

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2011: 1 ■ 1

Dr. Mutlu Arat

Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı İstanbul
e-mail: Mutlu.Arat@florence.com.tr
Tel: 0212 315 36 44

Anahtar Sözcükler

Geç yan etkiler; hematopoietik kök hücre nakli, uzun dönem, yaşam kalitesi, sağkalım, malin komplikasyonlar, malin olmayan komplikasyonlar, performans

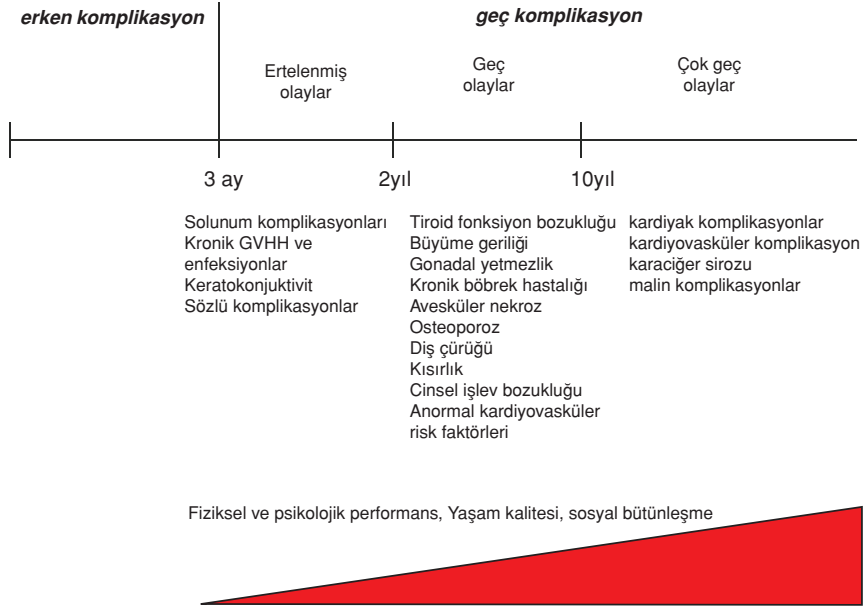
HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ YAN ETKİLER

ÖZET

Hemopoetik kök hücre transplantasyonu lösemi, lenfoma ve ciddi malin olmayan hastalıklar için kür şansı sağlamaktadır. Dünyada yılda 40.000'den fazla nakil yapılmakta, hastaliksız uzun süre yaşayan hasta sayısı katlanarak artmaktadır. HKHT prognozunda düzelme olmasına rağmen transplant ilişkili geç yan etkiler nedeniyle uzun dönemdeki sonuçlar kötüleşmektedir. Uzun süreli yaşayanlarda fiziksel ve psikolojik performansı bozan, hayat kalitesini etkileyen malin ve malin olmayan komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hematopoietik transplantasyonun uzun dönemde yan etkilerini öngörebilmek ve tedavi etmek için hastayı düzenli takip etmek ve sistemik olarak değerlendirmek önem taşımaktadır.

GİRİŞ

Hemopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) malin ve malin olmayan hematolojik hastalıklar için önemli tedavi seçeneği olup toplam sağkalımın belirgin olarak düzelmesi ile birlikte uzun süreli yaşayan hasta sayısı gittikçe



Şekil 1 ■ HKHT sonrası farklı geç yan etkilerin görülme zamanı: Bazı durumlarda geç yan etkiler daha erken çıkabilir. Birçok uzun süreli sağkalımda performans skoru, yaşam kalitesi ve sosyal entegrasyon takibe eklenir.

artmaktadır (1). Uzun dönemde yaşam kalitesi 21. yüzyılda önemli sorun haline gelmiştir. HKHT geç dönemde tedavi ilişkili morbidite ve mortalite ile birlikte olup genel populasyon ile karşılaştırıldığında geç dönem mortalite artmaktadır (2). Geç dönemde görülen komplikasyonlar zamanlamasına göre 'gecikmiş', 'geç' ve 'çok geç' olaylar olarak sınıflandırılabilir (3) (Şekil 1). Bu derlemede amaç HKHT sonrası malin ve malin olmayan geç etkilere, yaşam kalitesine odaklanmak, geç komplikasyonlar için major risk faktörlerini tartışmak ve tarama, önleme, erken tedavi için öneriler sunmaktır (4) (Tablo 1).

Malin Olmayan Geç Etkiler

Malin olmayan geç etkiler klinik özellikler ve bulgular açısından çok çeşitli olup, herhangi bir organı tutulabilir ve sıklıkla birden fazla neden vardır (5). Katarakt, pulmoner komplikasyonlar veya endokrin disfonksiyon iyi tanımlanmıştır.

Endokrin Komplikasyonlar

HKHT sonrası endokrin bozukluk sık olup, alltta yatan hastalık, primer tedavi, hazırlama rejimi ile ilişkili olabilir.

Tiroid Fonksiyonu

Tiroid disfonksiyonu HKHT sonrası sık görülen geç komplikasyonlardan olup (pediatrik ve erişkin olguların %5-58'i) olguların çoğu ilk 2-3 yıl içinde teşhis alır (6). TBI baş rolü oynar, fraksiyone doz yerine tek doz verildiğinde risk 5-6 kat artmaktadır. Artmış TSH ve normal serbest T4 düzeyleri ile birlikte olan “subklinik kompanse hipotiroidizm” en sık görülen formdur ve olguların %7-37'sinde görülür. Gerçek hipotiroidizm sıklığı %2-15 arasındadır (7,8).

