir ve progresiftir (38, 97, 98). Lee ve ark. (99) yaptıkları çalışmada RT ile tedavi edilen HL'li hastalarda normal popülasyona göre KVH nedeni ile ölüm riskini 7 kat kadar artmış buldular. Küpeli ve ark. (100) yaptığı çalışmada mediastinal radyoterapinin >20 Gy dozu ile koroner arter hastalığı riskinin 6.8 kat arttığını gösterdiler. Tüm bu artmış riskler nedeni ile uzun dönemde RT öyküsü olan hastaların KVH'lar açısından izlenmesi gerekmektedir (38, 97, 98).

2.12.3. Kardiyotoksisite Değerlendirmesi

Kullanılan tedavilere bağlı hastalarda uzun dönemde kardiyak hasar iyi tanımlanmış olmakla birlikte çocuklukta tedavi edilen kanser sağ kalanlarında kimin ne sıklıkla izleneceği ile ilgili net bir öneri bulunmamaktadır. American Society of Clinical Oncology (ASCO) erişkin kanser sağ kalanlarında yüksek doz antrasiklin (>250 mg/m² doksorubisin, >600 mg/m² epirubisin), yüksek doz kardiyak RT öyküsü (>30 Gy), düşük doz antrasiklin tedavisi ile düşük doz RT öyküsü veya düşük doz antrasiklin tedavisi öyküsü yanında bir tane KVH açısından bağımsız risk faktörünün bulunmasını KVH gelişimi açısından risk faktörü olarak belirtmiştir (101).

KVH açısından değerlendirilecek hastaların semptomların varlığı açısından ayrıntılı sorgulanması, yaşam biçimi değerlendirmesi ve aile öykülerinin alınması ile birlikte ayrıntılı fizik muayenelerinin yapılması gerekmektedir. Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, sigara kullanımı KVH gelişiminde bağımsız risk faktörü olması nedeni ile hastaların bu durumlar açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir (102, 103).

Metabolik sendrom KVH ve DM'ye yatkınlık yaratan klinik bir tanımdır. Abdominal obezite, lipid profili bozuklukları, insülin direnci ve HT metabolik sendromun komponentleridir. Patogenezinde öncelikle insülin direncinin rol oynadığı düşünülmektedir. Ülkemizde hastalığın sıklığının belirlenmesi için yapılan METSAR çalışmasında 20 yaş üzeri bireylerde %33 oranında metabolik sendrom tespit edilmiştir. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Farklı tanı kriterleri olmakla birlikte genel olarak bel çevresi genişliği, açlık kan şekeri yüksekliği, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü olarak tanımlanmış 5 kriterden 3 tanesinin hastalarda karşılanması durumunda tanı konulmaktadır. Hastalara tedavide öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir (104-107).

Kalbin volümleri ve ejeksiyon fraksiyonunu değerlendirmek için referans yöntem kardiyak MRG'dir. Ancak uygulama zorluğu, seri takiplerde tekrarlanabilirliğinin az olması nedeni ile klinik pratikte hastalara ekokardiyografi ile takip yapılmaktadır. Ekokardiyografide sol ventrikülün fonksiyonunu göstermek için en çok kullanılan parametre ejeksiyon fraksiyonudur. Ejeksiyon fraksiyonu kalbin her atımda kendine gelen kanın ne kadarının tekrar vücuda pompalandığını ifade eden orandır. American Society of Echocardiography (ASE) ve European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) ejeksiyon fraksiyonu için %53-73 arasını normal aralık olarak önermişlerdir (12).

3BE ile sol ventrikül volümlerinin ve ejeksiyon fraksiyonlarının değerlendirilmesi kardiyak MRG referans alındığında 2BE'ye göre daha doğru sonuçlar vermektedir. 3BE ile yapılan değerlendirmede sonuçlar ekokardiyografiyi yapan kişi, kullanılan ekokardiyografi cihazı gibi faktörlerden

etkilenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda 3BE ile farklı toplumlarda kadın ve erkek cinsiyete göre normal ejeksiyon fraksiyon aralıkları tanımlanmıştır. Tanımlanan değerlerde farklılıkların olması nedeni ile kanser sağ kalanlarında 3BE ile yapılan değerlendirmelerde hastaların kendi önceki değerlerine göre ya da sağlıklı popülasyona göre karşılaştırma yapılmıştır (12, 108-111).

Strain üç boyutlu bir cismin yapısındaki değişikliğin eski haline oranını tanımlamaktadır. Ekokardiyografi ile myokardın strain ölçümleri ilk kez Heimdal ve arkadaşları tarafından tanımlandı (112). Myokardın sistolik strain değerlendirmesinde myokardın kasılması sırasında kalbin farklı eksenlerdeki değişim oranları ifade edilmiş olur. Yapılan çalışmalarda strain bulgularındaki değişikliklerin LVEF’de değişiklik olmadan önce sistolik fonksiyon bozukluğunu tanımlayabildiği gösterilmiştir (113). 2BE ile normal aralıklarını belirlemek için yapılmış geniş hasta popülasyonu ile yapılmış çalışmalar varsa da sonuçlar yapan kişi ve kullanılan ekokardiyografi cihazına göre farklılık göstermektedir (114). Kanser sağ kalanlarında yapılan çalışmalarda asemptomatik hastalarda ejeksiyon fraksiyonunda düşüklük olmasa bile strain bulgularının normal kişilere göre bozulduğu gösterilmiştir (115, 116). Kardiyotoksik tedavi alan kanser sağ kalanlarına sistolik disfonksiyonu erken göstermesi açısından ekokardiyografi ile strain değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir (12, 13).

Kardiyak enzimler ve BNP myokard hasarını göstermede spesifik biyobelirteçlerdir. Asemptomatik hastada kanda Troponin I gibi spesifik markerların yüksekliğinin kardiyak disfonksiyonu göstermede faydalı olduğu yönünde çalışmalar varken, ilişkilendiremeyen çalışmalar da mevcuttur (117, 118). BNP myokarddaki sistolik fonksiyon bozukluğuna işaret eden bir hormondur. Yapılan çalışmalarda antrasiklinle tedavi edilen asemptomatik hastalarda yükseldiği ve KT sonrasında erken dönem yüksekliğinin uzun dönem kardiyak fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (119, 120).

ASCO’nun kılavuzunda kardiyak risk faktörü bulunan asemptomatik kanser sağ kalanlarına tedavi kesiminden 6-12 ay sonra ekokardiyografi ile değerlendirme önerilmektedir. Asemptomatik hastalarda kardiyak disfonksiyon tespit edildiğinde bir kardiyoloğa yönlendirilmelidir. Asemptomatik olup 6-12

ay sonraki değerlendirmesi normal olan hastaların izlem sıklığı ile ilgili net bir öneri yoktur. Ancak klinisyen tarafından aralıklı olarak hastalar kardiyak risk faktörleri yönünden sorgulanmalı, fizik muayeneleri yapılmalı ve yaşam tarzı değişiklikleri ile uzun dönem izlemleri yapılmalıdır (101).

Çocukluk döneminde tedavi edilen hastalarda hangi grubun ne sıklıkla kardiyotoksisite açısından izleneceği ile ilgili net bir öneri olmamakla birlikte; izlem sıklığının öykü, fizik muayene, tedavi yaşı, uygulanan tedavi dozu, uygulanan RT'nin şekli, eşlik eden komorbiditeler ve hastaların kendi KVH açısından bağımsız risk faktörlerine göre belirlenmesi önerilmektedir (102, 103).



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Onkoloji Kliniğinde Hodgkin Lenfoma tanısı ile takip edilen, tedavisinde adriamisin ve/veya mediastinal radyoterapi kullanılan, en az iki yıldır remisyonda izlenen 15 yaş ve üzeri, poliklinik kontrolüne geldiğinde çalışmaya katılmayı kabul eden 50 hasta dahil edildi. Tüm hastalardan çalışma öncesinde aydınlatılmış onam alındı.

Hastaların ad, soyad, dosya numarası, onkoloji kart numarası, cinsiyet, doğum tarihi, tanı anındaki yaşı, hastalık evresi, izlem süresi, mediastinal radyoterapi alıp almadığı, adriamisin alıp almadığı, uygulanan mediastinal radyoterapi ve adriamisin kümülatif dozları hastane dosyalarından incelenerek kaydedildi.

Hastalar KVH semptomları, kişisel ve ailevi KVH geçmişi, alkol ve sigara kullanımı, takipli olunan başka hastalıklar ve kullanılan ilaçlar açısından sorgulandı. Her hastaya boy-kilo ölçümü, tansiyon ölçümü, kalp tepe atım sayımı ve sistemlerin muayenesi yapıldı. Öykü ve fizik muayene bulguları çalışma formlarına kaydedildi (**Ek-1**).

Hastaların $[\text{kilo (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m})^2]$ formülü ile vücut kitle indeksleri (VKİ) ve $[\text{boy (cm)} \times \text{kilo (kg)} / 3600]^{1/2}$ formülü ile vücut yüzey alanları hesaplandı.

KVH değerlendirmesi açısından hastalardan uygun açlık sonrasında bakılan kan glukoz düzeyi, serum lipid düzeyleri (HDL, LDL, VLDL, trigliserid, total kolesterol), serum kardiyak troponin-I, CK-MB, myoglobin, Brain Natriüretik Peptit düzeyleri sonuçları hastane enformasyon sisteminden kaydedildi. Normal referans aralıkları **Tablo 3.1**'de verildi.

Hastalarda hipertansiyon (kan basıncı $>130/85$ mmHg veya bilinen HT varlığı), trigliserid yüksekliği (>150 mg/dl), kan şekeri yüksekliği (açlık kan şekeri >100 mg/dl veya bilinen DM varlığı), abdominal obezite (erkekler için >102 cm, kadınlar için >88 cm) ve HDL düşüklüğü (erkekler için <40 mg/dl, kadınlar için < 50 mg/dl) kriterlerinden 3 tanesinin sağlanması metabolik sendrom olarak tanımlandı.

