

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



**HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI KOYULAN HASTALARDA
OBEZİTE SIKLIĞI, OBEZ HASTALARDA UYGULANAN VE VÜCUT
YÜZEY ALANINA GÖRE HESAPLANAN KEMOTERAPİ DOZLARI
ARASINDAKİ FARKLILIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KÜBRA AKAN ISMAYILOV

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MELİHA NALÇACI

İSTANBUL

2018

ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan, ihtiyaç duyduğumuz her an yanımızda olan İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Meliha NALÇACI'ya,

Bugünlere gelmemde emeği olan tüm hocalarıma, uzman abla ve abilerime,

Asistanlık sürecinin kimi zaman yorgunluğunu, kimi zaman neşesini, kimi zamansa zorluklarını paylaştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma,

İstanbul Tıp Fakültesi'nin yoğun çalışma ortamını eğlenceli kılan hemşire ve personel ekibine,

Beni büyüten, hayatımın her döneminde ne olursa olsun hep yanımda olan canım annem Hatice AKAN'a, ablalarım Ayşe ve Nesrin'e, kendisini hiç tanıyamamış olsam da her zaman yanımda olduğunu bildiğim canım babam Hasan Hüseyin AKAN'a,

Tez yazımı sırasında istatistiksel anlamda desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Rabia DENİZ'e,

Bundan sonraki yaşamımı acısıyla tatlısıyla benimle paylaşacak olan sevgili eşim Tural ISMAYILOV ve canım kızım Pelin ISMAYILOV'a

Teşekkür ederim

Dr. Kübra AKAN ISMAYILOV

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
GRAFİKLER DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1. HEMATOLOJİK MALİGNİTELER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	3
1.1 HEMATOLOJİK MALİGNİTELERİN TANISI.....	3
1.2 HEMATOLOJİK MALİGNİTELERİN SINIFLANDIRILMASI.....	4
1.2.1 AKUT LÖSEMİLER.....	5
1.2.1.1 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ.....	5
1.2.1.2 AKUT MİYELOİD LÖSEMİ.....	7
1.2.2. MİYELODİSPLASTİK SENDROMLAR.....	9
1.2.3 HODGKİN LENFOMA.....	9
1.2.4 HODGKİN DIŞI LENFOMALAR.....	11
1.2.4.1 FOLİKÜLER LENFOMA.....	12
1.2.4.2 DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA.....	13
1.2.4.3 KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ/KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA.....	14
1.2.5 MULTİPL MİYELOM VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR.....	15
2. OBEZİTE.....	17
3. YETİŞKİNLERDE KEMOTERAPÖTİK DOZLARININ BELİRLENMESİ.....	20
4. MATERYAL METOD.....	28
4.1 İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME.....	28
5. BULGULAR.....	29

6. TARTIŞMA.....	39
7. SONUÇ.....	41
8.KAYNAKLAR.....	42



KISALTMALAR

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut miyeloid lösemi
MDS	Miyelodisplastik sendrom
KML	Kronik miyeloid lösemi
HL	Hodgkin lenfoma
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
LDH	Laktat dehidrojenaz
KLL	Kronik lenfositik lösemi
SLL	Küçük lenfositik lenfoma
TdT	Terminal deoksiribonükleotidil transferaz
MGUS	Monoclonal gammopathy of undetermined significance
R-CHOP	Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon
ABVD	Adriablastin, bleomisin, vinblastin, deticene
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı tomografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
BSA	Vücut yüzey alanı
KT	Kemoterapi

ADME	Absorpsiyon-dağılım-metabolizma-eliminasyon
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
DM	Diabetes Mellitus
GİS	Gastrointestinal Sistem
SSS	Santral Sinir Sistemi
KAH	Koroner arter hastalığı
HT	Hipertansiyon
AUC	Konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
EBV	Ebstein-Barr Virüsü

ŞEKİLLER

Şekil 1. a) Auer cisimciği b) Multipl miyelom kemik iliğinin plazma hücre infiltrasyonu

Şekil 2. ALL kemik iliğinde dar sitoplazmalı, çekirdek kromatin ağı kaba, çekirdekçikleri seçilemeyen lenfoblastlar

Şekil 3. AML’de hücre morfolojisi A)İmmatür kromatin, bazı hücrelerde nükleol ve primer sitoplazmik granüller ile immatür miyeloblast popülasyonu B)Auer cisimciği içeren lösemik miyeloblast C)Belirgin sitoplazmik primer granülleri ile promiyelositik lösemi hücreleri D)AML’de peroksidaz boyaması ile granüllerdeki peroksidazın koyu mavi boyanması

Şekil 4. Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazi sınıflaması

Şekil 5. Ann Arbor lenfoma evrelendirme sistemi

Şekil 6. KLL Evrelendirilmesi

Şekil 7.a) Multipl miyelom serum protein elektroforezi b) Multipl miyelom’da kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu

Şekil 8.VKİ 20-25 kg/m² aralığı normal kabul edilir çünkü bu aralıkta mortalite riski en düşük saptanmıştır

Şekil 9.Obezite ile ilişkili problemler

Şekil 10. Du Bois formülü

Şekil 11. BSA hesaplamasında kullanılan formüller

Şekil 12. Normal kilolu ve fazla kilolu kişiler için formüller arası belirgin bir fark yokken, obezler arasında farklılık mevcuttur. (Ölçümler boy 175 cm. kabul edilerek yapılmıştır.)

Şekil 13. Obezitede farmakokinetiğe etkili faktörler

Şekil 14. Erişkin obez kanser hastalarında kemoterapi dozlarının hesaplanmasına yönelik ASCO önerileri

TABLÖLAR

Tablo 1. Hastalık gruplarında nötropeni gelişimi ile BSA ilişkisi

Tablo 2. Nötropenik hastaların günlere ve BSA değerlerine göre dağılımı

Tablo 3. BSA'ya göre nötropeni sürelerinde istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir

Tablo 4. Hastalık gruplarında febril nötropeni değerlendirilmesi

Tablo 5. Hastaların tedavi aşamasındaki güncel durumları



GRAFİKLER

Grafik 1. Toplam hasta sayısının hastalık tiplerine göre dağılımı

Grafik 2. Hastalıkların cinsiyete göre dağılımı

Grafik 3. Toplam hasta sayısının VKİ'ne göre 5 gruba ayrılması

Grafik 4. Hastalık tiplerine göre VKİ dağılımı

Grafik 5. Hastalık gruplarında BSA ayırımına göre ilk kür kemoterapi sonrasında nötropeni gelişme durumu

Grafik 6. Gruplarda BSA'ya göre febril nötropeni olan ve olmayan hasta sayısı

ÖZET

Amaç: Hematolojik maligniteler görülme sıklığı açısından tüm kanserler içerisinde beşinci, kansere bağlı ölümler arasında ise ikinci sırada yer alırlar. Obezite ise son yıllarda küresel boyutta önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Obezite kansere neden olmasının haricinde kanser tedavisine yanıtın azalmasına, kötü prognoz ve artmış kansere bağlı mortaliteye de yol açmaktadır. Onkolojik ilaç geliştirme ve yapılan çoğu klinik çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda uygun dozda kemoterapi uygulanması sorununa değinilmemiştir. Bu nedenle obez hastalardaki farklı farmakokinetik parametreler göz ardı edilmektedir. Sonuçta obez hastalarda kemoterapi dozuyla ilgili doz önerileri sınırlıdır. Farklı doz uygulamaları nedeniyle toksisitede artış veya etkinlikte azalma saptanabilir. Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada, hastanemizin verilerini kullanarak hematolojik malignite tanısı koyularak servisimizde veya polikliniğimizde kemoterapi uygulanan hastalar arasında obezite sıklığını hesaplamayı, obez hastalar ile normal kilolu hastalar arasında vücut yüzey alanına (BSA) göre hesaplanan kemoterapi dozları arasındaki farklılığı, doz-bağımlı nötropeni süresi, febril nötropeni, tedavi yanıtı ve toksisite gelişimini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Kasım 2012 ile Kasım 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Polikliniğine ALL, AML, HL, NHL, MM tanısıyla başvuran ve yatarak veya ayaktan tedavi edilen 123 hasta çalışmaya dahil edildi. Hodgkin lenfoma tanılı hastalara ABVD (Adriablastin, bleomisin, vinblastin, deticene), Non-Hodgkin lenfoma'lı hastalara R-CHOP (Rituksimab-Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin-Prednizolon), AML'li hastalara 3+7 protokolü (Sitozin arabinozid+ İdarubisin), ALL'li 16 hastanın 6'sına BFM (Daunomisin-Vinkristin-Prednizolon), 10'una Hyper CVAD (Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin-Deksametazon), MM'lu hastalara ise VAD (Vinkristin-Doksorubisin-Deksametazon) ve Bortezomib+Deksametazon protokolleri uygulanmıştır. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Hastalar değerlendirme sırasında vücut kitle indeksleri (VKİ), vücut yüzey alanı (BSA), kemoterapinin birinci kürü sonrasında görülen nötropeni süresi, febril nötropeni gelişimi, tedavi yanıtı (remisyon-refrakter-nüks), takip süresi boyunca hayatta olma veya ölüm durumları açısından gruplandırıldı. Hastalar vücut kitle indekslerine göre <18, 18-

24.99, 25-29.99, 30-39.99 ve >40 olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Hematolojik hastalıkların tedavisinde gelişen nötropeni değerlendirilmesinde mutlak nötrofil sayısı <1000/mm³ sınır değer kabul edildi. Hastalık tiplerine ve BSA değerlerine göre nötropeni süresi ve febril nötropeni gelişip gelişmediğine bakıldı.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan 123 hastanın 33'ü NHL, 30'u MM, 26'sı HL, 18'i AML ve 16'sı ALL tanıları ile çalışmaya dahil edilmiştir. NHL grubundaki hastaların 25'i DBBHL ve geriye kalan 8 hasta foliküler lenfoma tanısına sahiptir.

Hastalar kemoterapi başlanmadan önceki boy ve kilo değerleri ile hesaplanan vücut kitle indeksine göre 5 gruba ayrılmıştır. VKİ kilogram cinsinden vücut kilosunun, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. VKİ 18'den küçük 3 hasta, VKİ 18-25 olan 52 hasta, VKİ 25-30 olan 36 hasta, VKİ 30-40 olan 30 hasta ve son olarak VKİ >40 olan 2 hasta olarak dağılmıştır. Çalışmamıza katılan hastalarda obezite sıklığı (VKİ>30) %26, aşırı kilolu oranı ise (VKİ 25-30) %29.2 olarak bulunmuştur.

Nötropeni geliştikten sonraki süreler de 7 gün, 7-14 ve 14 günden uzun olarak 3'e ayrıldı. HL grubunda 4 hasta 7 günden az bir sürede, 1 hasta ise 14 günde nötropeniden çıkmıştır. NHL grubunda 2 kişide 7 günden az, 1 kişi 7-14 gün ve 2 kişide ise 14 günden fazla sürmüştür. AML hastalarının tamamında 14 günden uzun, ALL'de ise 11 kişide 7-14 gün, 2 kişide 14 günden uzun sürede nötropeni devam etmiştir. BSA $\geq$ ve <2 olarak hastalar iki gruba ayrılıp nötropeni sürelerine bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Febril nötropenide geçen sürenin 7 günden az, 7-14 gün ve 14 günün üzerinde olarak hastalar gruplandırıldı. HL grubundaki 1 hastada gelişen febril nötropeni 14 gün, NHL grubunda 1 hastada 10 gün, diğerinde 7 gün devam etmiştir. Dikkat çeken özelliklerden birisi AML grubundaki febril nötropeni görülen 15 hastanın tamamında süre 14 günden fazla olmuş, fakat BSA açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. ALL grubunda görülen febril nötropeni süresi de 14 gün olmuştur.

Değerlendirmeye alınan toplam 123 hastanın 33'ünde exitus gerçekleşmiş. 97 hasta remisyona girmiş, 15'i refrakter dönemde kalarak, 11 kişide nüks görülmüştür. Ortalama takip süresi 30 ay olmuştur. BSA değerine göre her iki grupta non-hematolojik toksisite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Günümüze dek yapılan tüm çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamız da hem tedaviye yanıt açısından, hem de non-hematolojik toksisite görülme oranları bakımından belirgin ve istatistiksel anlamlı fark ortaya koymamıştır. Mevcut parametreler ve hesaplama yöntemleri dikkate

alındığından daha etkili doz hesaplaması için yeni formüller geliştirilmesine ihtiyaç olduğu kesindir. Fakat tüm klinisyenlerin ortak bakış açısı obez hastalarda vücut yüzey alanı gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanarak, uygun kemoterapötik ajanların kullanımı şeklindedir. Bu durumda BSA ≥ 2 m² olanlarla <2 olanlar arasında anlamlı farklar görülmemiştir.

Abstract

Aim: Hematologic malignancies are the fifth among all cancers and second among cancer-related deaths in terms of incidence. Obesity has become an important public health problem in the global dimension in recent years. Obesity leads to decreased cancer response, poor prognosis and increased cancer-related mortality. Oncologic drug development and most clinical trials have not addressed the problem of administering chemotherapy at appropriate doses in hematologic malignant patients. Because of this, different pharmacokinetic parameters in obese patients are overlooked. As a result, dose recommendations for chemotherapy are limited in obese patients. Increase or decrease in toxicity may be detected due to different dosing applications. In this study, which we have done, we used the data of our hospital to calculate the frequency of obesity between patients who were diagnosed with hematologic malignancy and those who received chemotherapy in our clinic or polyclinic, the difference between the doses of chemotherapy calculated according to body surface area (BSA) between obese and normal weight patients, febrile neutropenia, treatment response and toxicity.

Materials and methods: 123 patients who were admitted to Istanbul University, Istanbul Medical Faculty Internal Medicine Department Hematology Clinic between November 2012 and November 2016 with ALL, AML, HL, NHL, MM and who were treated inpatient or remotely were included in the study. Patients with Hodgkin's lymphoma treated with ABVD (Adriablastin, bleomycin, vinblastine, deticine), Non-Hodgkin's lymphoma patients with R-CHOP (Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Vinkristin-Prednisolone), AML disease 3 + 7 protocol (Cytosine arabinoside + Idarubisin), BFM (Daunomycin-Vinkristin-Prednisolone) in 6 of 16 patients with ALL, Hyper CVAD (Cyclophosphamide-Doxorubicin-Vincristine-Dexamethasone) in 10 patients, MM group were applied VAD (Vinkristin- Doxorubicin- Dexamethasone) and Bortezomib + Dexamethasone protocols. Patient files were reviewed retrospectively. The ethics committee of the hospital was approved for the study. Patients were grouped in terms of body mass index (BMI), body surface area (BSA), duration of neutropenia after chemotherapy first

cycle, febrile neutropenia, treatment response (remission-refractor-recurrence), survival or death status during follow-up. Patients were divided into groups of <18, 18-24.99, 25-29.99, 30-39.99 and > 40 according to body mass indexes. When neutropenia was evaluated in the treatment of hematologic diseases, the absolute neutrophil count was considered to be <1000 / mm³ limit value. The duration of neutropenia and febrile neutropenia were evaluated according to disease types and BSA values.

Results: Of the 123 patients evaluated, 33 were included in the study with NHL, 30 with MM, 26 with HL, 18 with AML, and 16 with ALL. Of the patients in the NHL group, 25 had DBBHL and the remaining 8 patients had follicular lymphoma.

Patients were divided into 5 groups according to body mass index calculated by height and weight values before chemotherapy was started. The BMI is calculated by dividing the weight of the body in kilograms by the length of the neck in meters. 3 patients were BMI <18, 52 patients with BMI 18-25, 36 patients with BMI 25-30, 30 patients with BMI 30-40 and finally 2 patients with BMI > 40. Obesity frequency (BMI > 30) was found to be 26% and overweight rate (BMI 25-30) was found to be 29.2% in the participant patients.

The posttreatment period after neutropenia was divided into 3 groups: under 7 days, 7-14 and 14 days long. Four patients in the HL group developed neutropenia in less than 7 days and 1 patient in 14 days. In the NHL group, 2 people had less than 7 days, 1 person had 7-14 days, and 2 people had 14 days more. All of the AML patients were neutropenia longer than 14 days, patients with ALL for 11 patients duration 7-14 days, and longer than 14 days for 2 individuals.

Patients were grouped with febrile neutropenia less than 7 days, 7-14 days and over 14 days. The febrile neutropenia developed in one patient in the HL group continued for 14 days, in the NHL group in one patient for 10 days and for the other 7 days. One of the remarkable traits was that the total of 15 patients with febrile neutropenia in the AML group was more than 14 days, but no significant difference was found in terms of BSA. The duration of febrile neutropenia in the ALL group was 14 days.

Of the total 123 patients evaluated, 33 died. 97 patients entered the remission, 15 remained in the refractory period and 11 recurrences were seen. The average follow-up time was 30 months. According to the BSA value, there was no significant difference in terms of non-hematological toxicity in both groups.

Conclusion: As with all studies conducted on a daily basis, our study did not show a significant and statistically significant difference in terms of response to treatment and hematologic and nonhematologic toxicity rates. Considering the available parameters and

calculation methods, it is necessary to develop new formulas for more effective dose calculation. But the common point of view of all clinicians is the use of appropriate chemotherapeutic agents in obese patients, where body surface area is calculated based on actual body weight. In this case, no significant differences were found between those with $BSA \geq 2 \text{ m}^2$ and those with $BSA < 2 \text{ m}^2$.



GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik maligniteler lösemiler, lenfomalar, miyeloproliferatif hastalıklar, plazma hücre diskrazileri, histiyositik tümörler ve dendritik hücre tümörlerini içeren geniş bir gruptan oluşmaktadır. Görülme sıklığı açısından tüm kanserler içerisinde beşinci, kansere bağlı ölümler arasında ise ikinci sırada yer alırlar. Her yaş grubunda görülebirlirler, genellikle görölme sıklığı yaşla birlikte artar.