Fertilite ve Gonadal Yetersizlik

Radyasyon ile gonadal hasar yaş, doz, TBI uygulama şeması ile ilişkili olup overler radyasyona ve kemoterapiye testislerden daha fazla duyarlıdır (9). Fraksiyone radyoterapi overler için koruyucu etki göstermektedir (10,11). Busulfan ve diğer alkilleyiciler gonadotoksik potansiyeli olan ilaçlardır. Transplantasyon anındaki yaş önemlidir, genç hastalarda gonadal düzelleme daha fazla olur. Bayanlarda artmış serum FSH ve LH değerleri ile birlikte olan “hipergonadotropik hipogonadizm” kaçınılmazdır.

İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejiminin (RIC) özellikle çocukluk döneminde malin olmayan hastalık için yapıldığında gonadal fonksiyonu koruması ve infertilite riskini azaltması beklenir.

Bayanların %90'ında HKHT sonrası hormon replasman tedavisi gerekir. Spontan düzelmeyi anlamak için tedavi 1-2 yılda bir kesilip düzelleme olup olmadığına bakılabilir (12). Bu grupta 8. yaşta LH/FSH düzeyleri bakılması önerilir. Puberte indüksiyonunun 13 yaşın üzerine ertelenmesi önerilmez. Leydig hücreleri kemoterapi ve radyoterapiye daha dirençli oldukları için erkeklerde testesteron düzeyleri genellikle normaldir. Genellikle serum FSH düzeyleri artar fakat LH normaldir (9). Semende spermatozoa bulunmaması sık görülen uzun dönem sekeldir (13).

Busulfan ve siklofosfamid ile hazırlama rejimi yapılanlarda azospermi daha az görülür (%50) tek başına siklofosfamid ile olağan değildir (14). Fakat izlem süresi uzadıkça standart doz TBI yapılsa da, 10 yıldan fazla yaşayan ve transplantasyon yapıldığında 25 yaşından daha genç olan erkek hastalarda, kronik GVHH de yoksa spermatogenez olasılığı vardır (11). Tedavi öncesi sperm dondurulup saklanması önerilir (15,16).

Transplantasyon Öncesi Konsültasyon

Hastalara fertilitede oluşacak hasarlar açısından bilgi verilmeli, koruyacak güncel stratejilerin hepsi konuşulmalı ve hastaliksız sağkalımı riske atmadan daha az gonadotoksisite yapan rejimler düşünülmelidir.

Bayanlarda fertilite korunması için yapılacaklar açısından seçenekler kısıtlıdır.

TBI sırasında overlerin korunması başarılı sonuçlara yol açmaktadır (17). Embriyo saklanması kanıtlanmış methodur fakat uygun sperm ve hazırlık için

Tablo 1 ■ HKHT'den Sonra Geç Yan Etkilerin Özeti, Ana Risk Faktörleri, Tarama, Danışma, Önleme Önerileri

Geç Yan Etkiler	Temel Risk Faktörleri	Tarama	Danışma	Önleme
GVHH – Enfeksiyonlar	Hla uyumsuzluğu Donör kaynağı Zayıf immün yapılanma	Klinik değerlendirme Kan sayımı Lenfosit alt tipleri Immunglobulinler Cmv izlem	Aşılama programı Fonksiyonel aspleni düşünün	Antibiyotik profilaksisi Pcp profilaksisi
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu	Bölgesel ışınlama TBI	Tsh, sT3		Fraksiyone tbi
Büyüme Geriliği	Kranial radyoterapi ve TBI	Büyüme hızı izlemi (özellikle pubertal büyüme) Büyüme hormonu (tekrarlayan anormal büyüme ise)	Çocukluk ve ergenlik döneminde düzenli kontroller zorunludur	Ergenlik indüksiyon zamanlaması
Doğurganlık ve Conadal yetmezlik	TBI İleri yaş	Fsh, lh Erkeklerde testosteron Erkeklerde hikt sonrası spermogram Klinik değerlendirme	Doğurma endikasyonu varsa hkht sonrası infertilite olasılığı bildirilir	Spermilerin dondurulması Embriyo veya oosit bankacılığı
Solunum Sistemi	Kronik gvhh TBI	Solunum fonksiyon testleri Endikasyon varsa radyolojik değerlendirme Kalp ritmi	Sigardan kaçınma Aşılama programına uyum	Viral enfeksiyonlardan kaçınmak: öz. İnfluenza, rsv gibi.
Kardiyovasküler	Antrasiklinler, Tbi GVHH (7)	Kardiyak fonksiyon Kan basıncı kontrolü Vücut ağırlığı (VK) Lipidogram Glukoz toleransı Kan basıncı kontrolü	Sağlıklı yaşam tarzı Düzenli egzersiz Tedavi / önleme kardiyovasküler risk faktörlerinin için uygunluk	Kardiyovasküler risk faktörlerinin erken tedavisi

Devam ediyor

Tablo 1 ■ HKHT'den Sonra Geç Yan Etkilerin Özeti, Ana Risk Faktörleri, Tarama, Danışma, Önleme Önerileri (Devamı)

Geç Yan Etkiler	Temel Risk Faktörleri	Tarama	Danışma	Önleme
Renal	Kalsinörin inhibitörleri	Serum kreatinin ve Glomerüler filtrasyon hızı İdrar sedimenti analizi Proteinüri kontrolü Karaciğer fonksiyon testleri		Kalsinörin inhibitörlerinin dozu uygun Seçenek aranması
Karaciğer	Hcv enfeksiyonu Aşırı demir yükü	Tedavi sırasında hcv izleme Ferritin Risk altındaki hastalarda karaciğer biyopsisi Gerekirse MRG	Tedavi uyumunun önemi (HCV enfeksiyonu)	Flebotomi veya demir şelasyonu
Avasküler Nekroz	Tbi Uzun süreli steroid tedavisi			Kortikosteroidler ile uzun süreli tedaviden kaçınma
Osteoporoz	Tbi Uzun süreli steroid tedavisi Kalsinörin inhibitörleri hareketsizlik	Kemik yoğunluğu ölçümü	Düzenli fiziksel aktivite	Seks hormonu yerine geçen, bisfosfonatlar
Katarakt Oluşumu	Tbi Steroidler	Göz incelemesi		Radyoterapi belirtilmişse tbi fraksiyonlaması
Keratokonjunktivit	GVHH Işınlama Enfeksiyon	Oftalmolojik değerlendirme Schirmer testi	KK sicca ile ilgili talimatlar	Suni gözyaşı