Tablo 3.1. Kardiyak enzim, BNP, kan glukozu ve lipid profilinin normal değerleri

Troponin-I (ng/L)	14-42,9
CK-MB (µg/ L)	0,6-6,3
Myoglobin (µg/ L)	17,4-105,7
BNP (pg/ml)	< 100
Açlık kan glukozu (mg/dl)	< 100
Total kolesterol (mg/dl)	< 200
Trigliserid (mg/dl)	< 150
HDL (mg/dl)	Kadınlar için >50, Erkekler için >40
LDL (mg/dl)	< 130
VLDL (mg/dl)	< 40

Hastalara uygulanan tedaviye göre kardiyak risk sınıflaması yapıldı. Buna göre kümülatif adriamisin dozu ≥ 250 mg/m² veya uygulanan mediastinal radyoterapi dozu ≥ 3000 cGy olan veya herhangi bir dozda adriamisin ve mediastinal radyoterapi alan hastalar kardiyak riskli olarak kabul edildi. Sadece kümülatif adriamisin dozu <250 mg/m² uygulanan veya sadece total mediastinal radyoterapi dozu <3000 cGy olan hastalar düşük kardiyak riskli olarak kabul edildi (**Tablo 3.2**).

Tablo 3.2. Kardiyak risk değerlendirmesi

Kardiyak Riskli	Adriamisin kümülatif dozu ≥ 250 mg/m ² almış olmak veya Total mediastinal radyoterapi dozu ≥ 3000 cGy almış olmak veya Herhangi dozda adriamisin + mediastinal RT almış olmak
Düşük Kardiyak Riskli	Sadece adriamisin kümülatif dozu < 250 mg/m ² almış olmak veya Sadece total mediastinal radyoterapi dozu < 3000 cGy almış olmak

Radyoterapi dozuna göre ekokardiyografi bulguları değerlendirilirken hastalar RT almamış, düşük doz almış (≤ 2000 cGy) ve yüksek doz almış (>2000 cGy) olacak şekilde üç grupta değerlendirildi.

Tüm hastalara aynı kişi tarafından General Electric Vivid E9 ultrason sistemi ile transtorasik yöntemle ekokardiyografi yapıldı. 3BE yöntemi kullanılarak hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül diastol sonu volümü (LVEDV), sol ventrikül sistol sonu volümü (LVESV), sol ventrikül kütlesi (LVmass), atım hacmi (SV), kalp debisi (CO), sferisite indeksi (SI), sol ventrikül kütlesi, global peak sistolik strain (GPSS), global longitudinal strain (GLS), global circumference strain (GCS), global radial strain (GRS) ve global area strain (GAS) ölçümleri yapıldı. Atım hacmi indeksi (SVi) ve sol ventrikül kütle indeksi (LVmassi) hastaların SV ve LVmass değerlerinin vücut yüzey alanlarına bölünmesi ile hesaplandı.

3BE ile değerlendirme sonrasında ejeksiyon fraksiyonu %53'ün altında olması düşük ejeksiyon fraksiyonu, %53 ve üzerinde olması ise normal ejeksiyon fraksiyonu olarak kabul edildi.

Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (GO-19-179).

Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı.

Tüm verilerin tanımlayıcı istatistiksel analizleri için merkezi eğilim ölçütleri (ortalama, ortanca, oran) ve yayılım ölçütleri (minimum, maksimum, standart sapma (SS)) kullanıldı. Değişkenler sayısal, nominal ve ordinal olup olmadıklarına göre değerlendirildi. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadıkları değerlendirildi. İkili karşılaştırmalarda verilerin özelliklerine göre Ki-kare ve Fisher testi, Mann-Whitney U testi, Student T testi kullanıldı. Çoklu gruplarda yapılan analizlerde ise verilerin özelliklerine göre Ki-kare testi, Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda değişkenler arasında istatistiksel anlamlılık olması durumunda Bonferroni düzeltmesine göre Mann-Withney U testi uygulandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

EK-1

Çocukluk Çağında Hodgkin Lenfoma Nedeni İle Tedavi Edilmiş Hastalarda Geç Dönem Kardiyotoksitenin 3- Boyutlu Ekokardiyografi Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Hasta Çalışma Numarası:

Cinsiyet:

Doğum tarihi:

Çalışmaya alındığı yaş:

Hodgkin lenfoma tanı yaşı:

Hodgkin lenfoma izlem süresi:

Hodgkin lenfoma tedavisi sırasında kullanılan tedavi yöntemleri:

Kullanılan adriamisin kümülatif dozu:

Mediastene radyoterapi uygulanma öyküsünün olup olmaması:

Mediastene uygulanmış radyoterapi dozu:

Hastanın kardiyak hastalık öyküsü:

Ailede kardiyak hastalık öyküsü:

Sigara öyküsü:

Alkol kullanımı:

Kullanmakta olduğu ilaçlar:

Ek hastalık:

Şikayet:

- Genel durum
- Öksürük
- Balgam
- Nefes darlığı
- Göğüs ağrısı
- Çarpıntı

Fizik muayene:

- Boy:
- Vücut ağırlığı
- BMI
- Bel çevresi
- Tansiyon
- Akciğer sesleri
- Kalp sesi, nabız sayısı
- Hepatomegali
- Diğer pozitif muayene bulguları

Laboratuvar:

- Kan glukoz düzeyi
- Serum lipid düzeyleri
- Serum troponin-I düzeyi
- Serum CK-MB düzeyi
- Serum myoglobin düzeyi
- Serum Brain Natriüretik Peptit düzeyi
- EKO parametreleri

BULGULAR

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda HL nedeni ile tedavi edilmiş, en az 2 yıldır remisyonda izlenen, adriamisin ve/veya mediastinal radyoterapi tedavisi almış, 15 yaş ve üzeri 50 hasta dahil edildi.

Hastaların % 26'sı kadın, % 74'ü erkekti. Hastaların büyük çoğunluğu tanı anında evre 2 hastalığa sahipti (%54) ve histopatolojik olarak en sık mikst selüler alt tipinde (%46) idi. Hastaların ortalama tanı yaşı 10 yıl, şimdiki yaş ortalaması 25,5 yıl ve ortalama izlem süreleri 15 yıl idi.

Hastaların dördü (%8) mediastinal radyoterapi, 21'i (%42) adriamisin ve 25'i (%50) hem adriamisin hem de mediastinal radyoterapi ile tedavi edilmişti. Radyoterapi alan hastalara verilen ortalama kümülatif radyoterapi dozu 2139 cGy ve adriamisin tedavisi alan hastaların ortalama kümülatif ilaç dozu 179 mg/m² olarak saptandı. **Tablo 4.1** 'de hastaların özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	13 (26)
	Erkek	37 (74)
Hastalık Evresi	I	4 (8)
	II	27 (54)
	III	14 (28)
	IV	5 (10)
Histopatoloji	Nodüler sklerozan	17 (34)
	Mikst selüler	23 (46)
	Lenfositten zengin	4 (8)
	Lenfositten fakir	1 (2)
	Belirtilmemiş	5 (10)
Uygulanan Kardiyotoksik Tedaviler	Adriamisin	21 (42)
	Mediasten RT	4 (8)
	Adriamisin + Mediasten RT	25 (50)
Ortalama ± SS		Ortanca (Aralık)
Yaş (yıl)	25,5 ± 8,0	25 (15-54)
Tanı Yaşı (yıl)	10,0 ± 4,2	10,0 (3-17)
İzlem süresi (yıl)	15,0 ± 8,7	14 (3-39)
Adriamisin kümülatif dozu (mg/m2)	179 ± 77,0	150 (50-300)
Mediasten RT dozu (cGy)	2139 ± 465,7	2000 (1620-4000)

Hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından öykü ve muayene bulguları **Tablo 4.2'**de gösterilmiştir. Hastaların %14'ünde daha önceden tespit edilmiş, medikal veya girişimsel tedavi gerektirmeyen kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı ve %26'sında ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Hastaların %44'ü sigara kullanıyordu ve hiç birisinde kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık yaratacak düzeyde alkol tüketimi yoktu. Yapılan fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesinde hastaların %12'sinde metabolik sendrom, %10'unda hipertansiyon ve %14'ünde kan şekeri yüksekliği tespit

edildi. Kan şekeri yüksekliği ve kan basıncı yüksekliği saptanan birer hastada bilinen hipertansiyon ve diyabetes mellitus vardı. Hastalardan sadece 3 tanesinin KVH yönünden semptomu vardı. Bu üç kişiden birinde efor dispnesi, birinde tekrarlayan çarpıntı ve diğerinde efor dispnesi ile ortopne şikayeti vardı. İlk iki hastanın ekokardiyografi ve EKG değerlendirmelerinde özellik saptanmadı. Üçüncü hastada 2. derece mitral yetmezlik ve triküspit yetmezlik ile hafif pulmoner hipertansiyon (Pulmoner Arter Basıncı 40 mmHg) saptandı. Bu hastanın bakılan BNP düzeyi normalden yüksek olarak saptandı (BNP: 105 pg/ml). Diğer tüm hastaların BNP düzeyleri normal olarak bulundu.

Tablo 4.2. Hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından öykü ve muayene bulguları

	Var n (%)	Yok n (%)
Kişide KVH öyküsü	7 (14)	43 (86)
Ailede KVH öyküsü	13 (26)	37 (74)
KVS şikayeti	3 (6)	47 (94)
Sigara kullanımı	22 (44)	28 (56)
Metabolik sendrom	6 (12)	44 (88)
Kan basıncı yüksekliği	5 (10)	45 (90)
Kan şekeri yüksekliği (n=47)	7 (15)	40 (85)

KVH: Kardiyovasküler hastalık KVS: Kardiyovasküler sistem

Hastaların fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları **Tablo 4.3**'te gösterilmiştir. BMI sonuçlarına göre hastaların 11'i kilolu ve 3'ü obez olarak bulundu. Hastaların hiç birisinde kardiyak enzim düzeylerinde yükseklik saptanmadı. BNP düzeyi bir hasta hariç hepsinde normal aralıkta bulundu. Lipid düzeylerine bakılan 49 hastadan 24'ünde en az bir lipid parametresinde anormallik bulundu.