Hematolojik kanserlerin neden geliştiğı kesin olarak bilinmemektedir. Bazı infeksiyonların, toksik maddelerin, sigara içmenin, bağıışıklığı baskılayıcı ilaç kullanmanın ve radyasyona maruz kalmanın risk faktörleri arasında olduğı bilinmektedir.

Obezite ise son yıllarda küresel boyutta önemli bir halk sağığı sorunu haline gelmiştir. Dünyada hem gelişmiş ölkelerde, hem de gelişmekte olan ölkelerde obezite her geçen gün artış göstermektedir. DSÖ (Dünya Sağık Örgütü) verilerine göre fazla kiloluluk ve obezite Avrupa'daki yetişkinlerde Tip 2 diabet vakalarının %80'inden, iskemik kalp hastalıklarının %35'inden ve hipertansiyonun %55'inden sorumludur ve her yıl 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır (23).

Obezite ve kanser ilişkisine dair günümüze dek yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda obezitenin kolon, endometriyum, postmenopozal meme kanseri, böbrek, özefagus, pankreas, safra kesesi, karaciğer ve hematolojik kanserlerle ilişkisi gösterilmiştir. (Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerika Kanser Araştırma Enstitüsü Raporu 2007). NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 1999-2002 raporundaki tahminlere göre obezite prevalansı yetişkinlerde %31.1, çocuklarda %15.8 ve ergenlerde %16.1 olarak saptanmıştır. Bu istatistikler önemlidir çünkü obezite sıklığındaki artış obeziteyle ilişkili diğerkronik hastalıklar ve kanser sıklığındaki artış ile koreledir (9).

Obezite kansere neden olmasının haricinde kanser tedavisine yanıtın azalmasına, kötü prognoz ve artmış kansere bağılı mortaliteye de yol açmaktadır.

Onkolojik ilaç geliştirme ve yapılan çoğı klinik çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda uygun kemoterapi uygulanması sorununa değinilmemiştir. Bu nedenle obez hastalardaki farklı farmakokinetik parametreler göz ardı edilmektedir. Sonuçta obez hastalarda kemoterapi dozuyla ilgili doz önerileri sınırlıdır. Çeşitli vücut ağırlığı tahminleri, vücut yüzey alanı (BSA) ve kemoterapi

doz hesabında tutarsız olarak kullanılmaktadır. Bu durum potansiyel olarak toksisitenin artmasına veya etkinliğin azalmasına neden olabilir. Doz şemaları kurumlar ve uygulamalar arasında farklılık gösterebilir, çoğu hematolojik ise tutucu davranarak uygunsuz olarak obez hastalarda doz azaltımına gidebilir.

Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada, hastanemizin verilerini kullanarak hematolojik malignite tanısı koyularak servisimizde veya polikliniğimizde kemoterapi uygulanan hastalar arasında obezite sıklığını hesaplamayı, obez hastalar ile normal kilolu hastalar arasında vücut yüzey alanına göre hesaplanan kemoterapi dozları arasındaki farklılığı, doz-bağımlı nötropeni süresi, febril nötropeni ve toksisite gelişimini değerlendirmeyi amaçladık.



1. HEMATOLOJİK MALİGNİTELER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Hematolojik maligniteler için kullanılan isimler ve tanımlayıcı terimler genelde onların kökenini ve olağan klinik davranışlarını yansıtır. Miyeloid seri hücrelerinden (granulositler, eritrositler, trombositler ve onların öncülleri) oluşan tümörler miyeloid, miyelojenik veya miyeloproliferatif gibi terimlerle ifade edilirken, lenfositlerden veya onların öncüllerinden oluşan tümörler lenfoid, lenfositik veya lenfoproliferatif gibi terimlerle ifade edilir. Lösemi terimi kemik iliğini ve periferik kanı ilgilendiren neoplazileri, lenfoma terimi de sıklıkla lenf düğümleri ve diğer dokularda kitleler oluşturan lenfoid tümörleri ifade etmek için kullanılır. Akut lösemiler tedavisiz kalırsa haftalar veya aylar içerisinde ölümle sonuçlanırken kronik lösemiler tedavisiz yıllar süren bir sağkalım gösterebilir (1).

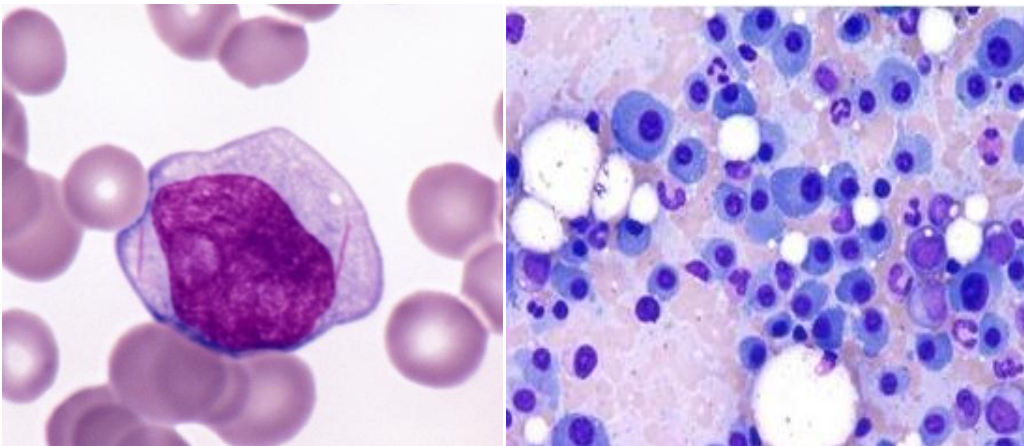
1.1 HEMATOLOJİK MALİGNİTELERİN TANISI

Hematolojik malignitelerin tanısında bir doku biyopsisi veya periferik yayma kullanılır. Benign ve malign süreçlerin birbirinden ayrılmasında anahtar rolü klonalite oynar. Neoplaziler monoklonaldır buna karşın reaktif süreçler birçok farklı hücrenin yanıtından kaynaklanır ve o yüzden poliklonaldır.

Tanı sırasında çeşitli değerlendirmeler yapılır:

Morfoloji: Tümör hücrelerinin görünümü tanı sırasında değerlidir. Örneğin Auer cisimcikleri (anormal, azurofilik, iğne benzeri granüller) içeren blastların varlığı akut miyeloid lösemi için tanısaldır. Benzer şekilde kemik iliğinin yerini anormal bir plazma hücresi topluluğunun alması multipl miyelom tanısını destekler. Bununla birlikte morfolojiye dayanarak kesin sınıfı saptamak sıklıkla imkansızdır.

Şekil 1. a) Auer cisimciği b)Multipl miyelom kemik iliğinin plazma hücre infiltrasyonu (30)



İmmunfenotipleme: Tümör hücreleri hematolojik malignitelerin sınıflandırılmasına yarar sağlayan antijenlere (çoğunlukla proteinler) özgül antikorlarla boyanırlar. Taze fikse edilmemiş tümör hücreleri elde edilebilmişse antijenler sıklıkla flow sitometride tespit edilirler. Flow sitometride hücreler ışık dağıtma ve floresan boyalarla işaretlenmiş antikorlarla tespit edilen çeşitli genleri eksprese etme özelliklerine göre tanımlanırlar ve sayılırlar. İmmunhistokimya doku kesitleri formalinle fiske edilip parafine yatırılır ve lam üzerine koyularak özgül antikorlarla inkübe edilir. Daha sonra boyama bir enzime ve enzim tarafından çözünmez bir renkli çöktürülecek olan substrata bağlanmış sekonder antikorlarla gerçekleştirilir (1,2).

Histokimyasal inceleme: Esas olarak akut lösemilerin tanısında kullanılır. Boyamalarda özgül lökosit enzimlerinin varlığında renk değiştiren boyalar kullanılır. Örnek olarak miyeloperoksidaz, spesifik esteraz (ikisi de miyeloblastlar ve daha olgun granülositler tarafından eksprese edilir) ve nonspesifik esteraz (monoblast ve monositler tarafından eksprese edilir) boyamaları verilebilir. Pas boyama ALL’lerde lenfoblastlarda bulunan glikojeni saptamada kullanılabilir. Prusya mavisi bazı MDS’lerde eritroid öncüllerin mitokondrilerindeki hem dışı demiri saptamada kullanılabilir (1,2).

Sitogenetik: Tümöre özgül sitogenetik sapmalardan bazıları o kadar spesifik ki bazı hematolojik malignitelerin tanısında gereklidirler. Örneğin kronik miyeloid lösemi olgularında t(9:22) ile BCR-ABL füzyon geni (Philadelphia kromozomu) oluşması.

Moleküler genetik: Tümör hücrelerinden izole edilen DNA ve RNA’ların dizilim analizi tanıda giderek daha büyük bir rol oynamaktadır. Örneğin polistemia vera’nın tanısı JAK 2’yi kodlayan aktifleyici mutasyonların tespit edilmesini gerektirir. Moleküler genetiğin diğer bir yaygın kullanım alanı lenfoid çoğalmalarda klonalitenin değerlendirilmesidir.

Bu doku temelli testlerin yanı sıra hematolojik malignitelerin tanısında kullanılan başka klinik ve labortuar testleri de mevcuttur. Örneğin serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi plazma hücreli malignitelerin tanısından önemli yer tutar (1).

1.2 HEMATOLOJİK MALİGNİTELERİN SINIFLANDIRILMASI

Sınıflandırma sistemlerinde özgül hastalıkların tanı ve tedavisi için ortak bir dil olmalıdır. DSÖ hematolojik malignite sınıflandırmasında yer alan neoplaziler beş geniş klinikopatolojik kategoriye ayrılabilir (1,31).

1.2.1 AKUT LÖSEMİLER

Hematopoetik öncül hücrelerden kaynaklanan malignitelerdir. Bu hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalır ve normal kemik iliği hücrelerinin yerini alırlar. Çoğu hastada açık bir neden yoktur. Radyasyon, bazı toksinler (benzen gibi), bazı kemoterapötik ajanlar (özellikle siklofosamid, melfalan ve diğer alkilleyici ajanlar, etoposid gibi) lösemi nedenleri arasında yer alır.

Akut lösemilerdeki klinik bulgular normal kemik iliği hücrelerinin yerini malign hücrelerin almasından kaynaklanır. Daha az olarak organ infiltrasyonuna (cilt, gastrointestinal sistem, meninksler) bağlı bulgular görülür.

AML (Akut miyeloid lösemi)'nin miyeloblastik subtipi erişkinlerde görülür, ortalama görülme yaşı 60'dır ve yaşla birlikte insidansı artar. Akut promiyelositik lösemi t(15:17) sonucu PML-RAR- alfa füzyon geni oluşumu ile karakterizedir ve retinoik asitin farmakolojik dozlarda kullanımı ile tedavi edilir. ALL (Akut lenfoblastik lösemi) %80 çocukluk döneminde görülür, erişkin akut lösemileri içerisindeki sıklığı %20'dir (1,2,31).

1.2.1.1 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ / LENFOMA

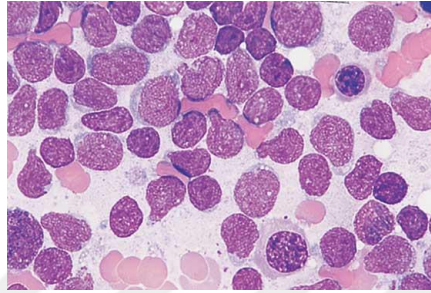
Akut lenfoblastik lösemi ve lenfoblastik lenfoma lenfoblastların kontrolsüz çoğalması ile oluşan benzer hastalık antitelerinin farklı klinik görünümleridir. Akut lenfoblastik lösemi kemik iliği ve periferik kanda ortaya çıkarken, lenfoblastik lenfoma kemik veya yumuşak dokularda bir kitle olarak ortaya çıkar. B hücreli tümörler neredeyse tamamen kemik iliğinde ortaya çıkar ve lösemi olarak belirirken, T hücreli tümörler sıklıkla timusta ortaya çıkar ve lenfomatöz kitleler oluştururlar.

ALL çocuklarda en sık görülen kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2500-3000 yeni pediatrik ALL olgusu teşhis edilir. Bu hastalık erişkinlerde daha az sıklıkta görülür. ALL gelişimine neden olan patolojik mutasyonlara yol açan faktörler tam olarak bilinmemektedir. ALL; B-ALL ve T-ALL olarak ikiye ayrılır. Bu iki tip morfolojik olarak özdeşdir fakat klinik özellikleri, immunfenotipleri ve genetik özellikleri bakımından birbirinden ayrılırlar (1).

B HÜCRELİ ALL; En sık görülen ALL tipi olup vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur. İnsidansı yaşamın yaklaşık 3. Yılında pik yapar ki bu durum kemik iliğinde B hücre üretiminin en yüksek olduğu zamana denk gelir. En sık klinik özellikleri kemik iliğinin yerini blastların alması sonucu gelişen pansitopenidir. Anemiye bağlı halsizlik yorgunluk, trombositopeniye bağlı morarmalar, lökopeniye bağlı ateş ve enfeksiyonlar ile ortaya çıkar. Periferik yaymada blastlar ve

değişen derecelerde anemi, trombositopeni ve granulositopeni görülür. Meninksler üzerinden yayılma eğilimi gösterebilir, over veya testisler gibi immunolojik olarak ayrıcalıklı bölgeleri tutabilir. Tanım gereği lösemik tablo sergileyen hastalarda tanı ince kromatinli, küçük nükleollü ve küçük agranüler sitoplazmalı hücreler olan lenfoblastların kemik iliği hücreliliğinin %25'ini oluşturuyor olmasını gerektirir (1,31).

Şekil 2. ALL kemik iliğinde dar sitoplazmalı, çekirdek kromatin ağı kaba, çekirdekçikleri seçilemeyen lenfoblastlar (30)



Tümör hücreleri terminal deoksiribonükleotidil transferaz (TdT yalnızca olgunlaşmamış B ve T hücrelerinde eksprese edilen bir enzimdir) ve CD19 gibi bazı B dizisi proteinleri açısından pozitif, yalnızca olgun B hücreleri üzerinde bulunan yüzey immunglobulini açısından negatiftir.

Çocukluk döneminde %95 tam remisyon %75-85 şifa sağlanırken erişkin hastaların ancak küçük bir kısmında şifa sağlanır.

T HÜCRELİ ALL: Bütün ALL'lerin %15'ini oluşturur. Zirve insidansı 15 yaş civarındadır bu da kabaca timusun en büyük boyutuna ulaştığı zamana denk gelir. Erkek/kadın oranı 2/1'dir. Çoğu vaka timus merkezli mediastinal kitle olarak ortaya çıkar. Tanı timus ve kemik iliği gibi dokuları infiltre eden lenfoblastların morfolojik olarak gösterilmesine dayanır. Tanının doğrulanması için immunfenotipleme yapılmalıdır. T-ALL TdT ve CD1a, CD3, CD4 ve CD8 gibi T dizisi antijenlerinin değişik kombinasyonlarını eksprese eder. Geçmişte T-ALL'nin B-ALL'den daha kötü bir prognoza sahip olduğu düşünülmekteydi fakat yeni kemoterapi rejimleriyle birlikte bu fark artık ortadan kalkmıştır. Pediatrik yaş grubundaki T-ALL hastalarının %75-80'i şifaya kavuşurken erişkinlerde şifa oranı %40-50 düzeylerindedir.

ALL'ler moleküler alt tiplerinden bağımsız olarak yüksek çoğalma hızı ve çok farklı organları infiltre etme eğilimi ile çok agresif tümörlerdir. Etkili bir tedavi uygulanmayan hastalar kemik iliği yetersizliğine bağlı komplikasyonlar nedeniyle haftalar ya da aylar içerisinde kaybedilirler. İlk hedef remisyon indüksiyonu ve santral sinir sisteminin lenfoblastlardan

temizlenmesidir. Bu hedefe yüksek doz intravenöz ve intratekal kemoterapi ve bazen de kraniyal ışınlama ile ulaşılır. Daha sonra remisyon diğer bir yüksek doz kemoterapi uygulaması ile pekiştirilir ve bunu 2-2,5 yıl devam eden günlük düşük doz idame kemoterapisi takip eder. Malign blast hücrelerine yönelik tedaviyle birlikte kemoterapinin neden olduğu veya alevlendirdiği komplikasyonları engellemeye yönelik destek önlemleri de tedavinin zorunlu bileşenleridir. Bunlar arasında ihtiyaç durumlarında yapılan kan transfüzyonları, enfeksiyonların uygun tedavisi, sıvı-elektrolit ve asit-baz tedavisinin titizlikle takibi, hastanın ve ailesinin psikolojik desteği yer alır (31).

1.2.1.2 AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

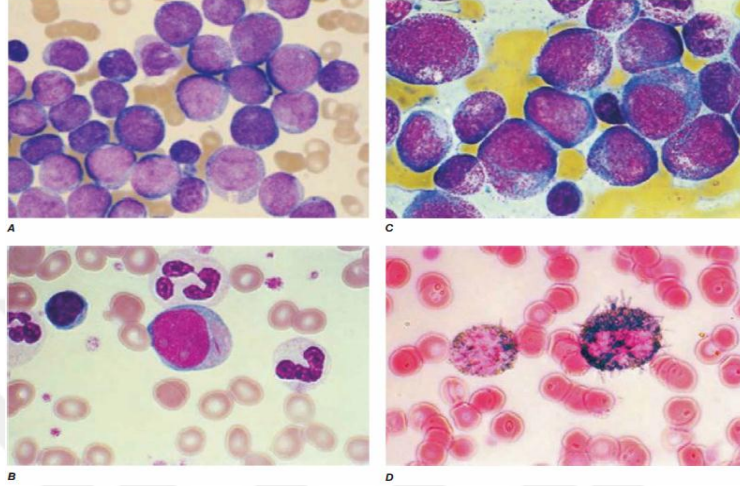
AML tek morfolojik özelliği- kemik iliğinde miyeloid kökenli farklılaşmamış blastların birikmesi- paylaşılan moleküler düzeyde farklı antitelerin oluşturduğu bir grubu kapsar. Çok nadiren yumuşak dokularda miyeloid sarkom veya granülositik sarkom gibi adlarla anılan AML'ye özdeş tümörler ortaya çıkar.