Devam ediyor

Tablo 1 ■ HKHT'den Sonra Geç Yan Etkilerin Özeti, Ana Risk Faktörleri, Tarama, Danışma, Önleme Önerileri (Devamı)

Geç Yan Etkiler	Temel Risk Faktörleri	Tarama	Danışma	Önleme
Ağız	GVHH İşinlama	Klinik değerlendirme Diş değerlendirme	Sicca ile ilgili talimat Ağız hijyeni ve önemi Düzenli diş değerlendirme Şeker içeren içeceklerden kaçınma	Florür içeren diş macunu ile fırçalamak dışları Remineralizasyon solüsyonları
Genital	GVHH Periferik kan kök hücreleri	Klinik değerlendirme Servikal sitoloji	Öz baki Belirtilerin erken tanınması konusunda bilgi Genital hijyenin önemi Ve vajinal dilatator kullanımı	İmmünsupresif ajanların topikal uygulama Vajinal dilatator kullanımı Sistemik östrojen ve progesteron değişimi
İkinci malinite	TBI GVHH	Normal / malign hücrelerin kimerizm analizi Kadınlarda mamografi	Memenin kendi kendine muayenesi, cilt, mukozanın Düzenli klinik değerlendirme	
Performans, Yaşam Kalitesi, Cinsellik	GVHH Geç yan etkiler	Genel performansı hakkında sorular, sosyal ve ailevi yaşam, depresyon, yorgunluk, cinsel fonksiyon	Eşi ve ailesi ile birlikte alıcının uzman tarafından danışmanlık alması	Yaşam tarzını gözden geçirme İş hayatına hızla tekrar dönme Farmsötik olan olmayan ve yöntemlerin düşünülmesi

birkaç hafta gerektirir. Son zamanlarda oosit dondurma ile ilgili daha teşvik edici yayınlar mevcuttur. Over dokusunun saklanması ümit vaat etmektedir (18). Erkek hastalarda sperm canlılığı için spermatozoa kriyoprezervasyonu uygun seçenek olup transplantasyon sonrası aşılamaaya olanak verir. Infertilite riski olan tüm erkeklere olabilecek en erken dönemde sperm kriyoprezervasyonu sosyokültürel önem taşımaktadır. Prepubertal dönemde erkeklerde testis dokusu toplanıp kriyoprezerve edilebilir. Germ hücreleri daha sonra tekrar implante edilebilir veya in vitro fertilizasyon için in vitro ortamda olgunlaştırılabilir (12, 19).

Enfeksiyon Dışı Solunum Sistem Komplikasyonları

Havayolu ve parankimi içeren geç başlangıçlı non-infeksiyöz komplikasyonlar siktir ve genellikle transplantasyondan 3 ay- 2 yıl sonra görülür fakat fonksiyonel sonuçlar yıllarca devam edebilir. En sık görülen geç pulmoner komplikasyonlar bronşiolitis obliterans (BO), bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) ve idiyomatik pnömoni sendromudur (20). Hepsi toplam sağkalım ve yaşam kalitesini etkiler. HKHT sonrası restriktif ve obstrüktif akım örnekleri ve gaz transfer anormallikleri siktir. Anormal fonksiyon testi ile birlikte asemptomatik sunum olguların %20'sinde görülebilir.

Bronşiolitis Obliterans

Özellikle küçük hava yollarını etkileyen nonspesifik inflamatuvar hasar ile karakterize ciddi obstrüktif patolojidir. İlerlemiş hastalıkta progresif peribronşiyolar fibroza bağlı restriktif fonksiyonel değişiklikler de olur. İkibinyüzelliiki allojeneik nakil hastasını içeren 9 çalışmada BO insidansı %8,3 rapor edilmiştir (21). Kronik GVHH ile kuvvetli birlikteliği olup diğer risk faktörleri periferik kök hücre kaynağı, alıcının ve/veya vericinin ileri yaşlı olması, busulfan kullanımı, geçirilmiş viral enfeksiyonlar ve düşük serum Ig düzeyleridir.

Klinik başlangıç sessiz olup kuru öksürük, progresif dispne, wheezing görülür. Akciğer yüksek rezolusyonlu tomografisi karakteristik mozaik örneği gösterir. Pulmoner fonksiyon testlerinde FEV1'de pretransplant değerden >%20 düşüş veya öngörülen FEV1'in <%80 olması doktoru uyarmalıdır (Tablo 2). Erken tanı, bronkodilatör ve inhale steroid ile hemen immunsupresif tedavi başlamak etkili olabilir. BO'lu olguların prognozu ve yaşam kalitesi kötü olup progresif respiratuvar yetersizlik ve eşlik eden enfeksiyonlar nedeniyle mortalite oranı yüksektir. Anti TNF inhibitörlerinin kullanımı ve erken başa-rısı konusunda yüz güldürücü sonuçların çalışma sonuçları beklenmektedir.

Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni

Bronşiol, alveol hava yolu ve alveolu içeren restriktif respiratuvar komplikasyonla prezente olan klinikopatolojik sendromdur. Bu yüzden kriptojenik organize pnömoni terimi daha tercih edilir. Posttransplant 1-12. ay görülür,

BO'dan daha erkendir ve insidansı $<2\%$ 'dir. Klinik prezentasyon akut olup kuru öksürük, dispne, ve ateş olur. Bronşiol, alveol hava yolu ve alveolu içeren restriktif tip respiratuvar komplikasyonla prezente olan klinikopatolojik sendromdur. Akciğer grafide periferik yamalı konsolidasyon, buzlu cam görünümü, ve nodüler opasiteler olur. Pulmoner fonksiyon testinde restriktif örnek izlenir (Tablo 2). Enfeksiyon ekarte etmek için BAL önerilir. Kesin tanı histopatoloji ile konulur. BOOP ve GVHH arasında kuvvetli ilişki vardır (22). Kortikosteroid tedavisi ile 78% olguda BOOP düzelir veya stabil kalır, 22% olguda ilerler. HKHT hastaları arasında BOOP histolojik tanısı ile 5 yıllık sağkalım 33% civarındadır (22).

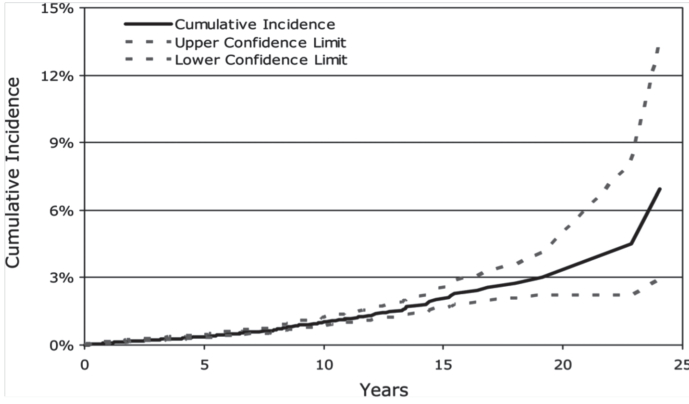
İdiyopatik Pnömoni Sendromu (IPS)

Transplantasyon sonrası genellikle 120 gün içinde ortaya çıkar ve TBI, pret-ransplant hazırlama rejimi, GVHH, ileri yaşla ilişkilidir (23). Fakat HKHT'den yıllar sonra ortaya çıkan geç-başlangıçlı IPS'de bildirilmiştir (21).

Tablo 2 ■ Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Enfeksiyöz Olmayan Gecikmiş Solunum Komplikasyonları Temel Özellikleri

	Bronşiolitis Obliterans (BO)	Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni (BOOP)	İdiyopatik Pnömoni (IPS)
Solunum fonksiyon testleri	Obstrüktif	Restriktif	Restriktif
FEV1/FVC	Azalır	Normal	Normal
TLC	Normal	Azalır	Azalır
DLCO	Azalır	Azalır	Azalır
CT scan	Yüksek çözünürlüklü BT: expirium üzerinde mozaik desen, hava hapsi, bronşektazi, bronş duvarında kalınlaşma, sentrilobüler nodüller	Konsolidasyon, buzlu cam görünümü, nodüller	Multilober infiltratlar varlığı
Bronkoskopi	Transbronşiyal biyopsi (pnömotoraks veya kanama riski) ile daha yüksek komplikasyon oranı	Enfeksiyon olasılığının dışlanması	Enfeksiyon olasılığının dışlanması
Biopsi	Solunum epiteli altında yoğun eozinofilik skar tam lifli obliterasyon veya bir ölçüde luminal daralma ile sonuçlanma	Uçtaki hava yollarını yamalı şekilde tıkayan granülasyon dokusu kaynaklı doku. Alveolar yollara ve keseciklere uzanır. Kronik interstisyel yangı ilişkili	Şiddetli pulmoner fibrozis, diffüz alveoler hasar, interstisyel lenfositik infiltrasyon

FEV1: 1saniyede zorlu ekspiratuvar hacim; FEVC: zorlu vital kapasite; TLC: toplam akciğer kapasitesi; DLCO: karbon monoksit akciğer difüzyon kapasitesi



Şekil 2 ■ Kümülatif insidans – üst güven sınırı – alt güven sınırı.

Kardiyak ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar

HKHT sonrası uzun süre yaşayanlarda kardiyak ve kardiyovasküler (KV) geç etki oluşma riski vardır (24). Fakat bu konuda veri azdır. Ototolog HKHT sonrası %2,4, allojeneik HKHT sonrası %3 olguda kardiyak toksisiteye bağlı geç ölüm bildirilmiştir (25).

Uzun süreli yaşayan Hodgkin lenfomalı 1474 olguda kardiyak ve KV hastalık riski genel popülasyona göre 3-5 kat artmış bulunmuştur.

Mediastinal radyoterapi koroner hastalık riskini, antrasiklin kullanımı da konjestif kalp yetmezliği riskini belirgin arttırmıştır (26).

Prospektif çok merkezli EBMT çalışmasında allojeneik nakil yapılan 119 çocukta transplantasyon öncesi ve daha sonra 5. yıla kadar kardiyak fonksiyonlara yıllık bakıldığında kardiyak bozukluk kümülatif insidansı %26 olup tüm çocuklar asemptomatik bulunmuştur. Tek başına TBI ve TBI ile birlikte pretransplant antrasiklin verilmesi azalmış kardiyak fonksiyonlar için önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Tek merkezli retrospektif bir çalışmada (265 hasta) serebrovasküler olay, koroner arter, periferik arter hastalığı gibi arteryel olayların kümülatif insidansı allojeneik transplantasyon sonrası 25. yılda %22 bulunmuştur (27). Allojeneik transplantasyon sonrası otolog transplantasyona göre daha fazla olup alloreaktif transplantasyonun aterosklerotik süreçte rol aldığı gösterilmiştir. Çok merkezli, allojeneik nakil yapılan 548 hastayı içeren EBMT çalışmasında bilinen kardiyovasküler risk faktörleri transplantasyon sonrası dönemde artmış KV komplikasyon riski ile birlikte bulundu (28). KV risk faktörleri olanların KV hastalık geliştirmesi şaşırtıcı bir durum değildir fakat immunsupresif tedavi almayan allojeneik nakil yapılan hastalarda bile arteryel hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, abdominal obesite, metabolik sendrom riskinin arttığına dair kanıt vardır (29,30,31). Bilinen kardiyovasküler risk faktörleri olanlarda düzenli tarama yapılmalıdır.