Tablo 4.3. Hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Aralık)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	117 $\pm$ 12,3	110 (90-150)
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	76 $\pm$ 9,0	70 (60-100)
Kalp hızı (atım/dk)	80,5 $\pm$ 14,4	80,5 (53-114)
Bel çevresi (cm)	81,3 $\pm$ 12,6	78,0 (62-120)
BMI (kg/m²)	23,1 $\pm$ 3,7	22.8 (17,5-34,7)
Kan glukozu (mg/dl) (n=47)	89,4 $\pm$ 25,1	86,0 (65-237)
CKMB (μg/ L)	1,6 $\pm$ 1,0	1,3 (0,5- 5,1)
Myoglobin (μg/ L)	25,0 $\pm$ 9,6	21,6 (9,4-59)
Troponin-I (ng/L)	2,9 $\pm$ 1,4	2,9 (0,3-6,8)
BNP (pg/ml)	8,8 $\pm$ 19,7	1,0 (1,0-105,5)
Total Kolesterol (mg/dl) (n=49)	189 $\pm$ 39,6	182 (131-290)
HDL (mg/dl) (n=49)	49.8 $\pm$ 13,8	46,0 (31-106)
LDL (mg/dl) (n=49)	123,2 $\pm$ 25,9	118,0 (79-188)
VLDL (mg/dl) (n=49)	28,1 $\pm$ 23,1	20,0 (10-127)
Trigliserid (mg/dl) (n=49)	141 $\pm$ 117.7	98 (48-658)

Hastaların 3B ekokardiyografi değerlendirmesi ölçüm sonuçları **Tablo 4.4**'te verilmiştir. Hastaların ortalama LVEF'si %56,6 olarak saptandı. LVEF < %53 sistolik disfonksiyon sınırı olarak kabul edildi ve hastaların 10 tanesinde (%20) EF normalden düşük olarak bulundu. Bu hastaların hiçbirinde kardiyovasküler hastalıklar açısından semptom yoktu. Hastaların ortalama GPSS ve GLS değerleri sırasıyla -12,3 $\pm$ 3,6 ve -11,9 $\pm$ 3,5 olarak bulundu.

Tablo 4.4. Hastaların 3-boyutlu ekokardiyografi bulguları

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Aralık)
LVEDVi (ml/m²)	61,8 $\pm$ 11,9	61,5 (37,6-88,6)
LVESVi (ml/m²)	26,8 $\pm$ 6,0	25,9 (17,1-39,2)
LVEF (%)	56,6 $\pm$ 5,1	56,5 (40-68)
SV (ml)	64,0 $\pm$ 14,2	62,5 (35-94)
SVi (ml/m²)	35,0 $\pm$ 7,6	34,3 (19,3-55,5)
CO (L/dk)	5,1 $\pm$ 1,3	5,0 (2,5-8,1)
GPSS (%)	-12,3 $\pm$ 3,6	-12,0 (-19 - -5)
GLS (%)	-11,9 $\pm$ 3,5	-11,5 (-18 - -5)
GCS (%)	-9,9 $\pm$ 2,8	-10 (-17 - -5)
GRS (%)	27,0 $\pm$ 8,6	25,5 (10-49)
GAS (%)	-19,9 $\pm$ 5,2	-19,0 (-31- -9)

CO: Kalp debisi, GAS: Global area strain, GCS: Global sirkumferans strain, GLS: Global longitudinal strain, GPSS: Global peak sistolik strain, GRS: Global radial strain, LVEDVi: Sol ventrikül diastol sonu volüm indeksi, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVESVi: Sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi, SV: Atım hacmi SVi: Atım hacmi indeksi

Hastalar uygulanan tedavi çeşidine göre sadece adriamisin alanlar, sadece mediastinal radyoterapi alanlar ve her iki tedavi birlikte uygulananlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar kendi aralarında cinsiyet, yaş, tanı yaşı, izlem süreleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında izlem süreleri ($p=0.021$) ve LDL ($p=0.011$) değerleri için istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. En uzun izlem süresi sadece RT tedavisi alan grupta idi. LDL düzeyleri sadece RT alan grupta diğerlerine göre yüksek olarak saptandı ve aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer parametrelerde gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.5.**).

Tablo 4.5. Uygulanan tedaviye göre hastaların özelliklerinin, fizik muayene bulgularının ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Sadece Adriamisin	Sadece RT	Her ikisi	p değeri
Cinsiyet (K/E)	7/14	1/3	5/20	0,590
Yaş (yıl)	25 (15-40)	34,5 (25-36)	23 (16-54)	0,109
İzlem süresi (yıl)	11 (3-27)	29 (21-30)	14 (3-39)	0,021*
Tanı yaşı (yıl)	10 (3-17)	5.5 (3-8)	13 (5-17)	0,059
Adriamisin kümülatif dozu (mg/m²)	150 (50-300)	-	150 (50-300)	0,890
RT dozu (GY)	-	24,90 (18-30)	20 (16,2-40)	0,256
BMI	21 (18-31)	25 (19-27)	23 (18-35)	0,224
Kalp hızı (atım/dk)	79 (57-104)	83 (71-103)	81 (61-114)	0,596
Sistolik kan basıncı (mmHg)	110 (100-140)	120 (100-130)	110 (90-150)	0,979
Diastolik kan basıncı (mmHg)	70 (70-100)	75 (70-90)	70 (60-100)	0,789
Kan glukozu (mg/dl)	85 (70-107)	95.5 (88-100)	86 (65-237)	0,149
T.kolesterol (mg/dl)	182 (153-273)	248 (236-290)	174 (131-279)	0,110
HDL (mg/dl)	48 (31-106)	62 (43-81)	45 (34-69)	0,219
LDL (mg/dl)	119 (99-156)	167 (145-188)	115 (79-175)	0,011*
VLDL (mg/dl)	19 (10-52)	28.5 (18-50)	19 (10-127)	0,412
Trigliserid (mg/dl)	97 (52-258)	144 (92-251)	94 (48-658)	0,380
Troponin (ng/L)	3,5 (0,3-6,8)	3,0 (1,5-3,2)	2,7 (1,2-6)	0,896
Myoglobin (µg/ L)	20,7 (13-45)	21 (9-34)	28 (15-59)	0,144
CK-MB (µg/ L)	1,2 (0,5-3,5)	1,0 (0,7-1,8)	1,4 (0,6-5,1)	0,286

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların tedavi özelliklerine göre 3BE bulgularının karşılaştırılması **Tablo 4.6.**'da gösterilmiştir. Gruplar arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ($p=0,007$), SV ($p=0,008$), SVi ($p=0,002$) ve global peak sistolik strain (GPSS) ($p=0,036$) arasında anlamlı farklılık bulundu.

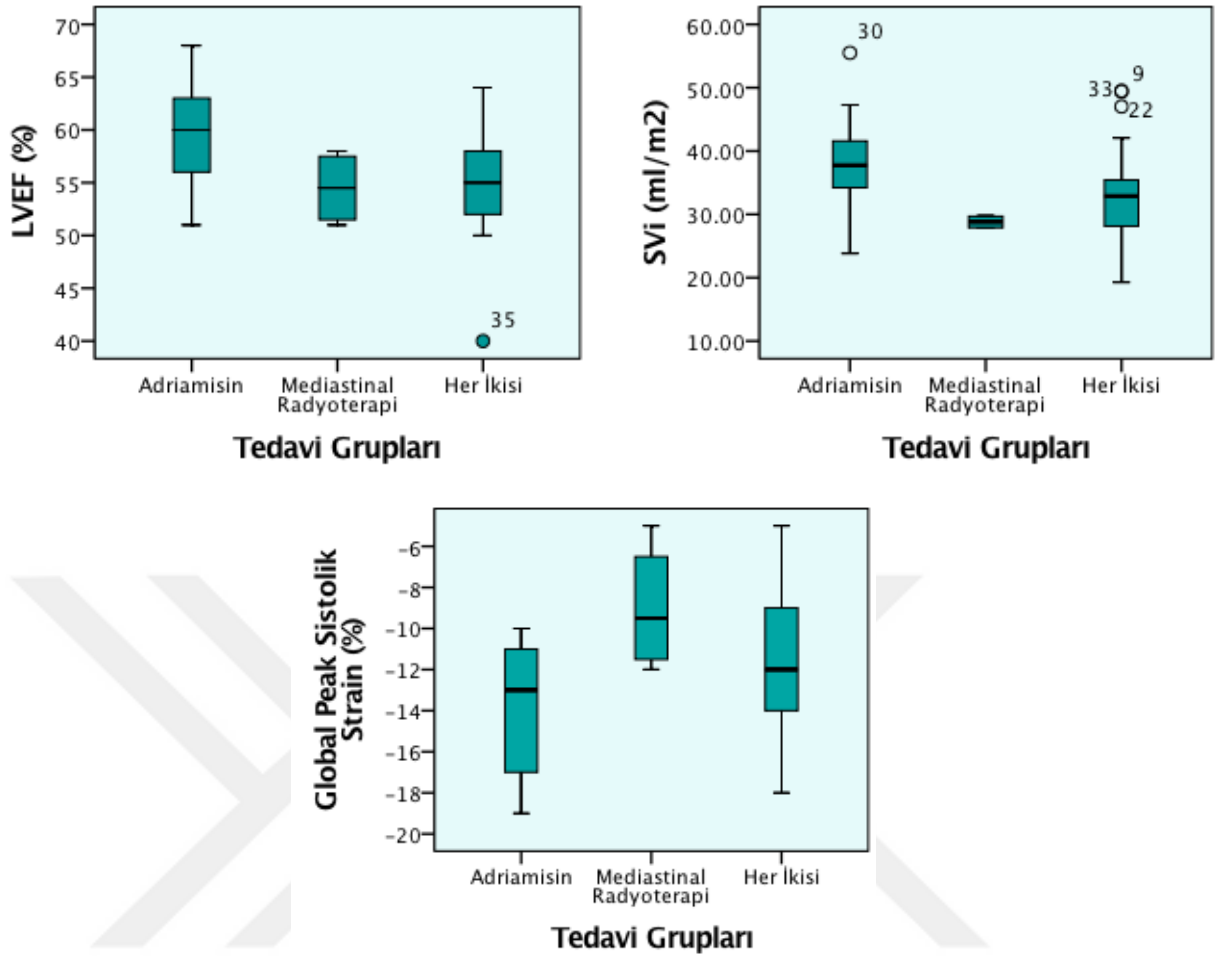
Tablo 4.6. Uygulanan tedaviye göre hastaların 3-boyutlu ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