AML erişkinlerde en sık görülen akut lösemidir. AML insidansı orta yaşlarda artmaya başlar ve 80 yaş üzerinde zirve yapar. Başka kanserler nedeniyle kemoradyoterapi alanlar ve Fanconi anemisi gibi kalıtsal DNA onarım bozukluğu bulunanlar artmış risk altındadır. Önceden miyeloproliferatif hastalık veya miyelodisplastik sendromu (MDS) olanlarda AML'ye ilerleme riski yüksektir (1,2).

Çoğu semptom anemi, trombositopeni ve nötropeni ile ilişkilidir. Splenomegali ve lenfadenopati ALL'de olduğundan daha az görülür, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ise çok daha nadirdir. AML'nin dişeti gibi yumuşak dokuları infiltrate etme olasılığı daha fazladır (özellikle monositik farklılaşma gösteren tümörlerde). Ayrıca miyeloid blastlar lenfoblastlardan daha büyük ve yapışkandır. O yüzden blast sayıları çok yüksek olan hastalar blastların kapiller yataklarda birikmesi sonucu pulmoner, SSS ve priapizm semptomları ile başvurabilirler.

Tanı periferik yayma, kemik iliği incelemesi, immunfenotipleme ve sitogenetik incelemelere dayanır. Periferik kandaki blast sayısı değişkendir, o nedenle periferik kanda blast bulunmaması (alösemik lösemi) tanıyı ekarte ettirmez. AML için karakteristik olan farklılaşma bloğu kısmiden hemen hemen tam bloğa kadar değişebilir. Olguların çoğunda blast sayısı kemik iliği hücreliliğinin %20'sini aşar. AML için özgün olan bulgulardan biri neoplastik miyeloblastlarda ve progranulositlerde yaygın olarak görülen anormal primer granüllerin birleşmesi sonucu ortaya çıkan kırmızı mor renkli iğne benzeri Auer cisimciklerinin varlığıdır. Histokimyasal miyeloperoksidaz ve nonspesifik esterase boyamaları ve tipik bir şekilde CD33, CD13, CD117 gibi miyeloid belirteçler ve/veya CD14 gibi monositik belirteçlerin flow sitometri ile gösterilmesi tanının doğrulanmasına yardım eder.

Şekil 3. AML’de hücre morfolojisi A)İmmatür kromatin, bazı hücrelerde nükleol ve primer sitoplazmik granüller ile immatür miyeloblast popülasyonu B)Auer cisimciği içeren lösemik miyeloblast C)Belirgin sitoplazmik primer granülleri ile promiyelositik lösemi hücreleri D)AML’de peroksidaz boyaması ile granüllerdeki peroksidazın koyu mavi boyanması (2)



AML alt tiplemesi sitogenetik bulgulara, moleküler özelliklere ve klinik duruma dayanır, bunların her biri prognozun öngörülmesini ve tedaviyi yönlendirir.

AML sitogenetiği karmaşıktır ve 100’den fazla tekrarlayıcı kromozomal sapma tarif edilmiştir. Giderek artan sayıda başka tekrarlayıcı mutasyon tipleri de tarif edilmektedir. En sık görülenleri olan C/ABPα ve nükleer transport protein NPM mutasyonları artık farklı AML alt kümelerini tanımlamaktadır.

AML genel olarak yüksek dozlu kemoterapinin kullanıldığı standart bir indüksiyon rejimi ile tedavi edilir ve bunu ek kemoterapi uygulaması ile pekiştirme tedavisi takip eder. İlaçların ve uygulama şemalarının ALL’den farklı olması nedeniyle tanısal ayrım önemlidir. Destek önlemleri AML hastalarında da kullanılır.

Akut promiyelositik lösemiden özel olarak söz etmek gerekir. t(15;17) translokasyonu ile ilişkili olan bu AML formu lökopeni, dolaşımda az sayıda blast olması veya hiç olmaması ve neoplastik promyelositlerde bulunan anormal azurofilik granullerden salınan prokoagulanlara bağlı yaygın damar içi pıhtılaşması gibi bulgularla ortaya çıkar.

1.2.2 MİYELODİSPLASTİK SENDROMLAR

Miyelodisplastik sendromlar miyeloid öncül hücrelerin normal olgunlaşmasını bozarak kanda sitopeni oluşmasına neden olan edinsel mutasyonların yol açtığı farklı bir hematopoetik neoplazi grubunu meydana getirirler. MDS’de hematopoez inefektiftir, bu birçok kemik iliği öncül hücresinin olgunlaşmadan apoptoza girmesi ve üretilen hücrelerin de sıklıkla displastik olması demektir.

Sıklıkla sporadiktir fakat bazı olgularda genler üzerindeki toksik etkilerle ilişkilidir. Kanser nedeniyle uygulanan radyoterapi veya belirli kemoterapiler (özellikle alkilleyici ajanlar), çevresel radyasyon (Çernobil felaketi) veya toksin (benzen gibi) maruziyeti MDS gelişmesine neden olabilir (1,2). En sık görülen kromozomal aberasyonlar 5q ve 7q delesyonlarıdır.

Çoğu hasta yavaş başlayan anemiye veya trombositopeniye bağlı semptomlarla başvururlar. Bozuk şekilli çekirdekleri veya anormal demir yüklü mitokondrileri olan (ring sideroblastlar) eritroid hücreler, sadece iki loblu çekirdekleri (psödo Pelger-Huet anomalisi) veya anormal sitoplazmik granülasyonu olan nötrofiller ve çok çekirdekli ya da basit çekirdekli megakaryositler karakteristik bulgulardır. Displazinin yanı sıra tanı sitopenilerinin varlığına ve karakteristik sitogenetik sapmalara dayanır.

MDS esas olarak ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olup pik insidans 80 yaş ve üzerindeki bireylerde izlenir. Tek kesin tedavi allojeneik kök hücre transplantasyonudur. Agresif kemoterapi genellikle etkili değildir fakat başlangıçta kemik iliğini tümör hücrelerinden temizler, kemoterapi bittikten sonra MDS öncül hücreleri hızla tekrar çoğalır ve çoğu hastada gerçek bir remisyon elde edilemez. Çoğu hasta kan sayımlarında düzelme sağlamaya yönelik palyatif tedaviler alır. Sık transfüzyon ihtiyacı olan hastalara demir şelasyon tedavisi de uygulanmalıdır. Anemi ve tek sitogenetik anormalliği 5q delesyonu olan hastalar talidomid analogu lenalidomide mükemmel yanıt verirler. Bu tedavilere rağmen prognoz kötüdür. Çoğu hastada akut miyeloid lösemiye progresyon görülür. Oluşan AML genellikle kemoterapiye yanıt vermez (1,2).

1.2.3 HODGKİN LENFOMA

Hodgkin lenfoma (HL) 1832 yılında hastalığı ilk kez tarif etmiş olan Thomas Hodgkin’in adını taşır. Çeşitli patolojik ve biyolojik özelliklerle diğer lenfoma formlarından ayrılır. Reaktif lenfositlerden, granülositlerden, makrofajlardan ve plazma hücrelerinden meydana gelen canlı bir doku reaksiyonunun arasında Reed-Sternberg hücrelerinin bulunması karakteristiktir (1).

Hodgkin lenfoma Reed-Sternberg hücreleri ile varyantlarının görünümündeki farklılıklara ve reaktif hücresel yanıtın bileşimine göre beş majör alt tipe ayrılır:

- a) Noduler sklerozan tip: en sık genç erişkinlerde görülür, iki patolojik bulguyla nitelenir özel bir Reed-Sternberg hücre varyantı olan laküner hücre varlığı ve reaktif fibroblastlar tarafından oluşturulan kollajen bantların varlığı.

- b) Mikst sellüler tip: en sık yaşlı erkek bireylerde görülür. Lenf bezlerinde bir inflamatuvar hücre karışımından, araya dağılmış klasik Reed-Sternberg hücrelerinden ve görece sık mononükleer Reed-Sternberg varyantlarından oluşan diffüz polimorf bir infiltrasyon izlenir.
- c) Lenfositten zengin tip: Lenfositlerden zengin bir hücresel yanıt mevcuttur. Olguların yaklaşık %40'ı Epstein Barr virüsü (EBV) ilişkilidir.
- d) Lenfositten fakir tip: HIV pozitif hastalar dışında bu tip nadir görülür. Etkilenen doku kesitlerinde Reed-Sternberg hücreleri sıktır, konağın bu hücrelere yanıtı ise görece zayıftır. Bu alt tip özellikle HIV pozitif bireylerde hemen her zaman EBV ile ilişkilidir.
- e) Nodüler lenfosit baskın tip: En sık genç-orta yaş erkeklerde ve aksiller veya servikal lenf bezlerinde ortaya çıkar. Tümör hücrelerinin lobule patlamış mısıra benzer bir şekli vardır.

Reed Sternberg hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar bu hücrelerin somatik hipermutasyon meydana gelmiş klonal immunglobulin ağır zincir gen yeniden düzenlenmeleri taşıdığını ve böylece bu hücrelerin germinal merkez B hücrelerinden kaynaklandığını göstermiştir. Bununla birlikte nodüler lenfosit baskın alt tip dışında Reed-Sternberg hücrelerinin çoğu B hücre belirteçlerini eksprese etmemekte bunun yerine sıklıkla granülosit, makrofaj ve hatta hematopoetik kök hücre gibi başka hücre tiplerinin belirteçlerini eksprese etmektedir.

Alt tipten bağımsız olarak çoğu hasta servikal veya supraklaviküler ağrısız lenfadenopati yakınması ile başvurur. Nodüler sklerozan alt tip genellikle mediasteni de tutar ve göğüste sıkıntı hissine öksürüğe ve nefes darlığına neden olur. Bazı durumlarda vena cava süperior sendromu görülebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde ateş gece terlemesi ve kilo kaybından oluşan B semptomları görülür.

Tanı için tutulan dokulardan (genelde bir lenf nodu) biyopsi alınması ve uygun incelemelerin yapılması gerekir. Nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin ve lenfositten fakir alt tiplerde (bazen birlikte klasik HL olarak adlandırılırlar) tümör hücreleri genellikle CD15 pozitif, her zaman CD30 pozitif ve CD45 negatiftir. Klasik HL'da PAX-5 pozitif diğer B hücre belirteçleri negatiftir. Klasik HL'ların önemli bir bölümü EBV pozitifdir. Buna karşın nodüler lenfosit baskın HL'nın L ve H varyantlarında uniform CD20 gibi B hücre belirteçleri pozitif CD15, CD30 ve EBV negatiftir bu da bu alt tipin daha iyi ayırt edilmesini sağlar.

HL'lı hastalarda genel prognoz ileri hastalık varlığında bile mükemmeldir. Evreleme tedavi seçiminde anahtar rol oynar. Bölgesel düşük evrede hastalığı olan, B semptomları bulunmayan hastalar (evre IA ve IIA) tutulmuş alan radyoterapisi ve sınırlı kemoterapi ile tedavi edilirken, yüksek evrede hastalığı olan bireylerde kombinasyon kemoterapisi ve hacimli kitleler varsa bazen radyoterapi uygulanmaktadır. Günümüzde artık tedavi komplikasyonuna bağlı ölümler Hodgkin lenfomanın kendisine bağlı ölümlerden daha fazladır. Fakat yeni tedavi ajanlarıyla gelecekte bu sorunların da en aza inmesi ümit edilmektedir (2).

1.2.4 HODGKİN DIŞI LENFOMALAR

Lenfomalar, kronik lenfositik lösemiler ve plazma hücre neoplazilerinin ortak kökeni olgun lenfoid hücrelerdir fakat bu tümörler klinik seyir, moleküler patogeneze, tedavi ve sonlanım açısından birbirinden oldukça farklıdır. DSÖ'nün özgül tanıları koymaya yönelik olarak hazırladığı lenfoid neoplazi sınıflaması büyük ölçüde objektif patolojik ve moleküler özelliklere dayanmaktadır.

Şekil 4. Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazi sınıflaması (32)

WHO Sınıflamasına Göre Lenfoid Neoplaziler

Prekürsör B ve T Neoplaziler

- Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma

Matür B Hücreli Neoplaziler

- Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
- B hücreli proliferatif lösemi
- Hairy cell lösemi
- Lenfoplazmositoid lenfoma/Waldeström MG
- Splenik marjinal zon lenfoma
- Ekstranodal marjinal zon B lenfoma, MALT tipi
- Nodal marjinal zon B lenfoma
- Folliküler lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma
- Plazma hücreli neoplazmalar
 - Plazma hücreli myeloma*
 - Soliter plazmasitom (kemikte ya da kemik dışında)*
 - Monoklonal immünglobulin depolanma hastalıkları (primer amiloidoz; monoklonal hafif ve ağır zincir depolanma hastalıkları)*
 - Osteosklerotik myeloma*
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
 - Mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma*
 - Intravasküler büyük B hücreli lenfoma*
 - Primer effüzyon lenfoması*
- Burkitt lenfoma/lösemi
- Lenfomatoid granülomatosis

Matür T Hücreli Neoplaziler

- T hücreli proliferatif lösemi
- T büyük granüler hücreli lenfoma/ lösemi
- Agresif NK hücreli lösemi
- Nazal NK/T hücreli lenfoma
- Blastik NK hücreli lenfoma
- Mycosis fungoides/Sezary sendromu
(ve varyantları= Pagetoid retikülozis, folliküler misinosis ve granülomatöz "slack" skin)
- Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
- Hepatosplenik $\gamma\delta$ T hücreli lenfoma
- Enteropati ile asosiy T hücreli lenfoma
- Angioimmünoblastik T hücreli lenfoma
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma, sistemik tip
- Cildin CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalıkları
(Anaplastik büyük hücreli lenfoma, kutanöz tip, lenfomatoid papülozis ve sınırdaki tipler)
- Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
- Periferik T hücreli lenfoma, spesifik edilemeyen

Hodgkin Lenfoma

- Nodüler lenfosit predominant HL
- Klasik HL
 - Nodüler sklerozan*
 - Mikst sellüler*
 - Lenfositik zengin*
 - Lenfositik yoksun*

Lenfomalar en sık lenf düğümlerinde veya diğer sekonder lenfoid dokularda yerleşmiş kitleler olarak ortaya çıkarlar, fakat vücudun neredeyse tüm organlarında meydana gelebilir ve onların işlevlerini etkileyebilirler. Lenfomalar ve lenfositik lösemiler bağışıklığın bozulmasına neden olurlar,

bu durumda B semptomları (ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı), infeksiyon gelişimi ve immuntoleransın bozulması (otoantikör üretimi ve otoimmünite) ortaya çıkar (1,31).

Germinal merkez B hücreleri T hücrelerine ve NK hücrelerine kıyasla lenfoid neoplazi meydana geliştirmeye alışılmadık derecede yatkındır. B ve T hücre gelişiminin erken evreleri benzerdir; pre-B hücreleri kemik iliğinde immunglobulin genlerini yeniden düzenler ve immunglobulin M eksprese eden olgun naif B hücreleri ortaya çıkarken, pre-T hücreleri timusta T hücre reseptör genlerini yeniden düzenler ve naif T hücreleri ortaya çıkar. Fakat antijen tarafından uyarıldıktan sonra B ve T hücrelerinin yolları ayrılır. Aktifleşmiş T hücreleri aynı T hücre reseptörlerini eksprese etmeye devam ederken, aktifleşmiş B hücreleri germinal merkezlere göç eder ve somatik hipermutasyon ve sınıf değiştirme aracılığıyla immunglobulin genlerini daha da çeşitlendirirler. Somatik hipermutasyon ve sınıf değiştirme etkili bir humoral bağışıklık yanıtı için zorunludur fakat hata gelişimine çok yatkındır. Bu nedenle germinal merkez reaksiyonu humoral bağışıklık için çok önemli fakat aynı zamanda B hücrelerinin malign dönüşümüne neden olan mutasyonların gelişimi açısından yüksek riskli iki ucu keskin bir kılıçtır.

Çeşitli virüsler ve az sayıda bakteriyel infeksiyon özgül lenfoid malignitelerin gelişiminde kofaktör olarak belirlenmiştir. En açık ilişkiler şu etkenlerle saptanmıştır; EBV, HHV-8, HTLV-1, HIV ve H.pylori.

Sık karşılaşılan Hodgkin dışı lenfomalar şunlardır:

1.2.4.1 FOLİKÜLER LENFOMA

En sık görülen sakin seyirli lenfomadır. Tanı sırasında çoğu hastada ağrısız lenfadenopati dışında semptom bulunmaz. Foliküler lenfomaların %90'ından fazlası BCL-2 ve immunglobulin H genlerini yan yana getiren bir t(14;18) translokasyonu ile ilişkilidir. Bu translokasyonun net etkisi önemli bir apoptoz inhibitörü olan BCL-2'nin aşırı ekspresyonudur.

Tanı genellikle normal yapının yerini normal germinal merkez görünümünü taklit eden neoplastik foliküllere bırakmış olduğunu gösteren lenf nodu patolojisi ile koyulur.

Reaktif foliküllerden farklı olarak foliküler lenfomanın neoplastik foliküllerinde mitoz nadirdir, apoptoz genellikle bulunmaz ve BCL-2 protein ekspresyonu kuraldır.

Foliküler lenfomada evreleme hastalığın yaygınlığına ve dağılımına dayanan ve bütün lenfomalara uygulanabilen bir sistem kullanılarak yapılır. Olguların çoğunda kemik iliği tutulumu mevcuttur. O nedenle hastaların çoğunda tanı sırasında evre IV hastalık mevcuttur.