Renal Komplikasyonlar

HKHT sonrası kronik böbrek hastalığı renal fonksiyonda progresif kayıp ve son dönem renal yetmezliğe yola açabilir. Transplantasyon sonrası geç renal disfonksiyon boyutu açısından yeterli veri yoktur. Allojeneik HKHT sonrası 6 aydan fazla yaşayan 266 olgunun %23'ünde kronik böbrek hastalığı (glomerüler filtrasyon oranının kalıcı olarak $< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olması olarak tanımlanan) gözlenmiştir (32). Çoğu olgu asemptomatik olup kronik böbrek hastalığı (KBH) doktor tarafından da farkedilmemiştir.

Transplantasyon yapılan ve bir yıldan fazla yaşayan 1190 transplantasyon hastasında 5. yılda KBH kümülatif insidansı %4,4, 10. yılda %5,7 bulundu (33). Transplantasyon anında yaşlı olmak, GVHH profilaksisi ve tedavisi için kalsinörin inhibitörü kullanılması ve multiple miyelom; transplantasyon sonrası KBH için risk faktörleri olarak bulundu. TBI transplant ilişkili nefropatide olası neden olarak sıklıkla düşünülmekle birlikte kronik böbrek hastalığındaki rolü tartışmalıdır (34). Transplantasyon sonrası nefrotik sendrom nadir bir komplikasyon olup kronik GVHH'nin komplikasyonu olarak düşünülmektedir (35).

Enfeksiyon Dışı Karaciğer Komplikasyonları

HKHT sonrası en sık görülen hepatik disfonksiyon nedenleri akut ve kronik GVHH, SOS ve demir yüklenmesidir (36). Kronik GVHH olan olguların %90'ında karaciğer hastalığı olur. Karaciğer GVHH tipik olarak artmış bilirubin veya ALP ile birlikte olan kolestaz ile kendini gösterir. Nadiren akut hepatit gibi gelişip biliyer siroza ilerleyebilir. Tanı için sıklıkla karaciğer biyopsisi gerekir. Fokal nodüler hiperplazi transplantasyondan sonra nadir görülen benign hepatik bozukluktur. Görüntüleme yöntemlerinde düzelme ile birlikte insidans önceden tahmin edildiğinden daha fazla görünmektedir. MR bulguları invaziv işlemlere gerek kalmadan teşhis koydurabilmektedir (37). Transplant sonrası uzun dönem yaşayanlarda multipl transfüzyon ve artmış demir emilimine bağlı olarak demir yüklenmesi izlenmektedir (38). Transplantasyon öncesi artmış ferritin artmış transplant ilişkili mortalite ve GVHH ile birlikte ve demir yüklenmesi enfeksiyon, SOS, hepatik disfonksiyon riskini artırır (39). Demir yüklenmesi serum ferritin düzeyini ölçerek veya gerekirse karaciğer biyopsisi yaparak değerlendirilebilir. Persistan hepatik disfonksiyon ile demir yüklenmesi arasında kesin ilişki olmakla birlikte transplant alıcılarında demir uzaklaştırma tedavisi yapılmasının klinik sonuçları kontrollü olarak değerlendirilmemiştir.

Kemik ve Eklemlerin Geç Komplikasyonları

Avasküler Kemik Nekrozu (AVN)

Büyük serilerde AVN insidansı %4-10 arasında değişmektedir. Transplantasyondan AVN' a kadar geçen süre 18 aydır (40,41). Ağrı genellikle ilk bulgu olup direkt radyografi ile erken teşhis nadiren koyulurken MR görüntüleme

tercih edilmelidir. Yüzde seksen olguda kalça eklemi etkilenir ve %60 olguda çift taraflıdır. Diğer lokalizasyonlar diz, el bileği ve ayak bileğidir. AVN teşhisi sonrası total kalça replasmanı olasılığı 5 yılda %80' dir. AVN için en kuvvetli risk faktörü steroid kullanımı (total doz ve süre) olup ikinci sırada TBI gelmektedir.

Osteoporoz

HKHT, TBI, kemoterapi ve hipogonadizm toksik etkileri ile birlikte kemik kaybı ve osteoporozu indükler (42). Transplantasyon sonrası steroid kullanım gün sayısı ve kümülatif doz, siklosporin ve takrolimus kullanılan gün sayısı ile kemik dansite kaybı arasında belirgin ilişki gösterilmiştir (43,44). WHO kriterleri kullanıldığında transplantasyondan 12-18 ay sonra yaklaşık %50 olguda düşük kemik dansitesi, 1/3'ünde osteopeni, %10' unda kabaca osteoporoz görüldü.