	Adriamisin	Mediastinal RT	Her ikisi	p değeri
LVEDV (mL)	63,4 (47,0-82,7)	52,8 (49,1-57,6)	61,3 (37,6-88,6)	0,234
LVESV (mL)	24,4 (19,6-36,6)	24,0 (21,3-27,8)	26,3 (17,1-39,2)	0,561
LVEF (%)	60 (51-68)	54.5 (51-58)	55 (40-64)	0,007*
LVEF (n-%)				
<53	1 (%10)	2 (%20)	7 (%70)	
>53	20 (%50)	2 (%5)	18 (%45)	0,043*
SV (mL)	70 (36-94)	54 (43-58)	61 (35-91)	0,008*
SVi (mL/m²)	37,7 (23,8-55,5)	28,8 (27,9-29,8)	32,9 (19,2-49,5)	0,002*
CO (L/min)	5,4 (3,1-8,1)	4,2 (3,4-6,0)	4,7 (2,5-7,8)	0,166
LV Mass (g)	119 (94-166)	118 (105-127)	123 (93-168)	0,700
LVMi (g/m²)	68 (57-82)	64 (59-72)	67 (54-87)	0,487
GPSS (%)	-13 (-19- -10)	-9.5 (-12- -5)	-12 (-18- -5)	0,036*
GLS (%)	-13 (-18- -8)	-9 (-12- -5)	-11 (-18- -5)	0,063
GCS (%)	-10 (-15- -7)	-8.5 (-13- -7)	-10 (-17- -5)	0,447
GRS (%)	27 (19-44)	21 (14-31)	24 (10-49)	0,143
GAS (%)	-20 (-30- -15)	-16 (-23- -12)	-19 (-31- -9)	0,148

CO: Kalp debisi, GAS: Global area strain, GCS: Global sirkumferans strain, GLS: Global longitudinal strain, GPSS: Global peak sistolik strain, GRS: Global radial strain, LVEDV: Sol ventrikül diastol sonu volümü, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, LVMi: Sol ventrikül kütle indeksi, SV: Atım hacmi, SVi: Atım hacmi indeksi

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

LVEF, SVi ve GPSS için gruplar arası karşılaştırma grafikleri **Şekil 4.1**'de gösterilmiştir. LVEF, SVi ve GPSS değerleri için hepsinde mediastinal RT alan grup en düşük değere sahip iken, sadece adriamisin tedavisi alan grubun sonuçları en yüksek olarak bulundu.



Şekil 4.1. Uygulanan tedavi gruplarına göre hastaların LVEF, SVi ve GPSS'lerinin karşılaştırılması

Mediastinal radyoterapi öyküsü ve metabolik sendromu olanların olmayanlara göre ejeksiyon fraksiyonları anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,003$ ve $p=0,033$) (**Tablo 4.7.**). Kadınların %30'unda, erkeklerin %16'sında sistolik disfonksiyon saptandı. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek da sistolik disfonksiyon görülmekle birlikte arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sistolik disfonksiyonu olan hastalar ile olmayan hastaların yaş, tanı yaşı, izlem süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.7. Hastaların özelliklerine göre LVEF değerlerinin karşılaştırılması

		LVEF (Ortalama $\pm$ SS)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	57,1 $\pm$ 5,4	0,679
	Erkek	56,5 $\pm$ 5,0	
Mediasten RT öyküsü	Var	54,8 $\pm$ 4,7	0,003*
	Yok	59,0 $\pm$ 4,8	
Adriamisin öyküsü	Var	56,8 $\pm$ 5,2	0,389
	Yok	54,5 $\pm$ 3,5	
Metabolik sendrom	Var	52,5 $\pm$ 6,8	0,033*
	Yok	57,2 $\pm$ 4,7	
Sigara Kullanımı	Var	56,2 $\pm$ 4,5	0,619
	Yok	57,0 $\pm$ 5,6	

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

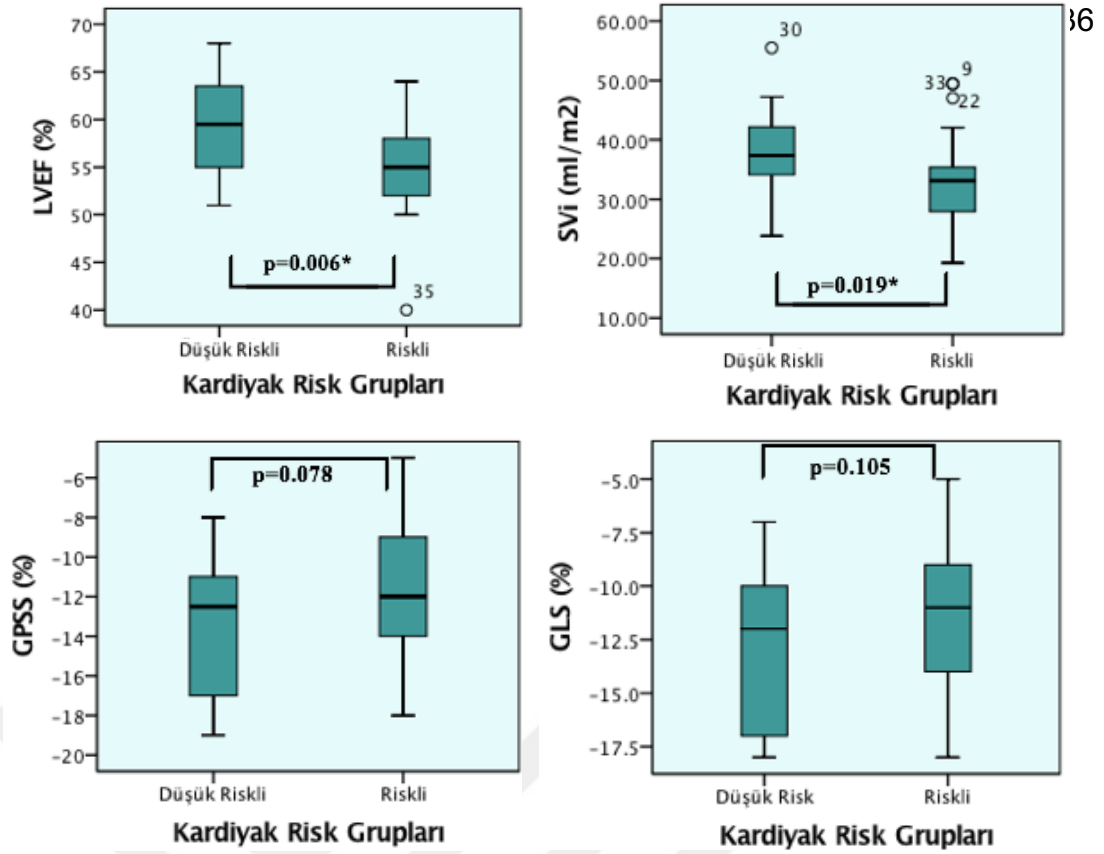
Metabolik sendromun komponentleri ile LVEF, GPSS ve GLS arasındaki ilişki **Tablo 4.8.**'de gösterildi. Metabolik sendromu olan hastaların GPSS ve GLS değerleri olmayanlara göre daha düşük bulunurken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,269$ ve $p=0,370$). Kan şekeri yüksek olan hastaların LVEF'leri olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,013$). Bel çevresi geniş olan hastaların geniş olmayanlara göre LVEF, GPSS ve GLS değerleri daha düşük olarak bulundu (sırasıyla $p=0,014$, $p=0,008$, $p=0,019$). Metabolik sendromun diğer komponentleri için GPSS ve GLS değerlerinde hastalar arasında farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.8. Hastaların metabolik sendrom ve komponentlerinin durumuna göre LVEF, GPSS, GLS değerlerinin karşılaştırılması

		LVEF		GPSS		GLS	
		Ort±SS	p	Ort±SS	p	Ort±SS	p
Metabolik Sendrom	Var	53±6,8	0,033*	-10±4,9	0,269	-11±4,6	0,370
	Yok	57±4,7		-13±3,3		-12±3,4	
HT	Var	56±3,3	0,842	-11±3,0	0,450	-11±2,7	0,556
	Yok	56±5,3		-12±3,6		-12±3,6	
Kan şekeri yüksekliği	Var	52±6,1	0,013*	-12±5,3	0,744	-11±5,0	0,720
	Yok	57±4,7		-12±3,3		-12±3,4	
Trigliserid yüksekliği	Var	55±5,6	0,069	-11±4,2	0,094	-11±4,1	0,111
	Yok	57±4,7		-13±3,1		-12±3,2	
HDL düzeyi	Düşük	56±4,9	0,789	-11±3,6	0,642	-11±3,4	0,450
	Normal	56±5,2		-12±3,6		-12±3,6	
Bel çevresi	Normal	57±4,6	0,014*	-13±3,3	0,008*	-12±3,4	0,019*
	Geniş	51±7,0		-8±3,0		-8±3,0	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Uygulanan tedavi dozlarına göre kardiyak risk durumları belirlendiğinde hastaların 30'u (%60) riskli grupta, 20'si (%40) ise düşük risk grubunda kabul edildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, metabolik sendrom olma durumu, tanı yaşı ve izlem süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Hastaların risk grubuna göre 3BE sonuçları karşılaştırıldığında kardiyak riskli grupta LVEF'nin ve SVi'nin düşük riskli gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (sırasıyla p=0,006 ve p=0,019). GPSS ve GLS değerlerinin ortalaması riskli grupta düşük riskli gruba göre daha düşük bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (**Şekil 4.2.**)