Şekil 5. Ann Arbor lenfoma evrelendirme sistemi (1,33).

Ann Arbor (Costwold) Evrelemesi

Evre	Özellik
I	Tek bir lenf bölgesinin tutulumu veya tek bir ekstra nodal lokalize organ tutulumu (E)
II	Diyaframın sadece bir tarafında birden fazla lenf bölgesinin tutulumu
III	Diyaframın her iki tarafında
IV	Karaciğer ve/veya kemik iliği; diğer ekstralenfatik yaygın organ tutulumu
HDL ile ilişkili sistemik semptom	
İnfeksiyon veya başka bir neden olmadan ateş >38°C	
Ciddi gece terlemesinin olması	
Diyet gibi nedenlerle açıklanamayan, 6 ayda %10 kilo kaybı	
Semptomlar yoksa A	
Semptomlar varsa B	
S: dalaktutulumu varsa, E: ektranodal lokalize tutulum	
X: Kitle hastalığı (bulky) kitle >6 cm ise	

Foliküler lenfomanın doğal seyri sırasında lenfadenopatilerin artıp azaldığı ve bazen de spontan remisyonların meydana geldiği görülür. Minimal hastalık yükü olan asemptomatik bireyler tedavisiz yakın takip edilir. Tedavi ilerleyici hastalığı olan, 10 cm'den büyük bölgesel kitleleri olan, B semptomları veya semptomatik ektranodal hastalığı olan bireylere saklanır. Hastaların büyük bölümü kemoterapi ve rituksimab ile tedavi edilir.

1.2.4.2 DIFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) her yaşta görülebilir fakat en sık ileri yaş erişkinlerde görülür, tanı sırasında ortalama yaş 64'tür. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde hastalık lenf nodlarında, geri kalan üçte birinde ektranodal bölgelerde (en sık gastrointestinal sistem) ortaya çıkar. Bununla birlikte primer veya sekonder tüm organlar tutulabilir (1,31).

DBBHL'da en sık görülen lezyonlar germinal merkez B hücrelerinin gelişimi için gereken bir transkripsiyon faktörünü kodlayan gen olan BCL-6'yı ilgilendiren kromozomal translokasyonlar veya nokta mutasyonlardır. Her iki mutasyon tipinin germinal merkez B hücrelerindeki sınıf değiştirme girişimi ve/veya somatik hipermutasyon sırasında meydana geldiği düşünülmektedir. Bu mutasyonlar BCL-6'nın ekspresyonunu arttırarak bu hücrelerin sağkalımını ve çoğalmasını teşvik ederler.

DBBHL agresif bir tümördür. Hastalar genellikle hızlı büyüyen bir kitle veya B semptomları ile başvururlar. Serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi yavaş seyirli lenfomalara göre hastaların yaklaşık %50'sinde yüksektir. Tanı doku biyopsisi ile koyulur. İmmunfenotipleme tanı için

zorunludur. Tümörler tipik olarak genel B hücre belirteçleri (örn:CD20) açısından pozitif olup, genellikle BCL-6 eksprese eder ve değişken bir CD10, BCL-2 ve yüzey immunglobulini ekspresyonu sergilerler.

Evreleme fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve kemik iliği incelemesi ile yapılır. Tümör hücreleri yüksek metabolik hıza sahip olduğu için pozitron emisyon tomografisi- bilgisayarlı tomografi (PET-BT) evreleme ve tedavi takibinde değerlidir. Hasta yaşının >60 olması, evre III-IV hastalık varlığı, yüksek serum LDH düzeyi, kötü performans durumu ve birden fazla ektranodal bölge tutulumu kötü prognostik faktörlerdir.

DBBHL hastaları kombinasyon kemoterapisi siklofosamid, doksorubisin, vinkristin , prednizon ve rituksimab (R-CHOP) ile tedavi edilirler. Hastaların yaklaşık %50'sinde bu tedavi ile kür sağlanır. Tedaviye yanıt vermeyen veya nüks eden hastaların prognozu kötüdür.

1.2.4.3 KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ- KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA

Bir yaşlı erişkin hastalığı olan bu bozuklukta tanı sırasında ortalama yaş yaklaşık 70'tir. Çoğu hastada lösemi (KLL) saptanırken, daha az bir grupta lenfoma (SLL) tespit edilir. Bu iki durum aynı hastalığın farklı klinik görünümleri olarak kabul edilir.

Bu hastalık 11,13,14 ve 17 numaralı kromozomların parçalarını etkileyen delesyonlarla ve trizomi 12 varlığı ile ilişkilidir.

KLL'de periferik yaymada kırılğan ve sıklıkla bozulmuş görünümlü (smudge cell) küçük, yuvarlak lenfositlerin sayısı artmış olarak görülür. KLL/SLL'de kemik iliğinde benzer görünümlü tümör hücrelerinden oluşan gruplar saptanır. Lenf bezleri küçük lenfositlerin diffüz infiltrasyonu ve mitotik açıdan aktif büyük hücrelerin yama tarzında birikmeleri nedeniyle büyümüştür.

KLL hastalarının büyük kısmı asemptomatik dönemde lenfositoz varlığı nedeniyle tetkik edilirken tanı alır. SLL hastaları diffüz lenfadenopati varlığı nedeniyle fark edilir. Tanı karakteristik olarak kemik iliği, lenf bezi biyopsisi ve flow sitometri yardımı ile koyulur.

Evrelendirme lenfositoz derecesine, diğer periferik kan hücre sayılarına, lenfadenopati ve organomegali varlığına göre yapılır (RAI evrelemesi). Prognoz evre ile ilişkilidir. Prognoz tahmininde sitogenetik değerlendirme de önemlidir. En iyi sonlanım del 13q tümörlerde gözlenirken, 11q ve 17p delesyonlu tümörler en kötü prognoza sahiptir.

Şekil 6. KLL Evrelendirilmesi (31)

Rai Evrelemesi		Binet Evrelemesi		
Düşük	0	Israrıcı (uzun süreli) lenfositoz	A	Hb $\geq$ 10 gr/dl Trombosit $\geq$ 100.000/mm ³ <3 lenf düğüm bölgesi
Orta	1	Evre 0 + Lenfadenomegali	B	Hb $\geq$ 10 gr/dl Trombosit $\geq$ 100.000/mm ³ $\geq$ 3 lenf düğüm bölgesi
	2	Evre 0-1 + splenomegali ve/veya hepatomegali		
Yüksek	3	Evre 0-2 + anemi (Hb<11 gr/dl)	C	Hb<10 gr/d Trombosit <100.000/mm ³ Alan sayısı önemli değil
	4	Evre 0-3 + trombositopeni (<100.000/mm ³)		

Genellikle hastalar semptomatik hale gelene kadar tedavi yapılmaz, bu tanıdan sonra yaklaşık 10 yıl sürebilir. KLL/SLL’de kür sağlanmamasına karşın çeşitli kemoterapi formları ve rituksimab gibi tedavilerle yıllarca kontrol altında tutulabilmektedir.

1.2.5 MULTİPL MİYELOM VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Plazma hücrelerinden kaynaklanan bir malignite olan multipl miyelom bu hücrelerin kemik iliğini infiltre etmesi, kemik destrüksiyonu ve paraprotein üretimi ile karakterize bir durumdur. Tanıdan kemik iliğinde artmış monoklonal plazma hücreleri, plazmositom saptanması veya end organ hasarı gelişimi (anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği gibi) ile şüphelenilmelidir. Kemik iliğinde $\geq$ %60 klonal plazma hücre varlığı veya serum kapa/lamba oranının >100 veya <0.01 olması multipl miyelom için tanısaldır. Smoldering miyelom kemik iliğinde $\geq$ %10 klonal plazma hücre sayısı, serum paraprotein düzeyinin $\geq$ 3g/dl olması ve end organ hasarının bulunmaması ile tanımlanan bir durumdur.

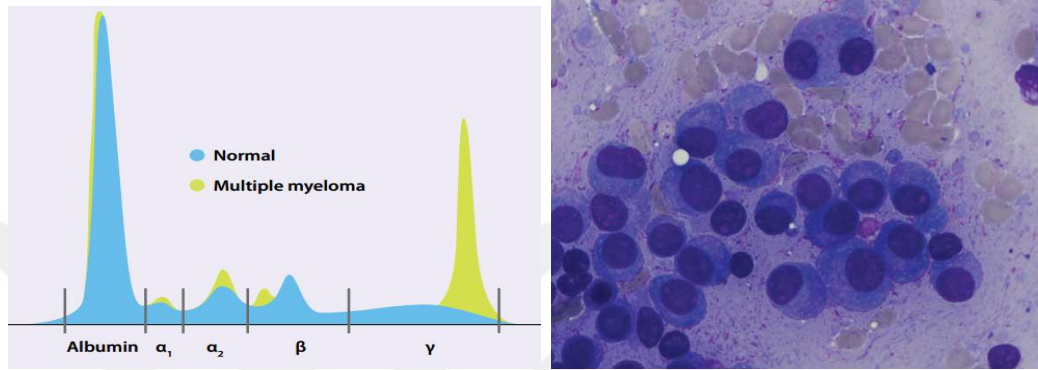
Malign plazma hücreleri plazmositomlara neden olarak spinal kord basısı veya diğer yumuşak doku problemlerine neden olabilir. Kemik hastalığı yaygındır ve RANK-RANKL etkileşiminden kaynaklanan aşırı osteoklast aktivasyonuna bağlıdır.

Paraproteinler (malign immunglobulinler) klonal plazma hücrelerinden salgılanır ve çeşitli problemlere neden olur. Çok yüksek paraprotein düzeyleri hiperviskoziteye neden olur, bu durum sıklıkla Waldenström makroglobulinemisinde IgM tipindeki paraproteinlere bağlıdır. Hafif zincir yapısındaki immunglobulinlerin aşırı üretimi sıklıkla böbrek yetmezliğine sebep olur.

Miyelom hastaları nötropeni, normal immunglobulinlerin yeterli salgılanmaması ve kemoterapiye bağlı immunsupresyon nedeniyle enfeksiyonlara yatkındır.

Miyelom sıklıkla ileri yaşta ortaya çıkar, tanı sırasında ortalama yaş 65'tir. En sık başvuru yakınmaları anemiye bağlı halsizlik, kemik ağrıları, böbrek tutulumu ve infeksiyonlardır. Çoğu hastaya laboratuvar bulguları olan hiperkalsemi, proteinüri, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve serum protein elektroforezindeki anormallikler nedeniyle tetkik edilirken tanı koyulur. Bazı hastalar da amiloidoza bağlı organ disfonksiyonu nedeniyle başvurur.

Şekil 7. a) Multipl miyelom serum protein elektroforezi b) Multipl miyelom'da kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu (32)



Hastaların yaklaşık %15'inde serumda paraprotein saptanamaz çünkü bu hastalardaki miyelom hücreleri sadece hafif zincir üretirler ve hafif zincirler glomerüllerden kolayca idrara geçer. Bu durumda idrar immünfiksasyon elektroforezi hafif zincirin saptanmasını sağlar.

Multipl miyelomda sıklık oranlarına göre saptanan paraproteinler IgG (%60), IgA (%20) veya hafif zincir (%15) 'dir. Nonsekretuar miyelomlarda paraprotein saptanamaz ve bu hastalar agresif seyirlidir.

Paraprotein saptanan hastalarda MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) multipl miyeloma göre çok daha yaygındır. MGUS kemik iliğinde ≤ 10 plazma hücre varlığı, serum M protein düzeyinin < 3 g/dl olduğu ve end organ hasarının bulunmadığı klinik tablodur. MGUS'un multipl miyeloma dönüşüm riski yıllık %1'dir.

MGUS'lu hastalar izleme alınır. Smoldering miyelom tedavisinde lenalidomid ve deksametazon kullanılır. Multipl miyelomda başlangıç tedavisi talidomid-lenalidomid-bortezomib'den biri ve deksametazon kombinasyonundan oluşur. Lenalidomidin major yan etkileri nötropeni, trombositopeni, venöz tromboemboli ve nöropatidir. Bortezomibe bağlı görülen nöropati ilacın intravenöz uygulamasına göre subkutan kullanımında daha az sıklıkta görülür. Bortezomib+deksametazon+lipozomal doksorubisin veya bortezomib+siklofosfamid+deksametazon kombinasyonları da etkin tedavi seçenekleridir. Başlangıç tedavisinden sonra 80 yaş altı hastalar otolog kemik iliği nakli açısından değerlendirilir.

2. OBEZİTE

Obezite erişkinlerde, adolesanlarda ve çocuklarda sıklığı giderek artmakta olan, küresel bir sağlık sorunu olarak görülen kronik bir hastalıktır. Sağlık riski, yaşam tarzı değişiklikleri, obezite tedavi seçenekleri ve risk faktörlerinin azaltılması hakkında danışmanlık alamayan yüksek riskli hastaların saptanmasında obezite taraması değerlidir. Fazla kilolu veya obez hastaların değerlendirilmesinde hem klinik bulgular hem de laboratuvar incelemeleri kullanılmalıdır. Obezite prevalansı dünya genelinde giderek artmaktadır.

Obezite diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyak problemler, uyku apnesi, felç ve kanser gibi durumlarda artış ile ilişkilidir. Sağlık harcamaları fazla kilolu ve obez bireyler için belirgin olarak daha yüksektir. Bununla birlikte kilo kaybı obezite ilişkili morbiditede azalma ile ilişkilidir (24).

Rutin fizik muayenenin bir parçası olarak tüm yetişkin hastaların obezite açısından boy, kilo ve VKİ (vücut kitle indeksi) ölçümleri yapılmalıdır. Buna ek olarak VKİ 25-35 kg/m² olan hastalarda abdominal adipozitenin değerlendirilmesi için bel çevresi ölçümü de yapılmalıdır. VKİ sadece vücut ağırlığı ölçümüne göre toplam vücut yağ oranı ile daha iyi koreledir. Klinisyenler fazla kilolu fakat kas kitlesi fazla bireylerde (örneğin profesyonel sporcular ve vücut geliştiriciler) VKİ'nin yüksek saptanabileceğini, buna karşın yaşlanmayla oluşan kas kitlesi kaybına bağlı olarak VKİ'nin olduğundan daha düşük ölçülebileceğini unutmamalıdır (25).

VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır. Ulusal sağlık enstitüsü (NIH) ve DSÖ tarafından kabul edilen VKİ için önerilen sınıflandırmalar şunlardır:

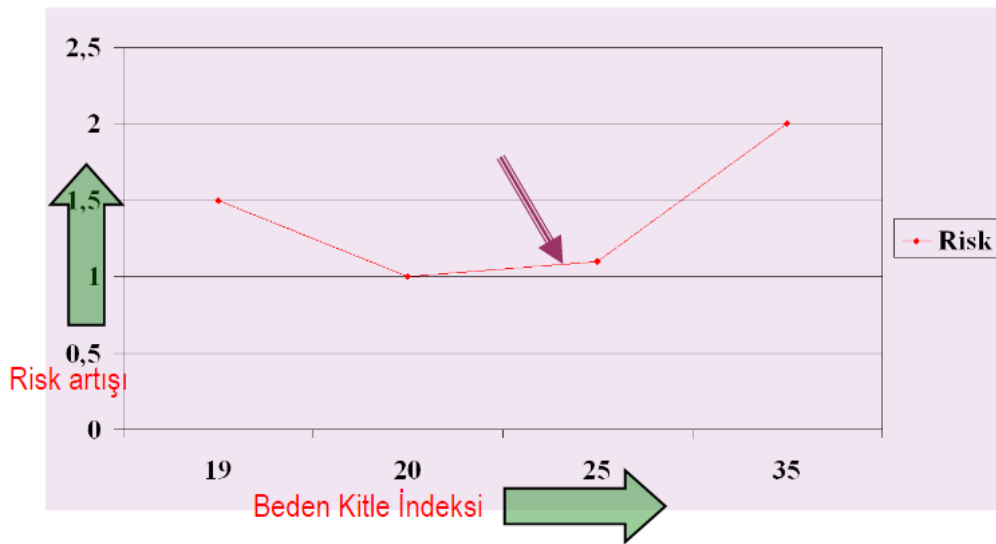
- Düşük ağırlık <18 kg/m²
- Normal ağırlık 18-24,9 kg/m²
- Fazla kilo 25-29,9 kg/m²
- Obezite ≥30 kg/m²
 - Sınıf 1 obezite 30-34,9 kg/m²
 - Sınıf 2 obezite 35-39,9 kg/m²
 - Sınıf 3 obezite ≥40 kg/m² (masif obezite olarak da adlandırılır.)

VKİ'e ek olarak fazla kilolu ve obez kişilerde abdominal obeziteyi değerlendirmek amacıyla bel çevresi ölçümünün yapılması önerilmektedir. Erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm bel çevresi kardiyometabolik riskin arttığının bir göstergesidir. VKİ >35 kg/m² olan hastalarda bel çevresi ölçümüne gerek yoktur çünkü bu değerlere sahip neredeyse tüm bireyler yağlanma oranları nedeniyle zaten yüksek riske sahiptir. Abdominal obezitesi olan hastalar diabet, hipertansiyon, koroner arter

hastalığı, dislipidemi ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı açısından yüksek riske sahiptir (24,25).

Yapılmış birtakım epidemiyolojik çalışmada obezite ile mortalite ilişkisi değerlendirilmiştir. 30 milyonu aşan bireyin dahil olduğu 230 kohort çalışmasının yapılmış metaanalizinde hem fazla kilo hem de obezite tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı, sigara içmeyen bireylerle yapılmış uzun süreli (≥ 20 yıl) bir çalışmada VKİ 20-22 kg/m² aralığında en düşük risk gösterilmiştir (Şekil 11)(28).

Şekil 8. VKİ 20-25 kg/m² aralığı normal kabul edilir çünkü bu aralıkta mortalite riski en düşük saptanmıştır (28).