Oküler Komplikasyonlar

HKHT sonrası en sık görülen geç oküler komplikasyonlar katarakt oluşumu ve sicca sendromudur. Katarakt oluşumu yakın olarak TBI ilişkilidir gelişme olasılığı total radyasyon -dozu, -doz fraksiyon sayısı, ve -oranı ile ilişkilidir. On yılda katarakt kümülatif insidansı TBI yapılmadan %4-10, fraksiyone TBI ile %30-50, tek doz TBI ile %60-100 bulunmuştur. Bu-CY'a göre CY/TBI ile hazırlık yapılanlarda katarakt insidansı belirgin olarak daha yüksektir. TBI sırasında lensin korunması katarakt oluşum ciddiyetini ve insidansını azaltsa da bu durumun göz veya santral sinir sisteminde relaps riskini arttırabileceği unutulmamalıdır. Kataraktın tedavisi lensin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Keratokonjunktivit sicca sendromu kserostomi, genital tutulum ve cilt kuruluğunu içeren sicca sendromunun bir parçasıdır. Tüm bulgular GVHH ile ilişkilidir. EBMT geriye dönük çalışmasında uzun dönem yaşayanlarda 15. yılda sicca sendromu gelişme olasılığı %21 bulunmuştur (46). Diğer oküler bulgular ağrılı göz, fotofobi, ve korneal ülserasyondur. En az bir diğer organda kronik GVHH olan olgularda anormal Schirmer testi (<5mm) tanı için yeterlidir. Medical tedavi lubrikan ve antiinflamatuvar ajanlardan oluşur. Koruyucusuz suni göz yaşı tedavinin temelidir, siklosporinli göz damlalaları tedavi ve koruyucu amaçlı önerilmektedir. Göz yaşı oluşumu ciddi bir şekilde azsa lakrimal kanal geçici veya kalıcı tıkaçlar takarak korneal nemlendirme sağlanabilir.

Oral Komplikasyonlar

Geç oral komplikasyonlar kronik GVHH ve TBI hazırlama rejimi ile kuvvetli birliktelik gösterir. Mukozal atrofi, eritem, likenoid hiperkeratinoid lezyonlar ve tükrük bezi disfonksiyonu, tat bozuklukları, dental komplikasyonlar ile karakterizedir. Geç sklerotik değişiklikler ağız açılımında azalma ile birlikte dir. En sık semptomlar ağrı, sensitivite ve ağız kuruluğudur. Ağrılı ülserler normal beslenmeyi engeller. Ağız ve diş sağlığını korumak ve sürdürmek

önemlidir. Günde 2 kez yumuşak fırça ile diş fırçalaması yapılması, florürlü diş macunu kullanılması, remineralizasyon yapan solüsyon kullanılması ve şeker içeren yiyeceklerde kaçınılması gerekir. Oral GVHH tedavisinde budesonidli ağız yıkama solüsyonları uygulanabilir (47).

Genital Bölge Komplikasyonları

Genellikle pek farkedilmeyen geç komplikasyonlar olup kronik GVHH ve gonadal yetersizlik ile yakından ilişkilidir. Bayanlarda vulva ve vajina irritasyonu, kuruluk, hassasiyet ve disparanü görülür. Muayenede mukozit, liken planus benzeri lezyonlar, ilerlemiş durumda vulva ve vajina dokusunda skleroz görülür. Transplant sonrası 2 yıllık dönemde genital bölge GVHH oranı %50 olup PKH alanlarda daha sık gözlenmiştir (48). Erken döneminde topikal immunsupresif ajan ve gerekirse sistemik hormon replasman tedavisi uygulanmalıdır. Erkeklerde glans penis tutulumu lokal rahatsızlık hissi, idrar akımında bozukluk ve seksüel disfonksiyon ile birlikte dir.

Santral ve Seriferik Sinir Sistemi Komplikasyonları

HKHT sonrası nörolojik komplikasyonlar sıklıkla infeksiyon, ilaç ve metabolik ensefalopati nedeniyle olup allo HKHT sonrası daha sıktır.

Uzun süreli yaşayanlarda geç SSS infeksiyonları, kalsinörin ilişkili nörotoksitate, inme, kanama, lökoensefalopati gibi serebrovasküler komplikasyonlardan oluşur. Son zamanlarda otolog ve allojeneik transplantasyon sonrası gelişen JC papillomavirus kaynaklı progresif multifokal lökoensefalopati bildirilmiştir (49). Santral sinir sistemi ışınlanması ve intratekal kemoterapi SSS progresif hasarına, mental kötüleşmeye yol açabilir, kalıcı nörolojik semptomlar ve kognitif sekeller olabilir. HKHT sırasında 6 yaşından küçük olanlarda geç nörokognitif sekel riski artmıştır. TBI hazırlama rejimi alan ve uzun süre yaşayan allojeneik transplant alıcılarında malin glioma ve nöroektodermal tümörlerden oluşan sekonder solid tümör riski artmıştır (50). Periferik nöropati HKHT seyrinde geç dönemde ortaya çıkar ve daha çok kalsinörin inhibitörleri ve diğer ilaçların toksik etkilerine bağlıdır.

İkincil Malinite

Allojeneik HKHT sonrası 4 tip malin komplikasyon gelişebilmektedir: primer hastalığın geç nüksü, sekonder lösemi, lenfoma, posttransplant lenfoproliferatif bozukluk ve sekonder solid tümörler.

Sekonder Lösemi

Genellikle OPKHT ve YDKT den sonra izlenir. Allo HHN sonrası görülenlerde donör kaynaklı olduğu VNTR veya STR ile kanıtlanmalıdır. Bu ölçütler kullanılarak nadir de olsa donör hücre kaynaklı lösemi veya maliniteler izlenebilir (%1) (51).

Lenfomalar ve Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLH)

Allojeneik HKHT yapılan 26.901 hastada PTLH örnekleri yakın zamanda değerlendirildiğinde 127 alıcıda geliştiği, bunların 105'inin (%83) ilk 1 yıl içinde olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizlerde PTLH riski, T hücre depresyonu, ATG kullanımı, akraba dışı veya HLA uygunsuz nakiller ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur. Akut ve kronik GVHD ile de önemli ilişki kanıtlanmıştır. Major risk faktörleri olmayan 21.686 hastada PTLH kümülatif insidansı düşük bulunurken (%0,2), bir risk faktörü olanda %1, 1- 2 risk faktöründe %3,6, ve ≥ 3 risk faktörü olanda %8,1 bulunmuştur (52).