Şekil 4.2. Kardiyak risk gruplarına göre hastaların 3BE bulgularının karşılaştırılması

Uygulanan tedavi dozları ile 3BE bulgularının karşılaştırmaları **Tablo 4.9.**'da gösterilmiştir. Hastalara uygulanan kümülatif adriamisin dozları ile ejeksiyon fraksiyonu, SV, GPSS ve GLS arasında ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Ancak hastaların artan radyoterapi dozları ile LVEF, SVi, GPSS ve GLS arasında ilişki bulundu (sırasıyla $p = 0,005$, $p = 0,003$, $p = 0,006$, $p = 0,014$). Mediastinal radyoterapi uygulanan hastaların LVEF, GPSS ve GLS değerleri uygulanmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0,003$, $p = 0,007$, $p = 0,018$). Hastalara uygulanan RT dozu ile LVEF, SVi, GPSS, GLS değerlerinin ilişkisi **Şekil 4.3.**'te gösterilmiştir.

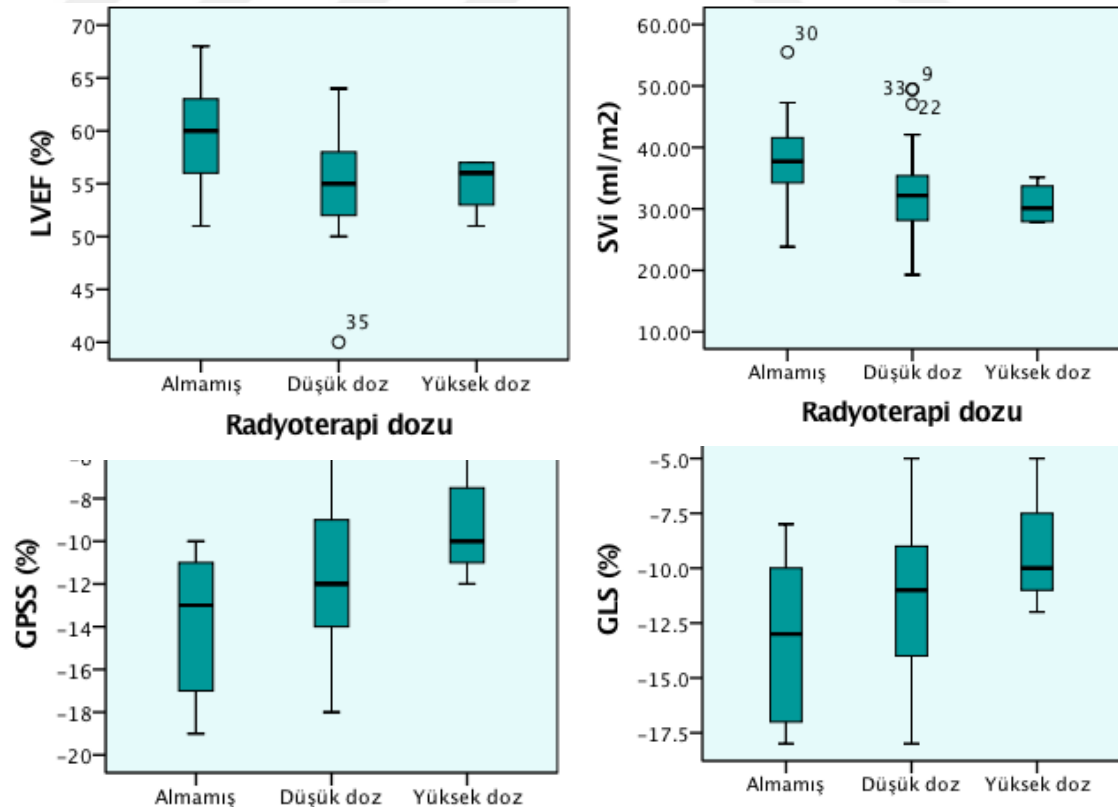
Tablo 4.9. Uygulanan tedavi dozları ile 3-boyutlu ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

	Uygulanan Adriamisin Dozu		Uygulanan RT Dozu	
	R	p	R	p
LVEF	0,015	0,916	-0,389	0,005*
SVi	0,186	0,196	-0,415	0,003*
GPSS	0,050	0,731	0,382	0,006*
GLS	0,038	0,791	0,347	0,014*
GCS	-0,033	0,822	0,183	0,204
GRS	-0,001	0,994	-0,303	0,032*
GAS	-0,005	0,970	0,302	0,033*

GAS: Global area strain, GCS: Global sirkumferans strain, GLS: Global longitudinal strain, GPSS: Global peak sistolik strain, GRS: Global radial strain, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVi: Atım hacmi indeksi

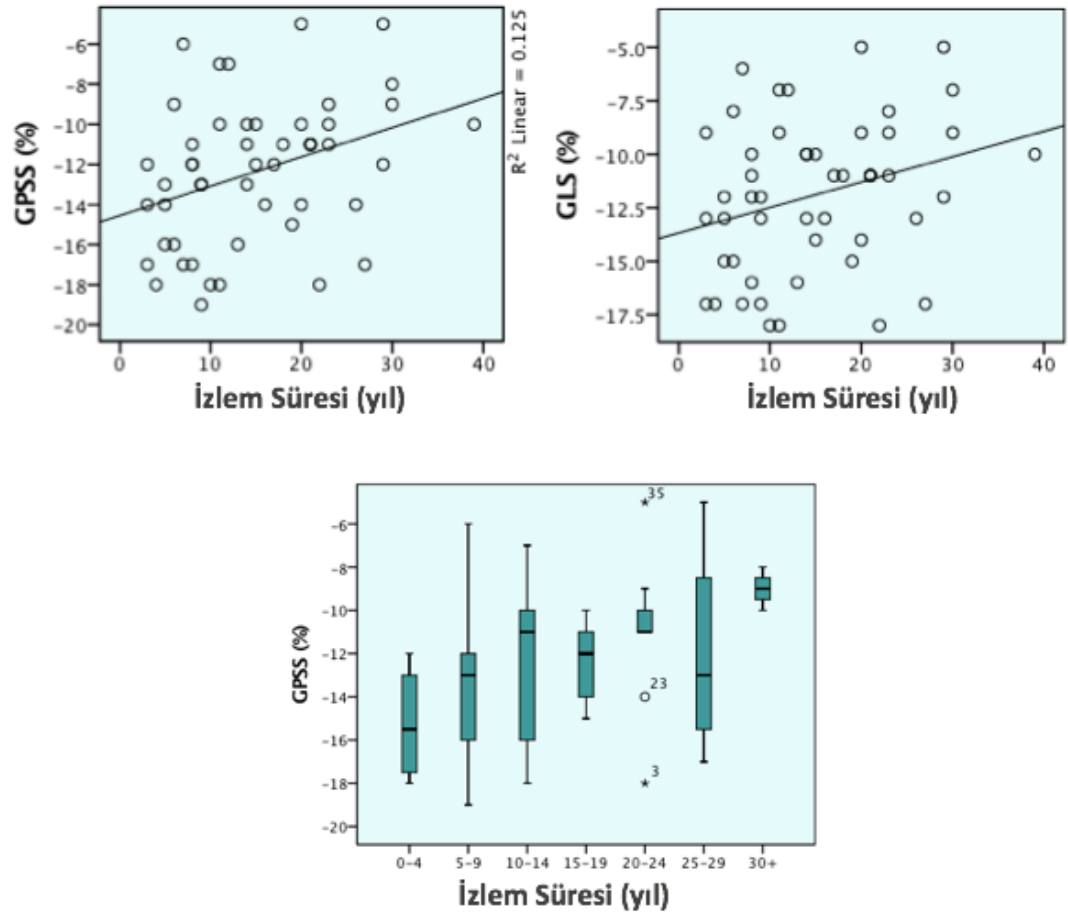
*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

R: Korelasyon katsayısı



Şekil 4.3. Uygulanan RT dozuna göre 3BE bulgularının karşılaştırılması

Hastaların izlem süreleri ile ekokardiyografi bulguları sol ventrikül EF ile izlem süresi arasında ilişki saptanmazken ($p>0,05$), izlem süresi ile GPSS ve GLS arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,046$). (**Şekil 4.4.**)



Şekil 4.4. İzlem süresine göre 3BE bulgularının karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bu çalışmada Hodgkin lenfoma nedeni ile tedavi edilen 50 hastanın 3BE yöntemi ile kardiyak değerlendirmesi yapıldı. Hastaların %20'sinde EF normalden düşük olarak bulundu ve bu hastaların hiçbirisinin semptomu yoktu. LVEF'deki düşüklükle uygulanan radyoterapi tedavisi arasında anlamlı ilişkili bulundu. Adriamisin dozu ile kardiyak bulgular arasında bir ilişki yok iken, radyoterapi dozu ile ejeksiyon fraksiyonu, SVi, GPSS ve GLS arasında ilişki bulundu. Hastaların strain ekokardiyografi değerlendirmelerinde GPSS ve GLS ile izlem süreleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon olduğu görüldü. Kardiyak enzimler ve BNP düzeyleri ile hastalardaki bozulmuş sistolik fonksiyonlar arasında bir ilişki saptanmadı.