Obeziteye ek olarak artmış santral yağ oranı mortalite gibi morbiditede de artışa neden olur. Obezite sigarayı da geçerek önlenabilir hastalık ve sakatlığın bir numaralı nedeni haline gelmiştir (Şekil 12)(29).

Şekil 9. Obezite ile ilişkili problemler (29,30).



Tip 2 DM tüm etnik gruplarda obezite ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. Vakaların %80'i obezite ile ilişkilendirilir. Kadınlarda 18 yaş erkeklerde 20 yaş sonrası kilo artışı da tip 2 DM riskini artırır. Obezite lipid metabolizmasında da zararlı değişikliklere yol açarak kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olur. Obez hastalar hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, inme, atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler açıdan artmış bir riske sahiptir.

Fazla kilo ve obezite çeşitli kanserlerin sıklığında artış ile ilişkilidir. Bu bağlamda hematolojik malignite insidansı ve mortalitesi yönünde yapılan çeşitli çalışma ve derlemeler mevcuttur.

Larsson ve Wolk'un yaptığı metaanaliz sonuçlarına göre 1966-2007 yılları arasında NHL tanısı alan obez hastalarda hastalığın insidansı ve mortalitesi artmış olarak tespit edilmiştir. VKİ <25 olan grupla 25-30 arasında olan hasta grubunda farklılık görülmemiş, ancak VKİ >30 olan grupta özellikle DBBHL insidansı artmıştır. Fakat foliküler lenfoma için benzer bulgular saptanmamıştır (21).

Larsson ve Wolk'un 2008 yılında yayınladıkları metaanalizde aşırı kilo ve obezitenin lösemi gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir (7).

Aynı çalışma grubunun 1966-2011 yıllarını içeren metaanaliz sonucunda ise VKİ ile HL ve NHL görülme riski değerlendirilmiş olup, sonuç itibarıyla özellikle DBBHL insidansının ve mortalitesinin VKİ ile korele olarak artış gösterdiği saptanmıştır, HL grubunda ise hastalığın görülme oranı VKİ ile doğrusal orantıda artmamıştır (20).

Alice Wallin ve S.C. Larsson'un 2011 yılında yaptıkları değerlendirme vücut ağırlığının artış göstermesinin MM için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (22).

İsveç ve Fin grubunun 2002-2008 yıllarında yaptıkları obezite ve aşırı kilo ile hematolojik maligniteler arasındaki risk artışını gösteren kohort çalışma sonucunda, normal kilolu hastalara göre obez hastalarda MM, KML ve ALL nin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (19).

2012 yılında Castillo ve ark. özellikle obez erkeklerde lösemi insidansı ve mortalitesinin arttığını yayınlamıştır (8).

3. YETİŞKİNLERDE KEMOTERAPÖTİK DOZLARININ BELİRLENMESİ

Çoğu kemoterapötik ajan dik bir doz yanıt ilişkisine ve dar bir terapötik aralığa sahiptir. Uygulanan dozdaki küçük değişiklikler bazı bireylerde ciddi toksisiteye neden olurken bazılarında olumsuz kanser tedavisine ve düşük dozlamaya neden olur. Doğru doz seçimi lenfoma ve testis kanseri gibi kür sağlanabilen kanserlerde ve adjuvan tedavide (meme ve kolon kanseri gibi) çok önemlidir. Doğru dozun belirlenmesi, bireyler arasında ilaçların metabolizması ve eliminasyonunun çok değişken olması sebebiyle oldukça zordur(34-39).

İlaç maruziyeti için en uygun farmakokinetik parametre tek bir doz uygulaması sonrasında plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan (AUC)'dır. İlaç gelişimi sürecinde sık aralıklarla ilaç düzeyi ölçümü için örneklemeler yapılması, ilaç uygulaması ile AUC arasındaki ilişkiyi saptamaya yardımcı olur. AUC yaş, cinsiyet, boy, kilo, birlikte kullanılan ilaçlar, alışkanlıklar, genetik (ilacı metabolize eden enzimler, ilaç taşıyıcıları ve/veya ilaç hedefleri), böbrek ve karaciğer fonksiyonları gibi faktörlerden etkilenir. Sonuç olarak bir ilacın tek bir dozunu takiben AUC'de bireylerarası farklılıklar mevcuttur (35). Bu farklılıkları en aza indirmek için ilaç dozları vücut büyüklüğüne (ağırlık, BSA) göre standardize edilir.

Konvansiyonel sitotoksik ajanlar: Sitotoksik kemoterapötik ajanlar için uygun doz, etkinliği en üst düzeye çıkarıp toksisiteyi en aza indirmek amacıyla yapılmış prospektif ve retrospektif çalışmalardan elde edilir. Hayvanlarda yapılan faz 1 çalışmalarında LD10 (tedavi edilen hayvanların %10'unda ölümcül sonuçlanacak doz) düzeyine kadar doz artırılarak başlangıç dozu saptanır, insanlarda yapılan faz 1 çalışmalarında ilk doz LD 10'un onda biri olarak kabul edilir. Daha büyük hastaların daha büyük bir dağılım hacmi ve daha yüksek bir metabolizma kapasitesine sahip oldukları teorisine dayanarak, aynı etkileri uyandırmak için daha fazla ilaca ihtiyaç duydukları varsayılmıştır. Bireyler arası değişimi en aza indirmek amacıyla çoğu kemoterapötik ajan için dozajlama genellikle hastanın boy ve kilosu kullanılarak hesaplanan BSA'ya göre yapılır (37-39).

Doz yoğunluğunun önemi: Mevcut sitotoksik ajanlar için en uygun doz kavramı, bireyin genetik yapısına bakılmaksızın 'maksimum tolere edilebilen doz' kavramından türetilmiştir. Bu kavrama göre sitotoksik kemoterapi ajanları bir kişinin şiddetli ve hatta hayatı tehdit edebilecek toksisite başlamadan önce tolere edebileceği azami dozda uygulanır. Faz 1 denemelerinde üretilen bu doz maksimum tolere edilebilen doz olarak adlandırılır. Bu doz antitümör etkinliği test eden sonraki faz 2 ve 3 denemelerde kullanılır. Bu yaklaşım bir ilacın doz yoğunluğu ne kadar yüksek olursa sonuçların o kadar iyi olacağını gösteren bir dizi retrospektif analizle desteklenmektedir. Ünite süresi

başına verilen kemoterapi miktarı olarak tanımlanan doz yoğunluğu klinik çalışmalarda sitotoksik kemoterapi etkinliğinin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmiştir (34-39).

Onkolojik iyileşmede doz yoğunluğunun önemini destekleyen bir diğer kanıt, etkin kemoterapi dozlarının belirlenmesi için hematolojik toksisitenin kullanılması ile elde edilmiştir. Akciğer, meme ve over kanserlerindeki klinik araştırmaların retrospektif analizleri, miyelosupresif kemoterapide belirgin hematolojik toksisite görülmeyen hastalarda daha kötü sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Tedaviye ilişkin önemli toksisiteye sahip olmayan kişilere daha yüksek ilaç dozları verme uygulaması mantıklı gibi görünse de kabul görmüş değildir. Bunun aksine fazla hematolojik veya diğer toksisiteye (ör; nörolojik, gastrointestinal veya dermatolojik) dayanan dozları azaltma uygulaması yaygın olarak kabul edilmektedir(35-38).

Hedefe yönelik yeni tedaviler: Onkolojik tedavide klasik intravenöz uygulanan sitotoksik kemoterapötik ajanlardan, ‘‘hedefe yönelik tedaviler’’ olarak isimlendirilen günlük oral kullanılan kinaz inhibitörleri ve parenteral uygulanan monoklonal antikorlara geçiş dönemi olmuştur. Hedefe yönelik tedavilerde doz bağımlı toksisiteler klasik sitotoksik ajanlara göre farklılık göstermektedir. Ayrıca sitotoksik ajanlara kıyasla, yeni ilaçlara maruziyette etki süresince, özellikle moleküler hedefe yönelik farmakolojik etkileri farklılık göstermektedir. Bu ajanlar özellikli etki mekanizmalarına sahiptir ve bazıları karsinogenezin biyolojik yollarında tek veya çoklu bölgeye spesifiktir. Hedefe yönelik tedaviler için antikanser aktivite düzeyleri, hasta popülasyonunda tümör dokusunda spesifik belirteç mevcutsa anlamlı düzeyde yüksektir. Örnek olarak tümörde HER2 ekspresyonu mevcutsa transtuzumab ile tedavi veya BCR-ABL translokasyonu bulunan kronik miyeloid lösemi (KML)’de imatinib ile tedavi verilebilir (34-39).

‘‘Maksimum tolere edilen doz’’ tanımının hedefe yönelik tedaviler için geçerli olup olmadığı belirsizdir. Bu ilaçlar için optimal dozun belirlenmesine yönelik alternatif stratejiler araştırılmaktadır. Günümüzde oral olarak aktif kinaz inhibitörlerinin hepsi (çoğu tirozin kina inhibitörleri), aynı zamanda vemurafenib, dabrafenib ve trametinib (BRAF serin/treonin kinaz inhibitörleri) kilo ve BSA’ya bakılmaksızın tüm hastalarda sabit bir dozda kullanılmaktadır. Bazı monoklonal antikorlar sabit bir dozda uygulanırken (ör: alemtuzumab, ofatumumab, pertuzumab), bazıları mg/kg’a göre (ipilimumab, bevacizumab, transtuzumab, panitumumab, brentuximab, ranucirumab), bazıları ise BSA’ya göre hesaplanan dozda (rituksimab, setuksimab) uygulanmaktadır (37-40).

Bu ajanlar konvansiyonel sitotoksik ajanlara kıyasla önemli avantajlar sunsalar da klirens açısından kişilerarası beligin farklılıkların bulunması ve dar bir terapötik aralığa sahip olmaları

yönünden benzerlerdir. Toksisiteyi arttırmaksızın etkinliği en üst düzeye çıkaracak lokal ilaç konsantrasyonlarına ulaşılmasını sağlayacak en uygun yol henüz bilinmemektedir. Bazı ilaçlar için uygun dozun belirlenmesinde hedefteki biyolojik aktivite kullanılabilir. Örnek olarak, poli (ADP)-riboz polimeraz (PARP) inhibitörü olaparib için tümör dokusundaki enzim inhibisyonunun saptanması verilebilir. Faz 1 çalışmalarında olaparib'in biyolojik aktivitesi için uygun doz günde iki kez 100-600 mg olarak gösterilmiştir. FDA onaylı günlük doz günde iki kez 400 mg olarak belirlenmiştir. Etkinliğe yönelik bir biyobelirteci olmayan diğer ilaçlar için optimal dozun belirlenmesine yönelik kesin bir veri yoktur. Terapötik ilaç düzeyi izlemi yağın kabul görmüş değildir (35,36).

Vücut yüzey alanına (BSA) dayalı dozajlama: Etkili ilaç dozlarının hesaplanmasında bireyler arası farklılıkları en aza indirmek için vücut boyutu ölçümlerine dayanan çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. BSA'ya dayalı dozajlama çoğu sitotoksik ajan ve bazı monoklonal antikorlar (rituksimab, setuksimab vs.) için yaygın şekilde kabul edilmiştir. Karboplatin için AUC'ye dayalı dozajlama dışında üstün bir yöntem gösterilememiştir. 1950'li yıllarda araştırmacılar insanlar da dahil olmak üzere bir takım hayvan türlerinde kemoterapötik ajan dozlarının normalize edilmesi için BSA'nın kullanılmasını önermiştir. O dönemde gerçekleştirilen retrospektif bir araştırmada, kilogram başına hesaplanan mekloreteamin ve metotreksat dozları küçük hayvanlarda büyüklere göre ve çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek bulunmuş fakat BSA'ya göre belirlenen dozlar tüm türler ve her yaş grubundan insanda neredeyse aynı saptanmıştır. BSA'ya dayalı kemoterapi dozlaması, net bir doğrulama eksikliğine ve bir dizi sitotoksik ajan için BSA'ya dayalı dozlamasının geçerliliğini sorgulayan yayın sayısının artmasına rağmen, standart bir kullanım şekli haline gelmiştir.

İlaç dozlarını BSA'ya göre normalize ederken, ilaç klirensindeki kişiler arası farklılığı azaltan veya ortadan kaldıran herhangi bir yöntem bulunamamıştır. Farklı vücut ölçülerinin (zayıf vücut kütlesi-LBM, ideal vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi-BMI vs.) bireylerarası değişkenliğin azaltılmasında BSA'ya üstünlüğü gösterilememiştir.

BSA'yı hesaplamak için kullanılan algoritmalar: 1916 yılında insanlarda BSA'nın tahmininde ilk formül (Du Bois yöntemi) yayınlandı. Sadece dokuz kişide çalışılmış olmasına rağmen bu formül normal kilolu bireyler için nispeten doğrudur ve halen kullanılmaktadır.

Şekil 10. Du Bois Formülü (40).

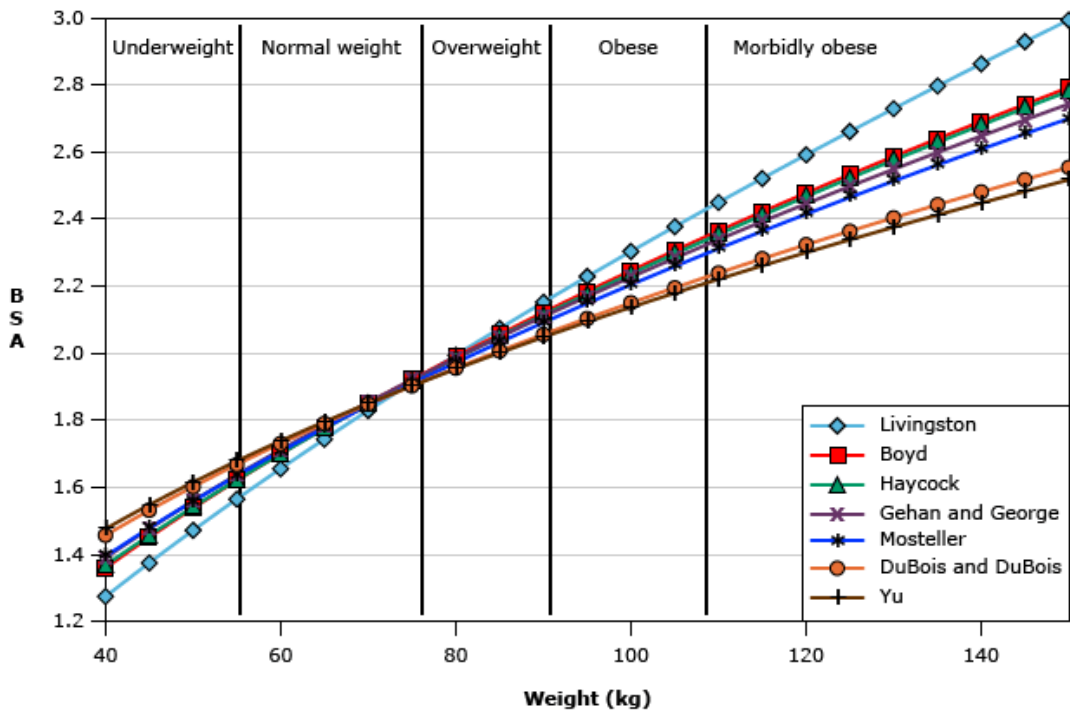
$$BSA = 0.007184 * Height^{0.725} * Weight^{0.425}$$

Daha sonra boy ve ağırlık kullanılarak BSA' yı hesaplamak için çeşitli formülasyonlar geliştirildi. Bunlar arasında Mosteller formülü hatırlamak ve hesaplamak için en kolay formüldür.

Şekil 11. BSA hesaplanmasında kullanılan formüller

Boyd*[1]	$BSA (m^2) = 0.0003207 \times Ht (cm)^{0.3} \times Wt (g)^{(0.7285 - (0.0188 \times \log(Wt (g))))}$
DuBois and DuBois*[2]	$BSA (m^2) = Wt (kg)^{0.425} \times Ht (cm)^{0.725} \times 0.007184$
Gehan and George*[3]	$BSA (m^2) = Wt (kg)^{0.51456} \times Ht (cm)^{0.42246} \times 0.0235$
Haycock*[4]	$BSA (m^2) = Wt (kg)^{0.5378} \times Ht (cm)^{0.3964} \times 0.024265$
Mosteller*[5]	$BSA (m^2) = \text{Square root } ((Ht (cm) \times Wt (kg))/3600)$
Yu[6]	$BSA (cm^2)^\dagger = 71.3989 \times Ht (cm)^{0.7437} \times Wt (kg)^{0.4040}$
Livingston ^Δ [7]	$BSA (m^2) = 0.1173 \times Wt (kg)^{0.6466}$

Şekil 12. Normal kilolu ve fazla kilolu kişiler için formüller arası belirgin bir fark yokken, obezler arasında farklılık mevcuttur. (Ölçümler boy 175 cm kabul edilerek yapılmıştır.)



Tipik ağırlık ve boy aralığında BSA hesaplanmasında kullanılan formüller birbirinden belirgin farklılık göstermez. Fazla kilolu hastalar için bile Du Bois ve Mosteller formülleri arasında sadece %3 fark mevcuttur. Buna dayanarak Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kemoterapötik ilaç dozları hesaplanırken BSA'yı saptamak için herhangi bir formülün kullanılabileceğini belirtmiştir (40).

VKİ çok yüksek olan kişiler bu formülleri oluşturmak için kullanılan kohortlarda az sayıda temsil edilmiştir. Sınırlı verilere rağmen bu formüllerdeki BSA ölçümleri obez (VKİ >30 kg/m²) ve

morbid obezlerde ($VKİ >40 \text{ kg/m}^2$) belirgin farklılıklar göstermektedir. Obezlerde BSA hesaplanırken kullanılacak formülle ilgili herhangi bir öneri olmamasına rağmen bunlar arasında en sık kullanılan ve kabul gören Mosteller formülüdür (18,40).