Günümüzde EBV aktivasyonunun monitorizasyonu ve preemtif veya profilaktik rituksimab ile erken müdahale bu olumsuz özellikleri dramatik olarak değiştirmiştir. Risk faktörleri aynı şekilde kalırken, EBV reaktivasyonunun gerçek insidansı ve açık PTLD' ye ilerleme insidansı bilinmemektedir (53).

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 2 kat fazla yeni solid tümör geliştiği gösterilmiş olup, transplantasyon sonrası 15 yıldan daha fazla süre izlenenlerde riskin 3 katına çıktığı belirlenmiştir.

Hazırlama rejiminde radyoterapi verilmesi sonrası squamöz hücreli olmayan karsinom geliştirme riski olay sırasındaki yaş ile ilişkili bulundu. Otuz yaşın altında olanlarda risk, radyoterapi yapılmayanlara göre 9 kat fazla idi. Kronik GVHD ve erkek cinsiyet yassı hücreli karsinom için ana belirleyicilerdir (54).

Fred Hutchinson kanser araştırma merkezi veya EBMT'ye olgu bildiren 82 merkezden birinde allojeneik transplantasyon yapılan ve 5 yıl yaşayan 3337 kadın hastadan 52 tanesinde ortalama 12,5 yılda meme kanseri gelişmiştir (standardize edilmiş insidans = 2,2) (55). Yirmibeş yıllık kümülatif insidans %11 olup TBI alanlarda almayanlara göre daha fazladır (%17'e karşın %3). Multivariete analizlerde transplantasyondan sonra uzun zaman geçmesi.

Yaşam Kalitesi, Seksüalite ve Sosyal Bütünleşme

HKHT sonrası yaşam kalitesi üzerine bir çok çalışma mevcut olup sonuçlar oldukça heterojendir (56, 57). Bir çok çalışmada fiziksel, emosyonel ve psikolojik iyilik halinin test edildiği EORTC QLQ-C30 veya FACT-BMT anketleri kullanılmıştır (58).

Bazı çalışmalar zamanla yaşam kalitesinin düzeldiğini desteklese de diğerleri bu görüşte değildir. Yaşam kalitesi subjektif bir kavram olup hasta görüşünü yansıtmaktadır. Kronik GVHD hastanın görüşü ile korele olmayabilir. Bazı ülkelerdeki sigortalama sistemi nedeniyle hastalar haklarını kaybetmemek için kendilerini olduğundan daha kötü gösterebilir. Allojenik veya otolog transplantasyon sonrası kronik yorgunluk sık bulgudur.

Etyoloji tam belli olmayıp sıklıkla multifaktöryeldir. HKHT sonrası bazı çalışmalar seksüaliteyi değerlendirmiş olup daha fazla kadınlarda olmak üzere

genel olarak libido azalmış bulunmuştur (59). Seksüel disfonksiyon hormonal anormallik, genital problemler ve psikolojik stres sonucudur. Disparaneu sorunu dikkate alınmalı ve mukozal lezyonları azaltmak için vajinal lubrikasyon önerilmelidir. Kuruluk radyasyon ve kemoterapi geç etkilerine ve hormonal yetersizliğe bağlı olabilir.

Uzun dönemde yaşayanların yaklaşık %90'ının iyi-mükemmel performans statüsüne sahip olduğu bildirilmiştir. Sosyal entegrasyon aile, arkadaşlar ve iş-okul çevresine bağlıdır. Hastalar ile kardeşlerin karşılaştırılmasında hastaların evlenme, iş bulma, hayat sigortası elde etmede daha fazla sıkıntı ile karşılaştıklarını göstermektedir. HKHT yaşayanlarının %60-90'ı iş hayatına dönebilmektedir fakat bunların çoğu fiziksel güç gerektiren işlerden ziyade ofis ve entellektüel kapasite gerektiren işlerdir. İşine dönebilen hastalar daha iyi seyretmektedir bu yüzden işe dönme teşvik etmek önemlidir.

Teşekkür

Çeviri katkıları için Doç. Dr. Tülay Özçelik'e, ve metni kullanılmasına izin verdiği için EBMT-LEWP grubu üyelerine teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N. Engl. J. Med. 354, 1813-26 (2006).
2. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, McClave PB, Nademane A, O'Donnell M, Ramsay NK, Robison LL, Snyder D, Stein A, Forman SJ, Weisdorf DJ. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood 110, 3784-92 (2007).
3. Tichelli A, Rovo A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2008, 125-33 (2008).
4. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, Davies SM, Ferrara JL, Socié G. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). Bone Marrow Transplant. 37, 249-61 (2006).
5. Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, Korthof E, Weis J, Levy V, Tichelli A. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 101, 3373-85 (2003).
6. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, Appelbaum FR. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. Blood 113, 306-8 (2009).
7. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, Richard O, Devergie A, Galambrun C, Bordigoni P, Vilmer E, Plouvier E, Perel Y, Michel G, Stephan JL. Late thyroid toxicity in 153 long-