Hodgkin lenfoma nedeni ile tedavi edilen hastaların beklenen genel yaşam hızlarının yüksek olması nedeni ile yan etkilerin takibi önemlidir. Kardiyovasküler sistem yan etkileri bu grupta en sık kanser dışı mortalite nedeni olması bakımından önemlidir (88, 89). Tedaviye bağlı kardiyovasküler sistem yan etkilerinin ilerleyen yıllarda artarak devam etmesi nedeni ile bu hastalara rutin takip ve tarama önerilmektedir (101). Kanser sağ kalanlarına sistolik fonksiyonları konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha iyi göstermesi nedeni ile 3BE ile değerlendirme önerilmektedir (12). Çalışmamızda hastanemizde takipli Hodgkin Lenfoma'dan sağ kalan 50 hasta 3BE yöntemi ile değerlendirildi.

Hastaların %74'ü erkekti ve %74'ü 5-14 yaş arasında tanı almıştı. Hastaların histopatolojileri en sık mikst selüler tipte idi ve tanı anında yarısından fazlası (%54) evre 2 hastalıktı. Hastalar mediasten radyoterapi ve adriamisin tedavisi alma durumlarına göre sınıflandırıldığında dört hasta mediasten radyoterapi ile, 21 hasta adriamisin tedavisi ile, 25 hasta ise hem mediasten radyoterapi hem de adriamisin ile tedavi edilmişti.

KVH'nın gelişimi açısından hipertansiyon, diyabet, obezite, sigara kullanımı, hiperlipidemi bilinen risk faktörleridir (121, 122). Yapılan çalışmalarda bu ek risk faktörlerinin uygulanan kardiyotoksik tedavilerin yan

etkilerini etkileyip etkilemedikleri değerlendirildi. Aleman ve ark. (123) hipertansiyonun HL'li hastalarda kardiyak hastalık riskini değiştirmediğini bildirdiler. Non-hodgkin lenfoma nedeni ile tedavi edilen hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise hipertansiyonun kardiyak sonuçları olumsuz etkilediği bildirildi. Bizim alışmamızda hastalarda hipertansiyon varlığının hastaların kardiyak sonuçlarını etkilemediği bulundu. Armstrong ve ark. (115)'nın çocukluk döneminde kanser tedavisi görmüş erişkinlerdeki kardiyak problemleri saptamaya yönelik yaptıkları çalışmada metabolik sendrom varlığının ve metabolik sendromun tüm komponentlerinin ejeksiyon fraksiyonu üzerine bir etkisi olmazken daha kötü strain bulguları ile ilişkili olduğunu buldular. Bizim alışmamızda metabolik sendromu olan hastaların olmayanlara göre LVEF'leri anlamlı şekilde düşük bulundu. Metabolik sendromu olanların olmayanlara göre strain bulguları daha kötü olarak bulundu ancak arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Metabolik sendromun bileşenleri tek tek değerlendirildiğinde ise geniş bel çevresi ve kan glukoz düzeyi yüksekliği kötü ekokardiyografi sonuçları ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda metabolik sendrom dışında diğer bilinen risk faktörleri ile kardiyak fonksiyonlar arasında ilişki olmamasının hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca hastalarımız içinde bilinen HT tanısı olan bir hasta vardı. Diğer hastalardaki tansiyon yüksekliği çalışma sırasında değerlendirildi. Bu hastalara kesin HT tanısı koymak için klinik takip gereklidir. Bu nedenle kan basıncı yüksekliği ile kardiyak bozukluklar arasında ilişkili bulunmamış olabilir.

Tedaviye bağlı kardiyak toksisitenin izleminde en sık kullanılan yöntem ekokardiyografidir. Girişimsel olmaması ve kolaylıkla tekrarlanabilir olması izlemde kolaylık sağlar. En sık kullanılan 2 boyutlu konvansiyonel ekokardiyografi olmakla birlikte, kalbin 3 boyutlu yapısını ve sistolik fonksiyonları daha iyi değerlendirmesi nedeni ile 3 boyutlu ekokardiyografi daha üstün bir tekniktir. Armstrong ve ark. (108) 'nın antrasiklin ve/veya mediastinal RT ile tedavi edilmiş çocukluk çağında kanser sağ kalanlarında yaptıkları çalışmada 3BE'nun ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmesinde kardiyak MRI sonuçları ile arasında anlamlı fark olmadiğını ve 2BE'ye göre

duyarlılığının daha yüksek olduğunu bildirdiler. Bu çalışmada hastaların ortalama takip süresi 27 yıldır ve 3BE ile hastaların %19'unda EF %50'den az bulundu. Shah ve ark. (124) yaptığı çalışmada ortalama 8.5 yıllık izlem sonunda 3BE ile hastaların %8'inde EF %53'ün altında ve tüm hastalarda EF'yi %50'nin üzerinde buldular. Bizim çalışmamızda hastalar 3B ekokardiyografi ile değerlendirildi. Hastaların %20'sinde ejeksiyon fraksiyonu %53'ün altında ve bir (%2) hastada %50'nin altında bulundu. Bu çalışmalar ile bizim çalışmamızdaki farklılığın hasta gruplarının izlem sürelerindeki farktan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Bizim hastalarımızın da ilk çalışmadakine benzer şekilde uzun izlem süresine ulaştığında daha yüksek oranda düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip olabilecekleri söylenebilir.

Subklinik kardiyomyopati ya da sol ventriküler sistolik disfonksiyon asemptomatik hastada anormal sistolik fonksiyon varlığı olarak tanımlanmıştır ve literatürde antrasiklin tedavisi sonrasında %7'lere kadar sıklık bildirilmiştir (102, 125). Bizim çalışmamızda ejeksiyon fraksiyonunda düşüklük saptanan 10 (%20) hastanın hiçbirisinin semptomu yoktu. Bu da Hodgkin lenfoma nedeni ile tedavi edilmiş sağ kalanlara şikayeti olmasa bile aralıklı kardiyak değerlendirme yapmanın önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda hastalarda yüksek oranda subklinik sistolik disfonksiyon saptanmasında sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde daha hassas bir yöntem olan 3BE kullanılması da etkindir. Bu nedenle kardiyak hastalık gelişmesi açısından riskli grup olan kanser sağ kalanlarının 3B ekokardiyografi ile izlenmesini önermekteyiz. Böylece semptom olmadan hastalara kardiyoprotektif tedaviler başlanabilir ve uzun dönemde kardiyak morbidite ve mortalitenin azaltılması sağlanabilir.

Yapılan pek çok çalışmada kardiyak strain incelemenin LVEF düşmeden önce sistolik fonksiyonların bozulacağına işaret edebildiği gösterildi. Sistolik fonksiyon bozukluğunu öngörmede özellikle GLS'nin kuvvetli bir parametre olduğu gösterildi (113). Armstrong ve ark. (115) 1820 kişilik bir hasta serisinde 3BE ile hastaların %5.8'inde ejeksiyon fraksiyonunda düşme ve hastaların %28'inde ejeksiyon fraksiyonu normal iken GLS'de sistolik disfonksiyon lehine bulgu saptadıklarını bildirdiler. Antrasiklinin 300

mg/m²'den sonraki dozları ve radyoterapinin artan tüm dozları için GLS de kötüleşme ile korelasyon bildirdiler. Aynı çalışmada adriamisin ve radyoterapinin artan tüm dozları ile ejeksiyon fraksiyonunda düşüş gösterilmiştir. Mavinkurve-Groothuis ve ark. (126) yaptıkları çalışmada antrasiklin ile tedavi edilmiş, ejeksiyon fraksiyonu normal olan asemptomatik 111 hastada GLS değerini sağlıklı kontrole göre daha düşük saptadılar. Ayrıca GLS değerinin izlem süresi, yaş ve tanı yaşı ile korele olduğunu bildirdiler.

Strain değerleri için net bir referans aralığı olmadığından pek çok çalışmada hastaların değerlerinin kendi içinde iyileşip kötüleşmesi değerlendirilmiş ya da sağlıklı kişiler ile karşılaştırma yapılmıştır (126, 127). Bizim hastalarımızın daha önce mevcut strain bulguları olmaması nedeni ile strain bulgularını hastaların kendi içindeki özelliklerine göre karşılaştırdık. Hastalarımızın strain bulguları literatürde antrasiklinle tedavi edilen hasta gruplarına ve sağlıklı kontrollerin değerlerine göre daha düşük olarak bulundu (114, 126). Literatürle aradaki farka neden olan durum ekokardiyografi için kullanılan cihaz ve yapan kişinin farklılığı olabilir. Ancak literatürdeki normal referans değerleri göz önüne alındığında çalışmamızdaki tüm hastalarda ejeksiyon fraksiyonunda düşme olmasa bile strain değerlerinde kötüleşme olduğu söylenebilir. Düşük doz tedavi alan hastalarda ve erken dönemde dahi sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi için hassas yöntemlerin kullanılması durumunda hastalarda kardiyak değişikliklerin gösterilebileceğinin vurgulanması açısından bu sonuç önemlidir.

Küpelı ve ark. (100) yaptıkları çalışmada 2000 cGY üzeri RT dozlarında kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını buldular. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların aldıkları radyoterapi dozları ve izlem süreleri ile GLS ve GPSS değerleri arasında korelasyon bulundu. Ancak adriamisin dozları ile strain değerleri arasında ilişki saptanmadı. Benzer şekilde hastaların ejeksiyon fraksiyonları ile uygulanan radyoterapi dozu arasında ilişki varken, adriamisin dozu ile ilişki bulunmadı. Çalışmamızda yüksek dozda adriamisin tedavisi alan hasta sayısının az olması nedeni ile adriamisin dozu ile kardiyak bulgular arasında ilişki bulunmamış olabilir. Ancak izlem süresi uzadıkça hastaların kardiyak hastalıklar açısından izlemi önem kazanmaktadır.