Obez hastalarda farmakokinetik: Farmakokinetiğin amacı ilacın emilim(absorbsiyon), dağılım, metabolize olma ve eliminasyon süresine (ADME) cinsiyet, organ fonksiyonları veya kilonun etkisini öğrenmektedir. Obez hastalardaki patofizyolojik değişiklikler ilacın dağılım hacmi ve klirensi üzerine etki göstermektedir. Bu yüzden de obez hastalarda ADME öngörülemez. Artmış yağ dokusu bölgesel kan akımını ve plazma proteinlerine bağlanmayı değiştirmek suretiyle ilacın dağılım hacmini indirekt olarak etkiler. Bu yüzden daha lipofilik bir ajan dağılım hacmi gibi farmakokinetiği belirgin değiştirir. Obez hastalarda böbrek fonksiyonları sıkça bozulduğundan ilaç klirensinin azalmasıyla sonuçlanır (Şekil 16).

Şekil 13. Obezitede farmakokinetiğe etkili faktörler (9)

Patofizyolojik faktörler değişikler	Obez hastalardaki
<i>Bölgesel kan akımı</i>	
• Kan akımı/gram (yağ dokusu)	↓
• Kardiyak ventriküler performans	↓
<i>Plazma bağlayıcı proteinler</i>	
• Albumin	Değişiklik yok
• Alfa1 asid glikoprotein	↑
<i>Böbrek fonksiyonu</i>	İlaç üzerine net bilgi yok
• Cockcroft ve Gault formülü	Artmış renal fonksiyon

Normal kilolu hastalarda daha önce yapılmış çalışmalarda yağ dokusundaki kan akımının zayıf olduğu ve kardiyak outputun sadece %5'ini aldığı gösterilmiştir. Vücut yağ kitlesi arttıkça adipoz doku gramına düşen kan akımı belirgin azalmaktadır, bu da dağılımı etkilemektedir. Aynı zamanda karaciğer yağlanması da indirekt olarak hepatik metabolizmayı etkiler. Plazma proteinlerine bağlanma seviyeleri değiştiğinden albumin ve alfa-1 asid glikoprotein konsantrasyonları da bozulur. Bu plazma proteinleri ilaç bağlanması ve serbest aktif ilaç konsantrasyonları ile ilişkilidir. Özellikle, obez hastalarda alfa-1 asid glikoprotein konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiş, bu durumun sonucunda yüksek afiniteli ilaçların terapötik etkileri ve serbest fraksiyonlarının azaldığı

saptanmıştır. Albumin ve alfa-1 asid glikoproteine olan bağlanma afiniteleri değişiklik gösterdiğinden klinik etkileri henüz araştırılmaktadır.

Obez hastalarda diyabet ve hipertansiyon gibi komorbid durumların eşlik etmesi böbrek fonksiyonlarının kolayca bozulmasına neden olmaktadır. Obez hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Cockcroft-Gault formülünün kullanılması zordur. Bu formülde gerçek vücut ağırlığı kullanıldığında böbrek fonksiyonları daha iyi, ideal vücut ağırlığı kullanıldığında ise daha kötü hesaplanmış olur.

Birçok kemoterapötik ajan olmasına rağmen, obezite ve bunun farmakokinetiğe etkisinin çalışıldığı az sayıda ilaç vardır. İfوسفamid, doksorubisin, siklofosfamid, busulfan ve karboplatin gibi bazı ajanlar değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalar obez hastalarda farmakokinetiğin dağılım hacmi, AUC ve klirensi bozduğunu göstermiştir (3,4,18,40).

Fazla kilolu/obez hastalar: Obezite, belki de BSA'nın hesaplanmasında gerçek vücut ağırlığından daha azının kullanılmasına bağlı yanlış ölçümler nedeniyle, kanser tedavisinde daha kötü klinik sonuçlara neden olur. Düşük doz uygulamalarının kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren veriler mevcutken, gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanan kemoterapötik dozlarına bağlı artmış toksisite ile ilgili kesin bir veri yoktur. ASCO, özellikle tedavinin amacı kür sağlamak olduğunda, obez hastalar için gerçek vücut ağırlığının kullanılmasını önermektedir. (18)

Fazla kilolu ve obez bireyler hem kanser insidansı hem de kansere bağlı mortalitede daha yüksek oranlara sahiptir. Bu durum pekçok faktöre bağlıdır fakat fazla kilolu/obez kanser hastalarının birçoğu kemoterapötik ajanları ideal veya düzeltilmiş kullanım nedeniyle daha düşük dozdan almaktadır. Obezite prevalansı arttıkça bu sorunun farkındalığı artış göstermiştir. Avusturalya'da yapılan bir kemoterapi araştırması ankete katılanların sadece %6'sının obez hastalar için BSA hesaplaması yaparken gerçek vücut ağırlığını kullandığını geriye kalanların ise ideal vücut ağırlığına göre hesaplama yaptığını veya doz azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte obezite ile ilişkili kötü klinik sonuçların düşük kemoterapi dozlarıyla ilişkisi çok net değildir. Aynı zamanda obez hastalarda gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanan kemoterapi dozlarının artmış toksisiteye neden olabileceği ile ilgili de endişeler bulunmaktadır. Bu konu normal kilolu ve obez kanser hastalarında etkinliğin ve toksisitenin karşılaştırıldığı tüm çalışmaların yapılmış olan metaanalizinde ele alınmıştır. Hematolojik toksisite obez hastalarda anlamlı derecede düşükken, diğer toksisiteler benzer bulunmuştur. Obez hastalara gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanan doz uygulandığında sağkalım olumsuz olarak etkilenmemiştir (3,9,40).

ASCO tüm bu karışıklıklar nedeniyle bir uzman paneli oluşturmuştur. Uzman paneli kemoterapi alan obez hastalarda tedavinin hedefi kür olduğunda, BSA hesaplamasında gerçek vücut ağırlığının kullanılmasını ve obeziteye bakılmaksızın doz azaltımı yapılacaksa tüm hastalar için aynı

yaklaşımın kabul edilmesini önermektedir. Ayrıca özellikle bazı sitotoksik ajanlarda sabit doz uygulaması (örn: vinkristinin nörotoksik etkilerinden dolayı CHOP ve CVP rejimlerinde 2 mg olarak uygulanması) önerilmektedir.

Klavuzlardaki kısıtlamalar, verilerin bazı kanserlere (meme, over, kolon ve akciğer) özgü olması ve retrospektif çalışmalardan elde edilmiş olmasıdır. Öneriler tirozin kinaz inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavileri, immunoterapileri ve monoklonal antikorları kapsamamaktadır.

Şekil 14. Erişkin obez kanser hastalarında kemoterapi dozlarının hesaplanmasına yönelik ASCO önerileri (18)

Müdahale

- Erişkin obez kanser hastalarında uygun KT dozlarının hesaplanmasına yönelik öneriler

Hedef kitle

- Medikal onkolog, farmakolog, onkoloji hemşireleri

Anahtar öneriler

- Panelde önerilen, obez kanser hastalarında, özellikle tam kür sağlanması amaçlandığında KT dozunun gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanması.
- Klinisyenler, obez olmayan hastalarda olduğu gibi, obezlerde de tedaviye bağlı gelişen toksisiteyi ortadan kaldırmalı.
- Eğer toksisiteye karşı bir doz azaltımı uygulanırsa, özellikle toksisiteye yol açan başka bir neden varsa (böbrek veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma) ve düzeltilmişse, sonraki sikluslarda gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanan dozun tekrar verilmesi düşünülmelidir. Çünkü obez olmayan hastalarla kıyaslandığında obez hastalarda daha yüksek doz azaltılmasını destekleyen bir kanıt yoktur.
- Sabit dozda sitotoksik kemoterapi uygulanması nadiren desteklenmektedir (seçilmiş bazı ajanlar hariç)

Yöntemler

- Tıbbi literatürün gözden geçirilmesi ve tıbbi literatürün bir uzman paneli güncelleme komitesinde analiz edilmesi

Obez hematolojik malignite tanısı bulunan hastalarda kemoterapi dozlarının belirlenmesine yönelik yapılmış olan bazı çalışmalarda şu sonuçlar elde edilmiştir.

Pai ve arkadaşlarının yaptığı derleme sonucuna göre obez hastalardaki BSA'ya dayalı doz hesaplamaları genellikle ya aşırı ilaç maruziyetine ya da yetersiz tedaviye neden olabilmektedir. Buna karşın ideal vücut ağırlığı, tahmini vücut ağırlığı ve yağdan fakir vücut ağırlığı gibi

hesaplamalar yapılmış olsa da tüm bunlar kısıtlı verilere sahip olup ileri araştırma gerekmektedir. Çağımızda obezitenin sıklığının artması sebebiyle ilaç doz ayarlamaları için yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır, ancak ilaca özgü hesaplamalar gerçekleşinceye dek klinik çalışmalara hastaların vücut ölçüleri dahil edilmelidir (6).

Candice ve ark. 2013 yılında yayınladıkları makalede, AML hastalarında klasik sitotoksik kemoterapi dozlarını gerçek vücut ağırlığı üzerinden hesaplanan BSA değerlerini kullanarak belirlemişlerdir. Hastaları düşük-normal, aşırı kilolu ve obez olarak gruplandırmışlardır. Sonuç olarak bu gruplarda tam remisyon oranları benzer bulunmuş, nötrofil ve trombosit sayımları, kemoterapi için hastanede kalış süresi ve bakteriyemi açısından fark tespit edilmemiştir. Ayrıca tedaviye yanıt ve yan etki oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterilmemiştir. AML hastalarının standart sitarabin ve antrasiklin temelli kemoterapi dozları gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır. Ancak bu bilgilerin farklı hasta popülasyonlarında teyit edilmesi gerekmektedir (13,16).

Hourdequin ve ark. 2013 yılında yaptıkları sistematik derleme ve metaanaliz sonucuna göre obez hastaların kemoterapi dozlarının gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanması neticesinde normal kilolu hastalara kıyasla toksik etkilerinin artmadığı hatta oransal olarak daha düşük olduğu ancak hastalık yaşam süresinin değişmediği gösterilmiştir (17).

Lin ve ark. 2013 yılında yayınladıkları makalede yeni tanı AML hastalarında obezitenin KT üzerine etkisinin olmadığını ve toksisite oranlarının değişmediğini göstermiştir (11).

Bray, Bivona ve diğerlerinin 2015 yılında retrospektif, tek merkezde 146 hastayı aldıkları çalışmada AML hastaları 3+7 indüksiyon tedavisi almış olup, yeni tanı almış AML hastalarında gerçek vücut ağırlığı ve tam remisyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sonucuna göre obeziteye göre önleyici doz azatılımı tam remisyon oranlarına ve 30 günde ölüm veya 6 ayda relaps sürelerine etki etmemektedir (14).

Amerikan Hematoloji dergisinde 2016 yılında Tavitian, Denis ve ark. tarafından yayınlanan makalede 2004-2012 yıllarında tedavi gören 619 AML hastasına DSÖ'ye göre obezite sınıflaması yapılmış, BSA <2m2 olarak not edilmiştir. KT sonrası obez ve normal kilolu hastalarda erken ölüm ve remisyon oranları benzer olmuş, yaşam süresi ve hastalıksız dönem arasında istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışma sonucuna göre obezitenin bulgular üzerine etkisi kısıtlı olmuştur (15).

4. MATERYAL VE METOD

Kasım 2012 ile Kasım 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Polikliniğine ALL, AML, HL, NHL, MM tanısıyla başvuran ve yatarak veya ayaktan tedavi edilen 123 hasta çalışmaya dahil edildi. Hodgkin lenfoma tanılı hastalara ABVD (Adriablastin, bleomisin, vinblastin, deticene), Non-Hodgkin lenfoma'lı hastalara R-CHOP (Rituksimab-Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin-Prednizolon), AML'li hastalara 3+7 protokolü (Sitozin arabinozid+ İdarubisin), ALL'li 16 hastanın 6'sına BFM (Daunomisin-Vinkristin-Prednizolon), 10'una ise Hyper CVAD (Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin-Deksametazon), MM'lu hastalara ise VAD (Vinkristin-Doksorubisin-Deksametazon) ve Bortezomib+Deksametazon protokolleri uygulanmıştır. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Hastalar değerlendirme sırasında vücut kitle indeksleri (VKİ), vücut yüzey alanı (BSA), kemoterapinin birinci kürü sonrasında nötropeni, febril nötropeni gelişimi, tedavi yanıtı (remisyon-refrakter-nüks), takip sürecinde hayatta olma veya ölüm durumları açısından gruplandırıldı. Hastalar vücut kitle indekslerine göre <18, 18-24.99, 25-29.99, 30-39.99 ve >40 olmak üzere 5 gruba ayrıldı. BSA hesaplamasında "CC-313 Clinical Calculator" kullanıldı. Hematolojik hastalıkların tedavisinde gelişen nötropeni değerlendirilmesinde mutlak nötrofil sayısı <1000/mm³ sınır değer kabul edildi. Febril nötropeni değerlendirmesinde hastalarda mevcut tablonun devam süresi <7 gün, 7-14 gün ve >14 gün olarak gruplandırıldı. Hastalık tiplerine ve BSA değerlerine göre nötropeni ve febril nötropeni gelişip gelişmediğine bakıldı.

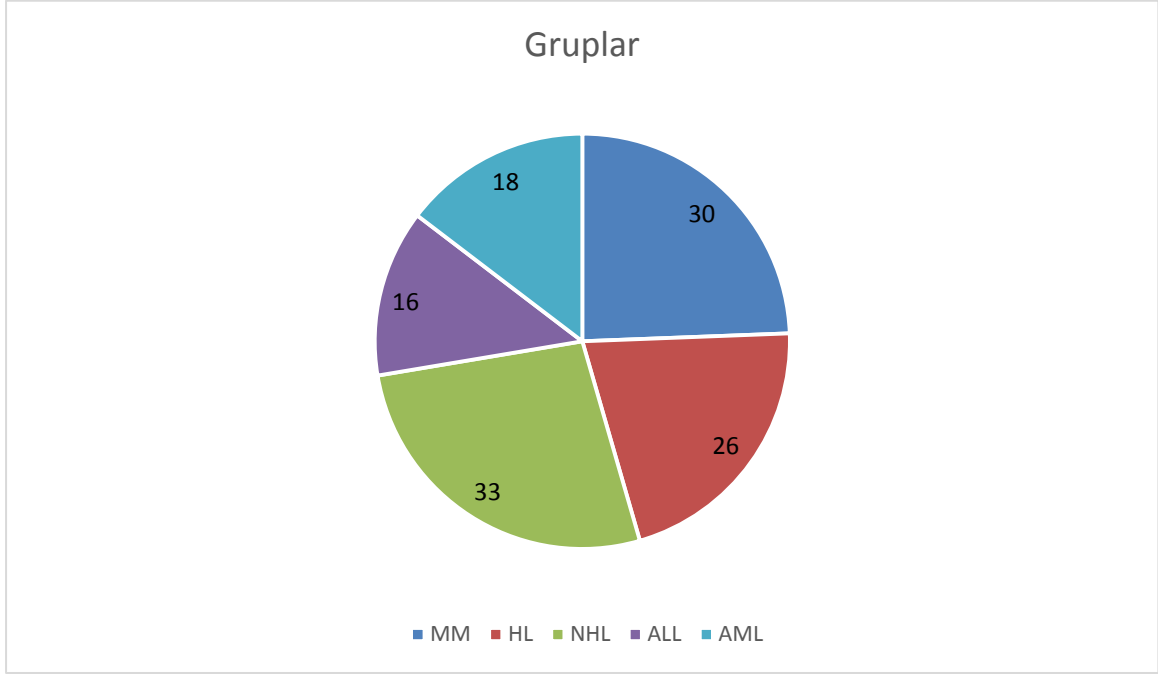
4.1 İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME

İstatistik programı olarak "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for windows, version 21.0" programı kullanıldı. Öncelikle 123 hasta VKİ 'ne göre gruplara ayrıldı. Daha sonra MM, NHL, HL, AML, ALL olarak ayrı ayrı gruplarda VKİ dağılımına bakıldı. Ardından cinsiyet farklılığı açısından istatistiksel olarak fark olup olmadığına bakıldı. Beş grubun verileri istatistiksel olarak yorumlanırken grupların karşılaştırılmasında *Pearson kıkare testi* kullanıldı. Kullanılan istatistiksel yöntemlerde *p* değerinin 0.05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bizim çalışmamızdaki değerlendirmelerde fark tespit edilmediğinden *p* değeri 0.05'in üstünde sonuç verdi.