Kalbe uygulanan radyoterapiye bağı uzun dönemde hastalarda kardiyak hasar meydana gelir ve bu hasar progresiftir. Radyoterapi öyküsünün ve kullanılan dozun kardiyak mortalite riskini artırdığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (128). Heidenreich ve ark. (129) mediastinal radyoterapi gören HL'li hastalarda yaptıkları kardiyak değerlendirmede hastalarda genel popülasyona göre kapak hastalıklarında artış ve sistolik fonksiyonlarda bozulma buldular. Armstrong ve ark. (115)'nin çalışmasında sadece radyoterapi alan grubun belirgin şekilde diastolik fonksiyonları daha kötü olarak bulunurken sistolik fonksiyon bozuklukları antrasiklin ile birlikte radyoterapi alan hastalarda daha belirgindi. Bizim çalışmamızda sadece mediastinal radyoterapi öyküsü olan 4 hastanın EF, SVi, GPSS ve GLS değerleri diğer iki tedavi grubuna göre daha kötü bulundu. Sistolik fonksiyonların sadece RT alan grupta daha kötü olması, bu hastaların daha yaşlı ve izlem sürelerinin daha uzun olması, tanı anında yaşlarının daha küçük olması ile ilişkili olmuş olabilir.

Kardiyak enzimler ve belirteçlerindeki yükseklik bozulmuş kardiyak fonksiyonlar ile ilişkilidir. Daha önce kardiyak biyobelirteçlerin kanser sağ kalanlarında kardiyak fonksiyon bozukluğunu değerlendirmesi için çalışmalar yapıldı. Cardinale ve ark. (117)'nin yaptıkları çalışmada hastaların antrasiklin tedavisi sonrasında bir yıl içinde aralıklı troponin-I değerlerine baktılar. Troponin-I değerlerinde yükselme olanlarda olmayanlara göre ejeksiyon fraksiyonunda daha fazla azalma ve daha fazla kardiyak olay bildirdiler. Ancak diğer başka çalışmalarda ejeksiyon fraksiyonu ile kardiyak enzimler arasındaki ilişki desteklenmedi (118, 124, 130, 131). Pınarlı ve ark. (119) antrasiklin alan hastalar ile yaptıkları değerlendirmede BNP düzeylerini normal aralıkta ancak kontrol grubuna göre yüksek bulduklarını bildirdiler. Bizim çalışmamızda hastaların %20'sinde subklinik sistolik fonksiyon bozukluğu saptandı. Bu hastaların hiçbirisinde kardiyak enzimlerde anormal değer bulunmadı. Benzer şekilde BNP düzeyleri ile hastaların sistolik fonksiyonları arasında ilişki bulunmadı. BNP düzeyi normalden yüksek (105 pg/ml) olan bir hastanın ejeksiyon fraksiyonu normaldi ancak semptomatik kalp kapak hastalığı mevcuttu. Günlük pratikte kullanılan kardiyak belirteçler hastaların

asemptomatik olduğu dönemde anlamlı yükseklik meydana getirmiyor. Bu sonuç kullanılan belirteçlerin erken kardiyotoksisiteyi öngörememesi ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda kardiyak enzim ve belirteçlerin kesitsel değerdendirmesi de sonuçta farklılık yaratmamış olabilir. Hastaların kendi düzeylerindeki değışikliklerin uzun dönem izlemi kardiyak sonuçları öngörmede faydalı olabilir.

Çalışmamızda asemptomatik hastalarda yüksek oranda sistolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş olması ve ejeksiyon fraksiyonu normal iken izlem süresi kısa hastalarda dahi strain bulgularında bozukluk saptanması, kanser sağ kalanlarının kardiyotoksisite yönünden izlemini ve izlem için kullanılacak yöntemin hassas olmasının öneminin ortaya konması açısından literatüre katkı sağlanmaktadır.

SONUÇLAR

- Çalışmamız sonucunda 50 hastadan %20'sinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %53'ün altında bulundu.
- Ejeksiyon fraksiyonunda düşüklük olan hiçbir hastanın semptomu yoktu.
- Çalışmamızda metabolik sendromu varlığının ejeksiyon fraksiyonunda düşüşe neden olduğu, ancak metabolik sendrom komponentleri tek tek incelendiğinde bel çevresi genişliğinin ve kan şekeri yüksekliğinin ejeksiyon fraksiyonunda düşüşle ilişkili olduğu bulundu.
- Çalışmamızda hastaların GPSS ve GLS değerlerinin ejeksiyon fraksiyonu normal olsa bile literatürdeki diğer çalışma sonuçlarına göre daha düşük olduğu bulundu.
- Mediastinal radyoterapinin düşük ejeksiyon fraksiyonu ve kötü strain sonuçları ile ilişkili olduğu bulundu.
- Ejeksiyon fraksiyonundaki düşüş ve strain sonuçlarındaki kötüleşmenin radyoterapi dozu ile ilişkili olduğu bulundu.
- Adriamisin dozu ile ekokardiyografi bulguları arasında ilişki bulunmadı.
- Kardiyak enzim ve BNP düzeyleri ile ekokardiyografide sistolik fonksiyon bulguları arasında ilişki bulunmadı.

KAYNAKLAR

1. Bleyer A OLM, Barr R, Ries LAG. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. National Cancer Institute, NIH Pub. 2006;06-5767.
2. Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E, Cairo MS. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *British journal of haematology*. 2009;144(1):24-40.
3. Kelly KM, Hodgson D, Appel B, Chen L, Cole PD, Horton T, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Hodgkin lymphoma. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(6):972-8.
4. Diefenbach CS, Connors JM, Friedberg JW, Leonard JP, Kahl BS, Little RF, et al. Hodgkin Lymphoma: Current Status and Clinical Trial Recommendations. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(4).
5. Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS. Pediatric Hodgkin lymphoma: maximizing efficacy and minimizing toxicity. *Seminars in radiation oncology*. 2007;17(3):230-42.
6. Radhakrishnan V, Kapoor G, Arora B, Bansal D, Vora T, Prasad M, et al. Management of Hodgkins Lymphoma: ICMR Consensus Document. *Indian journal of pediatrics*. 2017;84(5):371-81.
7. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R, et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i4351.
8. Faber J, Wingerter A, Neu MA, Henninger N, Eckerle S, Munzel T, et al. Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *European heart journal*. 2018;39(17):1555-62.
9. Wong FL, Bhatia S, Landier W, Francisco L, Leisenring W, Hudson MM, et al. Cost-effectiveness of the children's oncology group long-term follow-up screening guidelines for childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. *Annals of internal medicine*. 2014;160(10):672-83.
10. Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. *Annals of internal medicine*. 2014;160(10):661-71.
11. Uppal S, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Cardiovascular mortality among 76 864 survivors of childhood cancers in the United States: a report from the surveillance, epidemiology, and end-results program. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2018;19(1):38-41.
12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1063-93.

13. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(7):831-41.
14. Hodgkin. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Medico-chirurgical transactions*. 1832;17:68-114.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(1):7-30.
16. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016: National Cancer Institute, Bethesda; 2019 [
17. Levine PH, Ablashi DV, Berard CW, Carbone PP, Waggoner DE, Malan L. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1971;27(2):416-21.
18. Ambinder RF, Browning PJ, Lorenzana I, Leventhal BG, Cosenza H, Mann RB, et al. Epstein-Barr virus and childhood Hodgkin's disease in Honduras and the United States. *Blood*. 1993;81(2):462-7.
19. Chang KL, Albuja PF, Chen YY, Johnson RM, Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood*. 1993;81(2):496-501.
20. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, Purtilo DT, Sklar J. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *The American journal of pathology*. 1987;129(1):86-91.
21. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, Ambinder RF, Jarrett RF, Brousset P, et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *International journal of cancer*. 1997;70(4):375-82.
22. Razis DV, Diamond HD, Craver LF. Familial Hodgkin's disease: its significance and implications. *Annals of internal medicine*. 1959;51:933-71.
23. Grufferman S, Cole P, Smith PG, Lukes RJ. Hodgkin's disease in siblings. *The New England journal of medicine*. 1977;296(5):248-50.
24. Kerzin-Storrar L, Faed MJ, MacGillivray JB, Smith PG. Incidence of familial Hodgkin's disease. *British journal of cancer*. 1983;47(5):707-12.
25. Haim N, Cohen Y, Robinson E. Malignant lymphoma in first-degree blood relatives. *Cancer*. 1982;49(10):2197-200.
26. Shibuya H, Tsukada K, Takagi M, Horiuchi JI, Suzuki S, Kamiyama RI. Synchronous Hodgkin's disease in monozygotic twins. *Acta radiologica Oncology*. 1984;23(6):425-8.
27. 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. *The New England journal of medicine*. 1995;332(7):413-8.
28. Chakravarti A, Halloran SL, Bale SJ, Tucker MA. Etiological heterogeneity in Hodgkin's disease: HLA linked and unlinked determinants of susceptibility independent of histological concordance. *Genetic epidemiology*. 1986;3(6):407-15.
29. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *American journal of human genetics*. 1987;40(1):1-14.

30. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(3):1028-35.
31. Mueller BU, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(1):1-10.
32. Jonkman-Berk BM, van den Berg JM, Ten Berge IJ, Bredius RG, Driessen GJ, Dalm VA, et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2015;156(2):154-62.
33. Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig FE, DiGiuseppe JA, Dorfman RF, et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998. *Cancer*. 2003;98(2):300-9.
34. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Annals of internal medicine*. 2008;148(10):728-36.
35. Vaccher E, Spina M, Tirelli U. Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumours in HIV-infected individuals. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(10):1306-15.
36. Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(23):10962-6.
37. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(2):116-32.
38. Metzger M. KMJ, Hudson M.M., Onciu M. Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo P. PD, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed: Wolters Kluwer; 2015. p. 1302-63.
39. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
40. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer research*. 1966;26(6):1063-83.
41. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
42. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: an analysis of 21 734 cases. *Leukemia & lymphoma*. 2010;51(12):2198-207.
43. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *Journal of clinical oncology*

: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(22):5052-60.

44. Clavel J, Steliarova-Foucher E, Berger C, Danon S, Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Cancer Information System project. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2006;42(13):2037-49.

45. Buyukpamukcu M, Varan A, Akyuz C, Atahan L, Ozyar E, Kale G, et al. The treatment of childhood Hodgkin lymphoma: improved survival in a developing country. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2009;48(1):44-51.

46. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clinical lymphoma & myeloma*. 2009;9(3):206-16.

47. Klimm B, Franklin J, Stein H, Eichenauer DA, Haverkamp H, Diehl V, et al. Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3914-20.

48. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer*. 2006;107(2):352-60.

49. Shankar A, Daw S. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents--a comprehensive review of biology, clinical course and treatment options. *British journal of haematology*. 2012;159(3):288-98.

50. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(11):1630-6.

51. Spijkers S, Littooi AS, Humphries PD, Lam M, Nievelstein RAJ. Imaging features of extranodal involvement in paediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatric radiology*. 2019;49(2):266-76.

52. Sioka C. The utility of FDG PET in diagnosis and follow-up of lymphoma in childhood. *European journal of pediatrics*. 2013;172(6):733-8.

53. Robertson VL, Anderson CS, Keller FG, Halkar R, Goodman M, Marcus RB, et al. Role of FDG-PET in the definition of involved-field radiation therapy and management for pediatric Hodgkin's lymphoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(2):324-32.

54. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.

55. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish

study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3746-52.

56. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011;117(9):2596-603.

57. Friedman DL, Chen L, Wolden S, Buxton A, McCarten K, FitzGerald TJ, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(32):3651-8.

58. Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(23):3680-6.

59. Keller FG, Castellino SM, Chen L, Pei Q, Voss SD, McCarten KM, et al. Results of the AHOD0431 trial of response adapted therapy and a salvage strategy for limited stage, classical Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2018;124(15):3210-9.

60. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(26):3174-80.

61. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, Billett AL, Larsen EC, Friedmann A, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *Jama*. 2012;307(24):2609-16.

62. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, Williams JL, Hutchison RE, Fitzgerald TJ, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(7):1259-65.

63. Schwartz CL, Constone LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood*. 2009;114(10):2051-9.

64. Dorffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klinische Padiatrie*. 2003;215(3):139-45.

65. Mikhaeel NG, Milgrom SA, Terezakis S, Berthelsen AK, Hodgson D, Eich HT, et al. The Optimal Use of Imaging in Radiation Therapy for Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology

Group (ILROG). International journal of radiation oncology, biology, physics. 2019;104(3):501-12.

66. Appel BE, Chen L, Buxton AB, Hutchison RE, Hodgson DC, Ehrlich PF, et al. Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2372-9.

67. Mauz-Korholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Shankar A, Dorffel W, Wallace WH, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;110(1):179-85.

68. Hall GW, Katzilakis N, Pinkerton CR, Nicolin G, Ashley S, McCarthy K, et al. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a Children's Cancer and Leukaemia Group report. *British journal of haematology*. 2007;138(6):761-8.

69. Marks LJ, Pei Q, Bush R, Buxton A, Appel B, Kelly KM, et al. Outcomes in intermediate-risk pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(12):e27375.

70. Mauz-Korholz C, Lange T, Hasenclever D, Burkhardt B, Feller AC, Dorffel W, et al. Pediatric Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. *Klinische Padiatrie*. 2015;227(6-7):314-21.

71. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(4):472-7.

72. Culic S, Armanda V, Kuljis D, Kuzmic I, Pranic-Kragic A, Jankovic S. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of CD20-positive nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in an 10-year-old girl. *Pediatric hematology and oncology*. 2006;23(8):661-6.

73. Schellong G, Dorffel W, Claviez A, Korholz D, Mann G, Scheel-Walter HG, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(25):6181-9.

74. Gorde-Grosjean S, Oberlin O, Leblanc T, Pacquement H, Donadieu J, Lambilliotte A, et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Societe Francaise de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE). *British journal of haematology*. 2012;158(5):649-56.

75. Metzger ML, Hudson MM, Krasin MJ, Wu J, Kaste SC, Kun LE, et al. Initial response to salvage therapy determines prognosis in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma patients. *Cancer*. 2010;116(18):4376-84.

76. Belgaumi A, Al-Kofide AA, Khafaga Y, Joseph N, Jamil-Malik R, Siddiqui KS, et al. Clinical characteristics and outcome of pediatric patients with stage IV Hodgkin lymphoma. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2009;2(1):278-84.

77. Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, Wong RM, Amylon MD, Link MP, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(22):4532-40.
78. Satwani P, Jin Z, Martin PL, Bhatia M, Garvin JH, George D, et al. Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor-risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2015;29(2):448-55.
79. Nagpal P, Akl MR, Ayoub NM, Tomiyama T, Cousins T, Tai B, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma: biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. *Oncotarget*. 2016;7(41):67551-73.
80. Harris RE, Termuhlen AM, Smith LM, Lynch J, Henry MM, Perkins SL, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: results of Children's Oncology Group study A5962. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(2):249-58.
81. Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs*. 2017;77(4):435-45.
82. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.
83. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1283-94.
84. Furth C, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schonberger S, et al. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4385-91.
85. Lopci E, Burnelli R, Ambrosini V, Nanni C, Castellucci P, Biassoni L, et al. (18)F-FDG PET in Pediatric Lymphomas: A Comparison with Conventional Imaging. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2008;23(6):681-90.
86. Depas G, De Barse C, Jerusalem G, Hoyoux C, Dresse MF, Fassotte MF, et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005;32(1):31-8.
87. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(14):2328-38.
88. Henson KE, Reulen RC, Winter DL, Bright CJ, Fidler MM, Frobisher C, et al. Cardiac Mortality Among 200 000 Five-Year Survivors of Cancer Diagnosed at 15 to 39 Years of Age: The Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study. *Circulation*. 2016;134(20):1519-31.

89. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b4606.
90. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2629-36.
91. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(13):1429-37.
92. Dimarco A, Gaetani M, Orezzi P, Scarpinato BM, Silvestrini R, Soldati M, et al. 'DAUNOMYCIN', A NEW ANTIBIOTIC OF THE RHODOMYCIN GROUP. *Nature*. 1964;201:706-7.
93. Corremans R, Adao R, De Keulenaer GW, Leite-Moreira AF, Bras-Silva C. Update on pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2019;46(3):204-15.
94. Geisberg CA, Sawyer DB. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Current hypertension reports*. 2010;12(6):404-10.
95. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
96. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(1):191-6.
97. Madan R, Benson R, Sharma DN, Julka PK, Rath GK. Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2015;27(4):187-93.
98. Yusuf SW, Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Krishnan S. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: A Clinical Perspective. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2017;4:66.
99. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48(1):169-79.
100. Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1025-30.
101. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(8):893-911.

102. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008;121(2):e387-96.

103. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(17):1927-95.

104. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* (London, England). 2005;365(9468):1415-28.

105. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.

106. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* (London, England). 2005;366(9491):1059-62.

107. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(4):548-53.

108. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2876-84.

109. Fukuda S, Watanabe H, Daimon M, Abe Y, Hirashiki A, Hirata K, et al. Normal values of real-time 3-dimensional echocardiographic parameters in a healthy Japanese population: the JAMP-3D Study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(5):1177-81.

110. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Population-based reference values for 3D echocardiographic LV volumes and ejection fraction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(12):1191-7.

111. Ylanen K, Eerola A, Vettenranta K, Poutanen T. Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy. *The American journal of cardiology*. 2014;113(11):1886-92.

112. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1998;11(11):1013-9.

113. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.

114. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(11):2623-32.
115. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(23):2511-22.
116. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(14):1137-41.
117. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
118. Kismet E, Varan A, Ayabakan C, Alehan D, Portakal O, Buyukpamukcu M. Serum troponin T levels and echocardiographic evaluation in children treated with doxorubicin. *Pediatric blood & cancer*. 2004;42(3):220-4.
119. Pinarli FG, Oguz A, Tunaoglu FS, Karadeniz C, Gokcora N, Elbeg S. Late cardiac evaluation of children with solid tumors after anthracycline chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*. 2005;44(4):370-7.
120. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *British journal of cancer*. 2011;105(11):1663-8.
121. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Archives of internal medicine*. 1998;158(18):2007-14.
122. Nguyen HN, Fujiyoshi A, Abbott RD, Miura K. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Asian countries. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(12):2851-9.
123. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109(5):1878-86.
124. Shah S, Hein W, Knowlton J, Mehta J, Goudar S, Ferguson A, et al. Medium-term assessment of cardiac function in pediatric cancer survivors. Comparison of different echocardiographic methods, cardiac MRI and cardiac biomarker testing in adolescent cancer survivors. *Echocardiography*. 2017;34:250-6.
125. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2002;13(6):819-29.
126. Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Marcus KA, Bellersen L, Feuth T, Bokkerink JP, et al. Myocardial strain and strain rate in monitoring

subclinical heart failure in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer. *Ultrasound in medicine & biology*. 2010;36(11):1783-91.

127. Li VW, Liu AP, So EK, Ho KK, Yau JP, Cheuk DK, et al. Two- and three-dimensional myocardial strain imaging in the interrogation of sex differences in cardiac mechanics of long-term survivors of childhood cancers. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2019;35(6):999-1007.

128. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(8):1308-15.

129. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):743-9.

130. Yagci-Kupeli B, Varan A, Yorgun H, Kaya B, Buyukpamukcu M. Tissue Doppler and myocardial deformation imaging to detect myocardial dysfunction in pediatric cancer patients treated with high doses of anthracyclines. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2012;8(4):368-74.

131. Ylanen K, Poutanen T, Savukoski T, Eerola A, Vettenranta K. Cardiac biomarkers indicate a need for sensitive cardiac imaging among long-term childhood cancer survivors exposed to anthracyclines. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(3):313-9.