5. BULGULAR

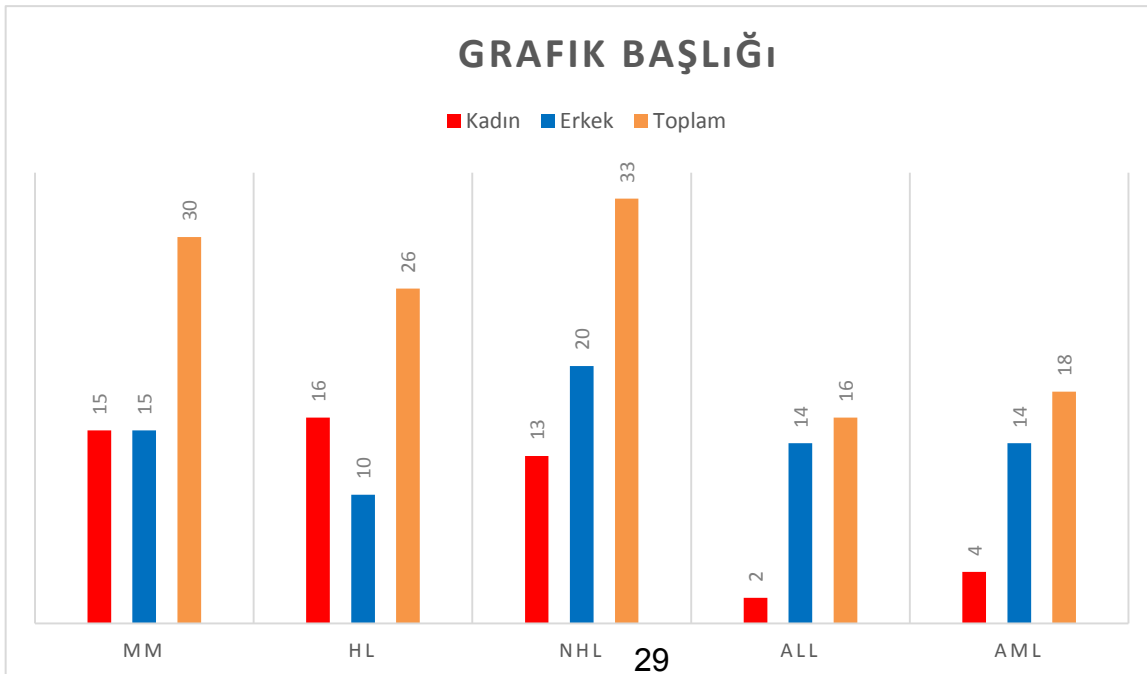
Değerlendirmeye alınan 123 hastanın hastalık tiplerine göre dağılımı grafik 1’de verilmiştir. Buna göre hastaların 33’ü NHL, 30’u MM, 26’sı HL, 18’i AML ve 16’sı ALL tanıları ile çalışmaya dahil edilmiştir. NHL grubundaki hastaların 25’i DBBHL ve geriye kalan 8 hasta foliküler lenfoma tanısına sahiptir.

Grafik 1. Toplam hasta sayısının hastalık tiplerine göre dağılımı



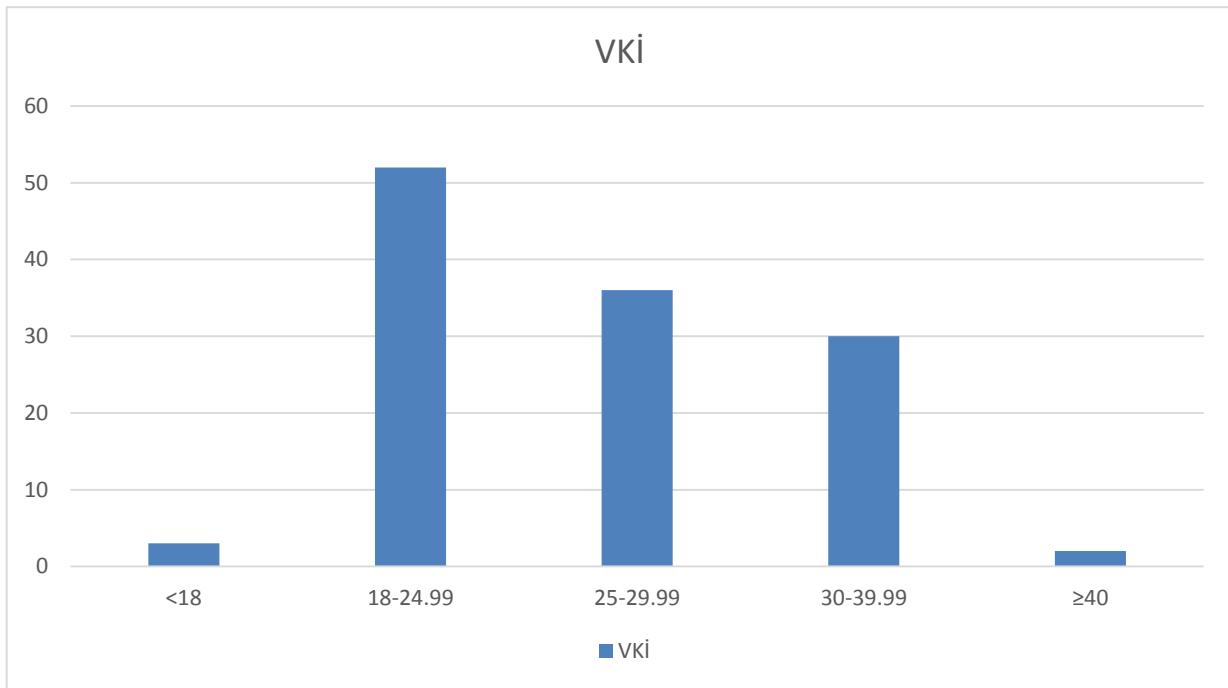
Hasta alt grupları arasında VKİ ve BSA’ya bakılmaksızın cinsiyete göre dağılım grafik 2’de verilmiştir.

Grafik 2. Hastalıkların cinsiyete göre dağılımı



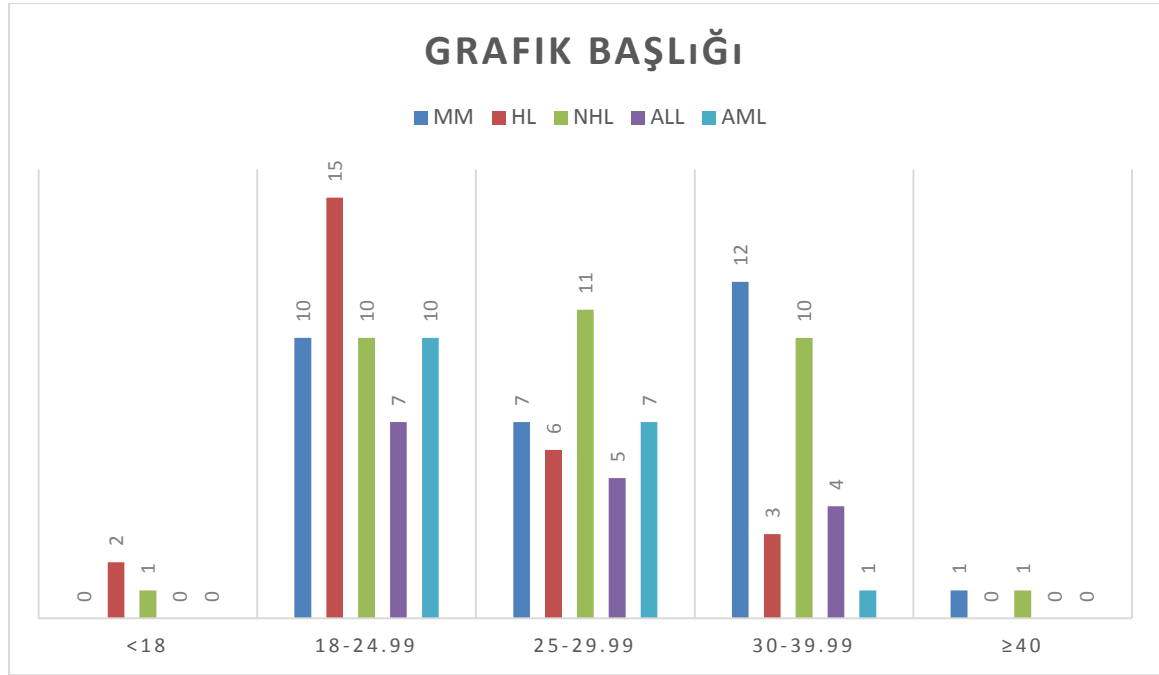
Hastalar kemoterapi başlanmadan önceki boy ve kilo değerleri ile hesaplanan vücut kitle indeksine göre 5 gruba ayrılmıştır. VKİ kilogram cinsinden vücut kilosunun, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. Grafik 3’de görüldüğü üzere VKİ 18’den küçük 3 hasta, VKİ 18-25 olan 52 hasta, VKİ 25-30 olan 36 hasta, VKİ 30-40 olan 30 hasta ve son olarak VKİ >40 olan 2 hasta olarak dağılmıştır. Çalışmamıza katılan hastalarda obezite sıklığı (VKİ>30) %26, aşırı kilolu oranı ise (VKİ 25-30) %29.2 olarak bulunmuştur.

Grafik 3. Toplam hasta sayısının VKİ ‘ne göre 5 gruba ayrılması



Bu hastalar ayrıca MM, HL, NHL, ALL ve AML hastalık tiplerine göre VKİ göz önünde bulundurularak gruplandırılmış ve sonuçlar Grafik 4’de yansıtılmıştır. Görüldüğü üzere VKİ<18 olan 3 kişi (2 HL, 1 NHL) ve VKİ>40 olan 2 kişi (1 MM ve 1 NHL) dışında diğer gruplarda dağılım geniş yelpazede gerçekleşmiştir.

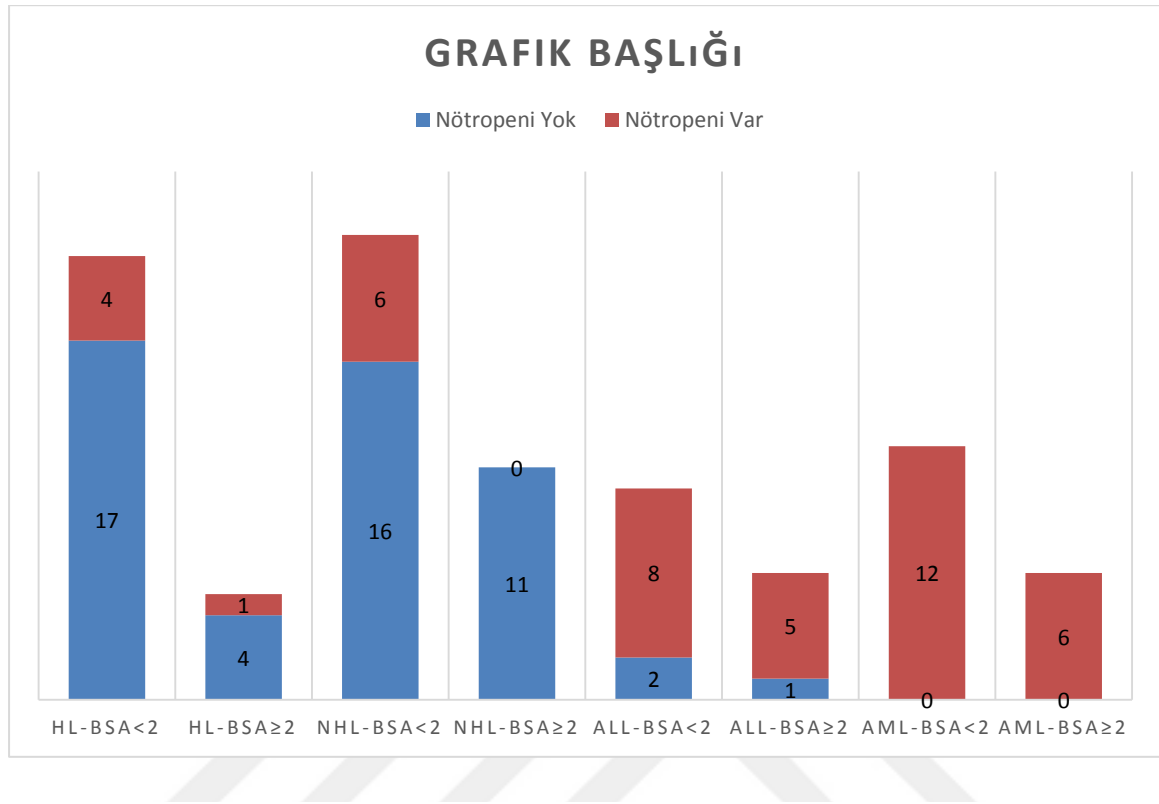
Grafik 4. Hastalık tiplerine göre VKİ dağılımı.



Grafik 5’te ilk sütunu örnek olarak değerlendirdiğimizde HL tanılı 26 hastada BSA dağılımına göre BSA <2 olan 21, BSA >2 ise 5 hasta mevcuttur. Bu hastalar ABVD (adriablastin, bleomisin, vinblastin, deticene) tedavisinin ilk kürü uygulandıktan sonra nötropeni gelişimi açısından değerlendirildiğinde BSA<2 olan 21 hastanın 4’ünde, BSA>2 olan 5 hastanın sadece 1’inde nötropeni gelişmiştir. AML tanılı 18 hastanın ise tamamında, uygulanan 3+7 (sitozin arabinozid+idarubisin) kemoterapisi sonrasında, BSA farkı olmaksızın nötropeni geliştiğini görüyoruz.

Tablo 1’in istatistiksel değerlendirilmesi sonucu hastaların nötropeni gelişiminde BSA farklılığının p değeri >0.005 tespit edilmiştir. Yani BSA ile nötropeni gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Multipl miyelom tanılı hastaların hiçbirinde nötropeni ve febril nötropeni gelişmediğinden istatistiksel değerlendirme dışında bırakılmıştır.

Grafik 5. Hastalık gruplarında BSA ayırımına göre ilk kür kemoterapi sonrasında nötropeni gelişme durumu.



Tablo 1. Hastalık gruplarında nötropeni gelişimi ile BSA ilişkisi

grup				bsagrup		Total
				2den az	2 ve sonrası	
hl	nöt	yok	Count	17	4	21
			% within nöt	81,0%	19,0%	100,0%
			% within bsagrup	81,0%	80,0%	80,8%
	var		Count	4	1	5
			% within nöt	80,0%	20,0%	100,0%
			% within bsagrup	19,0%	20,0%	19,2%

Total			Count	21	5	26
			% within nôt	80,8%	19,2%	100,0%
			% within bsagrup	100,0%	100,0%	100,0%
nhl	nôt	yok	Count	16	11	27
			% within nôt	59,3%	40,7%	100,0%
			% within bsagrup	72,7%	100,0%	81,8%
	var		Count	6	0	6
			% within nôt	100,0%	,0%	100,0%
			% within bsagrup	27,3%	,0%	18,2%
	Total		Count	22	11	33
			% within nôt	66,7%	33,3%	100,0%
			% within bsagrup	100,0%	100,0%	100,0%
	all	nôt	Count	2	1	3
			% within nôt	66,7%	33,3%	100,0%
			% within bsagrup	20,0%	16,7%	18,8%
	var		Count	8	5	13
			% within nôt	61,5%	38,5%	100,0%
			% within bsagrup	80,0%	83,3%	81,2%
	Total		Count	10	6	16
			% within nôt	62,5%	37,5%	100,0%
			% within bsagrup	100,0%	100,0%	100,0%
aml	nôt	var	Count	12	6	18
			% within nôt	66,7%	33,3%	100,0%
			% within bsagrup	100,0%	100,0%	100,0%
	Total		Count	12	6	18
			% within nôt	66,7%	33,3%	100,0%
			% within bsagrup	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

grup		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
hl	Pearson Chi-Square	,002 ^a	1	,961		
	Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
	Likelihood Ratio	,002	1	,961		
	Fisher's Exact Test				1,000	,691
	Linear-by-Linear Association	,002	1	,962		
	N of Valid Cases ^b	26				
nhl	Pearson Chi-Square	3,667 ^c	1	,056		
	Continuity Correction ^b	2,062	1	,151		
	Likelihood Ratio	5,511	1	,019		
	Fisher's Exact Test				,077	,067
	Linear-by-Linear Association	3,556	1	,059		
	N of Valid Cases ^b	33				
all	Pearson Chi-Square	,027 ^d	1	,869		
	Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
	Likelihood Ratio	,028	1	,868		
	Fisher's Exact Test				1,000	,696
	Linear-by-Linear Association	,026	1	,873		
	N of Valid Cases ^b	16				
aml	Pearson Chi-Square	. ^e				
	N of Valid Cases ^b	18				

Nötropeni geliştikten sonraki süreler de 7 gün, 7-14 ve 14 günden uzun olarak 3'e ayrıldı. HL grubunda 4 hasta 7 günden az bir sürede, 1 hasta ise 14 günde nötropeniden çıkmıştır. NHL grubunda 2 kişide 7 günden az, 1 kişi 7-14 gün ve 2 kişide ise 14 günden fazla sürmüştür. AML hastalarının tamamında 14 günden uzun, ALL'de ise 11 kişide 7-14 gün, 2 kişide 14 günden uzun

sürede nötropeni devam etmiştir. Toplam 42 kişide nötropeni görülmüştür. Tablo 2 ve Tablo 3 toplam nötropenik hastaların ve istatistiğini yansıtmaktadır. P değeri >0.005 olduğundan BSA açısından nötropeni süreleri anlamlı değildir.

Tablo 2. Nötropenik hastaların günlere ve BSA değerlerine göre dağılımı

Nötropeni süresi (gün)	BSA <2	BSA ≥2
<7	6	1
7-14	9	5
>14	15	6

Tablo 3. BSA'ya göre nötropeni sürelerinde istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir

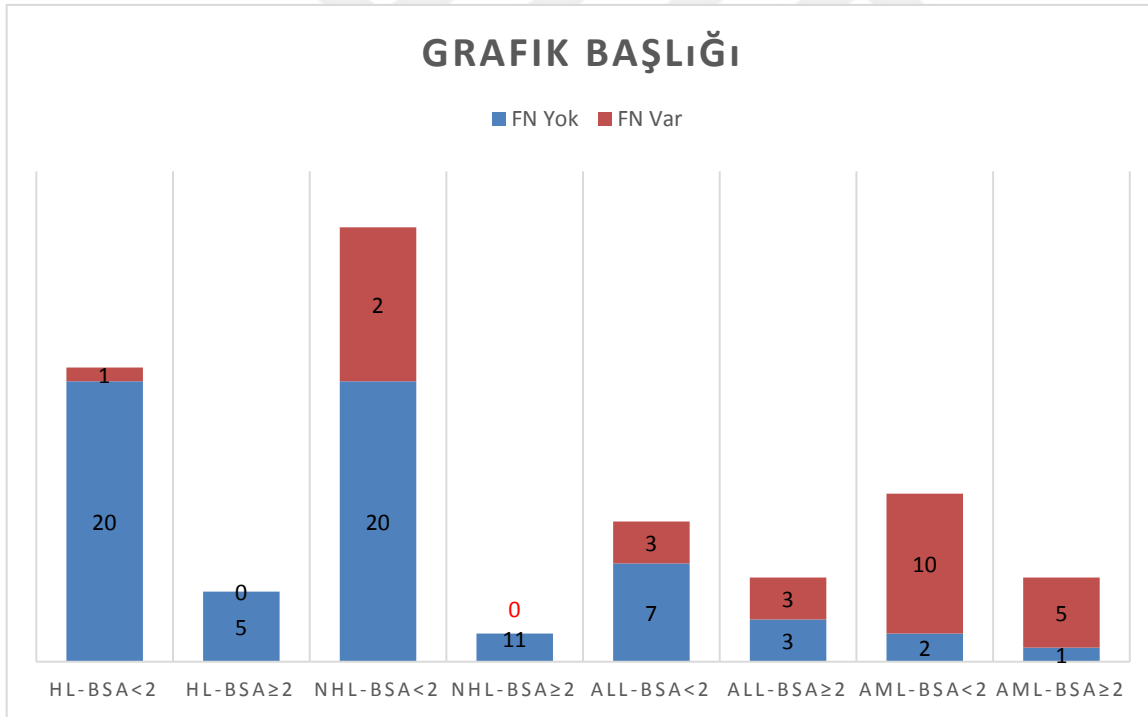
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,104 ^a	3	,776
Likelihood Ratio	1,223	3	,748
Linear-by-Linear Association	,008	1	,928
N of Valid Cases	93		

Grafik 6’da ise hastalık gruplarında BSA ayrımı yapılarak ilk kür kemoterapi sonrasında febril nötropeni gelişip gelişmediği gösterilmektedir. Görüldüğü üzere 26 hastanın bulunduğu HL grubunda BSA<2 olan 21 hastanın yalnız 1’inde febril nötropeni gelişmiş, en yüksek febril nötropeni gelişimi ise AML grubunda olmuştur. 18 hastanın 15’inde febril nötropeni ile karşılaşmıştır. NHL grubunda BSA<2 olan 2 hastada febril nötropeni gelişmiş, BSA>2 olanlarda ise görülmemiştir.

Febril nötropenide geçen sürenin 7 günden az, 7-14 gün ve 14 günün üzerinde olarak hastalar gruplandırıldı. HL grubundaki 1 hastada gelişen febril nötropeni 14 gün, NHL grubunda 1 hastada 10 gün, diğerinde 7 gün devam etmiştir. Dikkat çeken özelliklerden birisi AML grubundaki febril nötropeni görülen 15 hastanın tamamında süre 14 günden fazla olmuş, fakat BSA açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. ALL grubunda görülen febril nötropeni süresi de 14 gün olmuştur.

Tablo 4’de hastalık gruplarında BSA ve febril nötropeni arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ki-kare test ile gösterilmiştir.

Grafik 6. Gruplarda BSA’ya göre febril nötropeni olan ve olmayan hasta sayısı.



Tablo 4. Hastalık gruplarında febril nötropeni değerlendirmesi

grup				bsagrup		Total
				2den az	2 ve sonrası	
hl	febnöt	yok	Count	20	5	25
			% within febnöt	80,0%	20,0%	100,0%
			% within bsagrup	95,2%	100,0%	96,2%
	var		Count	1	0	1
			% within febnöt	100,0%	,0%	100,0%
			% within bsagrup	4,8%	,0%	3,8%
	Total		Count	21	5	26
			% within febnöt	80,8%	19,2%	100,0%
			% within bsagrup	100,0%	100,0%	100,0%
	nhl	yok	Count	20	11	31
			% within febnöt	64,5%	35,5%	100,0%
			% within bsagrup	90,9%	100,0%	93,9%
	var		Count	2	0	2
			% within febnöt	100,0%	,0%	100,0%
			% within bsagrup	9,1%	,0%	6,1%
	Total		Count	22	11	33
			% within febnöt	66,7%	33,3%	100,0%
			% within bsagrup	100,0%	100,0%	100,0%
	all	yok	Count	7	3	10
			% within febnöt	70,0%	30,0%	100,0%
			% within bsagrup	70,0%	50,0%	62,5%
	var		Count	3	3	6
			% within febnöt	50,0%	50,0%	100,0%
			% within bsagrup	30,0%	50,0%	37,5%
	Total		Count	10	6	16
			% within febnöt	62,5%	37,5%	100,0%
			% within bsagrup	100,0%	100,0%	100,0%
	aml	yok	Count	2	1	3
			% within febnöt	66,7%	33,3%	100,0%
			% within bsagrup	16,7%	16,7%	16,7%

var	Count	10	5	15
	% within febnöt	66,7%	33,3%	100,0%
	% within bsagrup	83,3%	83,3%	83,3%
Total	Count	12	6	18
	% within febnöt	66,7%	33,3%	100,0%
	% within bsagrup	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

grup		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
hi	Pearson Chi-Square	,248 ^a	1	,619		
	Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
	Likelihood Ratio	,437	1	,509		
	Fisher's Exact Test				1,000	,808
	Linear-by-Linear Association	,238	1	,626		
	N of Valid Cases ^b	26				
nhi	Pearson Chi-Square	1,065 ^c	1	,302		
	Continuity Correction ^b	,067	1	,796		
	Likelihood Ratio	1,686	1	,194		
	Fisher's Exact Test				,542	,437
	Linear-by-Linear Association	1,032	1	,310		
	N of Valid Cases ^b	33				
all	Pearson Chi-Square	,640 ^d	1	,424		
	Continuity Correction ^b	,071	1	,790		
	Likelihood Ratio	,635	1	,426		
	Fisher's Exact Test				,607	,392
	Linear-by-Linear Association	,600	1	,439		
	N of Valid Cases ^b	16				
ami	Pearson Chi-Square	,000 ^e	1	1,000		

Continuity Correction ^b	,000	1	1,000	
Likelihood Ratio	,000	1	1,000	
Fisher's Exact Test				1,000,730
Linear-by-Linear Association	,000	1	1,000	
N of Valid Cases ^b		18		

Çalışmanın sonunda hastaların tedavi aşamasındaki son durumları değerlendirilerek Tablo 5’de yansıtıldı. Değerlendirmeye alınan toplam 123 hastanın 33’ünde exitus gerçekleşmiş. 97 hasta remisyona girmiş, 15’i refrakter dönemde kalmış, 11 kişide nüks görülmüştür. Ortalama takip süresi 30 ay olmuştur. BSA değerine göre her iki grupta non-hematolojik toksisite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 5. Hastaların tedavi aşamasındaki güncel durumları

	BSA <2 (n=87)	BSA ≥2 (n=36)
Remisyon	67	30
Refrakter	11	4
Nüks	9	2
Takip süresi (ort, ay ±SS)	29.49±13.8	29.25±14.7
Hayatta olan/ex olan	63/24	27/9
Toksisite var/yok	82/5	32/4

6. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteler görülme sıklığı açısından tüm kanserler içerisinde beşinci, kansere bağlı ölümler arasında ise ikinci sırada yer alırlar. Obezite ise son yıllarda küresel boyutta önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Obezite kansere neden olmasının haricinde kanser tedavisine yanıtın azalmasına, kötü prognoz ve artmış kansere bağlı mortaliteye de yol açmaktadır. Onkolojik ilaç geliştirme ve yapılan çoğu klinik çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda uygun dozda kemoterapi uygulanması sorununa değinilmemiştir. Bu nedenle obez hastalardaki farklı farmakokinetik parametreler göz ardı edilmektedir. Sonuçta obez hastalarda kemoterapi dozuyla ilgili doz önerileri sınırlıdır. Farklı doz uygulamaları nedeniyle toksisitede artış veya etkinlikte azalma saptanabilir.

Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada, hastanemizin verilerini kullanarak hematolojik malignite tanısı koyularak servisimizde veya polikliniğimizde kemoterapi uygulanan hastalar arasında obezite sıklığını hesaplamayı, obez hastalar ile normal kilolu hastalar arasında vücut yüzey alanına (BSA) göre hesaplanan kemoterapi dozları arasındaki farklılığı, doz-bağımlı nötropeni süresi, febril nötropeni, tedavi yanıtı ve toksisite gelişimini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda Kasım 2012 ile Kasım 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Polikliniğine ALL, AML, HL, NHL, MM tanısıyla başvuran ve aynı ajanlar ile tedavi edilen 123 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Hastalar değerlendirme sırasında vücut kitle indeksleri (VKİ), vücut yüzey alanı (BSA), kemoterapinin birinci kürü sonrasında nötropeni ve febril nötropeni gelişimi açısından gruplandırıldı. Hastalık tiplerine ve BSA değerlerine göre nötropeni ve febril nötropeni gelişip gelişmediğine bakıldı.

Ayrıca 1.kür tedavi cevabı remisyon, refrakter ve nüks olarak istatistiksel anlamlı olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışma tamamlandığında Ölüm Bildirim Sistemi (www.obs.gov.tr) üzerinden hastaların tedavi sürecinde halen hayatta oldukları veya ölümleri ile ilgili bilgiler teyit edildi.

Hasta grupları belirlenirken standart dozda tirozin kinaz inhibitörü uygulanan KML hastaları, MDS hastaları, tedavisiz izlemi de olan KLL hastaları, myeloproliferatif hastalıklar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların BSA hesaplamaları ‘CC-313 Clinical Calculator’ aracılığıyla kemoterapi başlanmadan önce başvuru sırasındaki boy ve kilo verileri kullanılarak yapıldı.

Nötropeni değerlendirmesinde sınır değeri $<1000/\text{mm}^3$ olarak kabul edildi, poliklinikte ayaktan takip edilen hastalarda nötropeni süresi aralıklı yapılan kan sayımı kontrollerine göre belirlendi. Profilaktik amaçla GM-CSF verilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Febril nötropeni tanısı, nötropenik hastada oral/aksiller vücut sıcaklığının bir kez $38,3$ veya 1 saat süre ile $38<$ olarak koyuldu.

Çalışmamıza katılan hastalarda obezite sıklığı ($\text{VKİ}>30$) %26, aşırı kilolu oranı ise ($\text{VKİ } 25-30$) %29.2 olarak bulunmuştur. Hunter RJ ve diğerlerinin derlemelerinde erişkin kanser hastalarında da obezite sıklığı %30 civarında tespit edilmiştir (9).

Klinisyenler tarafından obez hastalarda toksisite endişesi nedeniyle ampirik dozlarda KT başlanmakta ve de ilerleyen süreçlerde doz azaltımları göreceli olarak yapılmaktadır. Biz de genel görüş üzerine çalışmamızda tedavi dozlarını BSA üzerinden hesapladık. $\text{BSA} \geq 2$ olan hastalara standard 2m^2 vücut yüzey alanı üzerinden dozlama yaptık (13). Toksisite ve nötropeni gelişimi açısından $\text{BSA} < 2$ olanlara göre anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 5).

Çalışmamızda ayrıca 5 gruba ayırdığımız hastalık kategorilerinde nötropeni gelişimi ve devam sürelerini göz önünde bulundurduk. Multipl myelom tanılılarda nötropeni gelişmediğinden değerlendirme dışında bırakıldı. En çok ve en uzun sürede AML grubunda nötropeni gelişimi görüldü (13,14). HL ve NHL grubunda nötropeni süreleri değerlendirilirken filgastrim uygulaması dikkate alınmadı.

7. SONUÇ

Günümüze dek yapılan tüm çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamız da hem tedaviye yanıt açısından, hem de hematolojik ve non-hematolojik toksisite görülme oranları bakımından belirgin ve istatistiksel anlamlı fark ortaya koymamıştır. Mevcut parametreler ve hesaplama yöntemleri dikkate alındığından daha etkili doz hesaplaması için yeni formüller geliştirilmesine ihtiyaç olduğu kesindir. Fakat tüm klinisyenlerin ortak bakış açısı obez hastalarda vücut yüzey alanı gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanarak, uygun kemoterapötik ajanların kullanımı şeklindedir. Bu durumda $BSA \geq 2$ m² olanlarla <2 olanlar arasında anlamlı farklar görülmemiştir.



8. KAYNAKLAR

1. H.Franklin Bunn, Jon C Aster. LANGE, Kan Hastalıklarının Patofizyolojisi, Türk Hematoloji Derneği. 2013, 1.baskı.
2. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill. 19th Edition.
3. Hall RG, Jean GW, Sigler M, Shah S. Dosing considerations for obese patients receiving cancer chemotherapeutic agents. Ann Pharmacother, 2013 Dec;47(12):1666-74.
4. Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011 Jun;7(6):697-706.
5. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. Clin Pharmacol Ther. 2007 Nov;82(5):505-8.
6. Pai MP. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. Pharmacotherapy. 2012 Sep;32(9):856-68.
7. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. Int J Cancer. 2008 Mar 15;122(6):1418-21.
8. Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR, Furman M, Dalia S, Merhi B, Nemr S, Zarrabi A, Mitri J. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: meta-analysis of prospective cohort studies. Leuk Res. 2012 Jul;36(7):868-75.
9. Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Dosing chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA). Cancer Threat Rev. 2009 Feb;35(1):69-78.
10. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, Morrison Va, Pini TM, runowicz CD, Rosner GL, Shayne M, Sparreboom A, Sucheston LE, Lyman GH; American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2012 May 1;30(13):1553-61.
11. Lin A, Othus M, McQuary A, Chi M, Estey E. Influence of obesity on efficacy and toxicity of induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2013 Mar;54(3):541-6.
12. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. Semin Hematol. 2016 Jul;53(3):209-15.
13. Wenzell CM, Gallagher EM, Earl M, Yeh JY, Kusick KN, Advani AS, Kalaycio ME, Mukherjee S, Tiu RV, Maciejewski JP, Sekeres MA. Outcomes in obese and overweight acute myeloid leukemia patients receiving chemotherapy dosed according to actual body weight. Am J Hematol. 2013 Oct;88(10):906-9.

14. Bray WM, Bivona C, Rockey M, Henry D, Grauer D, Abhyankar S, Aljitawi O, Ganguly S, McGuirk J, Singh A, Lin TL. Outcomes for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia dosed on actual or adjusted body weight. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015 Oct;76(4):691-7.
15. Tavitian S, Denis A, Vergez F, Berard E, Sarry A, Huynh A, Delabesse E, Luquet I, Huguet F, Recher C, Bertoli S. Impact of obesity in favorable-risk AML patients receiving intensive chemotherapy. *Am J Hematol*. 2016 Feb;91(2):193.
16. Candice M. Wenzell, Erika M. Gallagher, Marc Earl, Jun-Yen Yeh, Karissa N. Kusick, Anjali S.Advani, Matt E.Kalaycio, Sudipto Mukherjee, Ramon V. Tiu, Jaroslaw P. Maciejewski, and Mikkael A.Sekeres. Outcomes in obese and overweight acute myeloid leukemia patients receiving chemotherapy dosed according to actual body weight. *Am J Hematol*. 2013; p.906-909.
17. Hourdequin KC, Schpero WL, McKenna Dr, Piazik BL, Larson RJ. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013 Dec;24(12):2952-62.
18. Miyahara T, Mochinaga S, Kimura S, Aragane N, Yakabe T, Morita S, Okudaira K, Fujito H. Effects of tumor type, degree of obesity, and chemotherapy regimen on chemotherapy dose intensity in obese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Jan;71(1):175-82.
19. Karin C. Söderberg, Jaakko Kaprio, Pia K. Verkasalo, Eero Pukkala, Markku Koskenvuo, Ellen Lundqvist, Maria Feychting. Overweight, obesity and risk of haematological malignancies: A cohort study of Swedish and Finnish twins. *European Journal of Cancer*. 2008.
20. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(16):2422-30.
21. Larsson SC, Wolk A. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007 Oct 1;121(7):1564-70.
22. Alice Wallin, Susanna C. Larsson. Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 2011.
23. Tam AA, Çakır B Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım *Ankara Medical Journal* 2012; 12(1):37-41
24. George A Bray, MD, Leigh Perreault, MD. Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation. Dec 2017. www.uptodate.com.

25. Defining obesity cut points in a multiethnic population. Razak F, Anand SS, Shannon H, Vuksan V, Davis B, Jacobs R, Teo KK, McQueen M, Yusuf S. *Circulation*. 2007;115(16):2111.
26. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(12):1164.
27. Berrington de Gonzalez A¹, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211-9.
28. Uzm. Dr. Metin Güçlü. Obezite, Tanım, Epidemiyoloji ve Önemi. *New England Journal of Med*. Vol. 341:1097-1105;1999.
29. Uzm. Dr. Metin Güçlü. Obezite, Tanım, Epidemiyoloji ve Önemi. *Bursa Ş. Yılmaz EAH*. 2013 Şubat.
30. Hematoloji Atlası. www.hematolojiatlası.com
31. Türk Hematoloji Derneği. www.thd.org.tr
32. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2012;5(3):1-8
33. Prof. Dr. Teoman Soysal. Hodgkindışı Lenfomalar. 2014 Eylül.
34. Keith D Eaton, MD, PhD, Gary H Lyman, MD, MPH, FASCO, FACP, FRCP (Edin). Dosing of anticancer agents in adults. Dec 2017. www.uptodate.com
35. Felici A, Verweij J, Sparreboom A Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer*. 2002;38(13):1677.
36. Baker RJ, Kozoll DD, Meyer KA. The use of surface area as a basis for establishing normal blood volume. *Surg Gynecol Obstet*. 1957;104(2):183
37. Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs*. 2001;19(2):171
38. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol*. 1996 Sep;14(9):2590-611
39. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer*. 2002;86(8):1297.
40. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916; 17:863-871.

41. Jennifer H. Martin, Mohamed Saleem, David Looke. Therapeutic drug monitoring to adjust dosing in morbid obesity- a new use for an older methodology. British Journal of Clin. Pharmacol. 2011 Dec. p. 685-690.