- term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 35, 991-5 (2005).
8. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Smias Ch, Anagnostopoulos A, Papachristou A, Antoniadou A. Thyroid dysfunction in adult long-term survivors after hemapoeitic stem-cell transplantation (HSCT). *Horm. Metab. Res.* 37, 494-9 (2005).
 9. Mertens AC, Ramsay NK, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 22, 345-50 (1998).
 10. Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, Shimizu T, Hattori K, Ichikawa M, Yabe H, Kubota C, Yabe M, Kato S. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch. Dis. Child.* 80, 452-4 (1999).
 11. Rovo A, Tichelli A, Passweg JR, Heim D, Meyer-Monard S, Holzgreve W, Gratwohl A, De Geyter C. Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood* 108, 1100-5 (2006).
 12. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 6, 209-18 (2005).
 13. Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 22, 277-9 (1998).
 14. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, Bacigalupo A. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant.* 30, 447-51 (2002).
 15. Carter A, Robison LL, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker KS, Gurney JG, McGlave PB, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant.* 37, 1023-9 (2006).
 16. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, Van Lint MT, Powles R, Jackson G, Hinterberger-Fischer M, Kolb HJ, Apperley JF. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 358, 271-6 (2001). Retrospective study of the EBMT on the incidence and outcome of pregnancy after HSCT.
 17. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Hosoi Y, Oshima K, Ohtomo K, Ban N, Yamakawa S, Nakagawa S, Chiba S. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplant.* 37, 583-7 (2006).
 18. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil. Steril.* 90, S241-S246 (2008).
 19. Keros V, Hultenby K, Borgstrom B, Fridstrom M, Jahnukainen K, Hovatta O. Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in prepubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Hum. Reprod.* 22, 1384-95 (2007).
 20. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13, 749-59 (2007).
 21. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur. Respir. J.* 29, 1007-19 (2007).
 22. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis

- obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 102, 3822-8 (2003).
23. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, Maloney DG, Deeg HJ, Martin PJ, Storb RF, Madtes DK. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 102, 2777-85 (2003).
 24. Tichelli A, Bhatia S, Socie G. Cardiac and cardiovascular consequences after hematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 142, 11-26 (2008).
 25. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, Carter A, Liu Y, Grant M, Baker KS, Fung H, Gurney JG, McGlave PB, Nademanee A, Ramsay NK, Stein A, Weisdorf DJ, Forman SJ. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 105, 4215-22 (2005).
 26. Aleman BM, van den Belt-Dusebout A, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokman WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 109, 1878-86 (2007).
 27. Tichelli A, Bucher C, Rovo A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, Halter J, Meyer-Monard S, Heim D, Tsakiris DA, Biedermann B, Passweg JR, Gratwohl A. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 110, 3463-71 (2007).
 28. Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, Rovó A, Harousseau JL, Masszi T, Zander A, Békássy A, Crawley C, Arat M, Sica S, Lutz P, Socié G. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 93, 1203-10 (2008).
 29. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns LJ, Sklar C, Forman S, Weisdorf D, Gurney JG, Bhatia S. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 109, 1765-72 (2007).
 30. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 356, 993-7 (2000).
 31. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, Baldini M, Delle Volpe A, Lambertenghi Delilieri G. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 41, 797-804 (2008).
 32. Kersting S, Hene RJ, Koomans HA, Verdonck LF. Chronic Kidney Disease after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13, 1169-75 (2007).
 33. Choi M, Sun CL, Kurian S, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 113, 1580-7 (2008).
 34. Delgado J, Cooper N, Thomson K, Duarte R, Jarmulowicz M, Cassoni A, Kottaridis P, Peggs K, Mackinnon S. The importance of age, fludarabine, and total body irradiation in the incidence and severity of chronic renal failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 12, 75-83 (2006).

35. Colombo AA, Rusconi C, Esposito C, Bernasconi P, Caldera D, Lazzarino M, Alessandrino EP. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 81, 1087-92 (2006).
36. Ho GT, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 157-62 (2004).
37. Sudour H, Mainard L, Baumann C, Clement L, Salmon A, Bordigoni P. Focal nodular hyperplasia of the liver following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 43, 127-32 (2009).
38. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 41, 997-1003 (2008).
39. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 109, 4586-8 (2007).
40. Fink JC, Leisenring WM, Sullivan KM, Sherrard DJ, Weiss NS. Avascular necrosis following bone marrow transplantation: a case-control study. *Bone* 22, 67-71 (1998).
41. Schulte CM, Beelen DW. Avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: diagnosis and gender matter. *Transplantation* 78, 1055-63 (2004).
42. Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation: clinical aspects. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 6, 175-81 (2000).
43. Socie G, Mary JY, Esperou H, Robert DV, Aractingi S, Ribaud P, Devergie A, Toubert ME, Boudou P, Cathelinou B, Gluckman E, Vexiau P. Health and functional status of adult recipients 1 year after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J Haematol.* 113, 194-201 (2001).
44. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G, Sherrard DJ. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 7, 257-264 (2001).
45. Belkacemi Y, Labopin M, Vernant JP, Prentice HG, Tichelli A, Schattenberg A, Boogaerts MA, Ernst P, Della Volpe A, Goldstone AH, Jouet JP, Verdonck LF, Locasciulli A, Rio B, Ozsahin M, Gorin NC. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 659-68 (1998).
46. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, Roth J, Prünte A, Nissen C, Speck B. Cataract Formation after Bone Marrow Transplantation. *Ann. Intern. Med.* 119, 1175-80 (1993).
47. Sari I, Altuntas F, Kocyigit I, Sisman Y, Eser B, Unal A, Fen T, Ferahbas A, Ozturk A, Unal A, Cetin M. The effect of budesonide mouthwash on oral chronic graft versus host disease. *Am. J. Hematol.* 82, 349-56 (2007).
48. Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, Panek-Hudson Y, Szer J, Ayton R. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transplant.* 38, 567-72 (2006).
49. Steurer M, Clausen J, Gotwald T, Günsilius E, Stockhammer G, Gastl G, Nachbaur D. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic stem cell transplantation and posttransplantation rituximab. *Transplantation* 76, 435-6 (2003).
50. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 336, 897-904 (1997).

51. Flynn CM, Kaufman DS. Donor cell leukemia: insight into cancer stem cells and the stem cell niche. *Blood* 109, 2688-92 (2007).
52. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socié G, Banks PM, Sobocinski KA, Horowitz MM, Jaffe ES, Kingma DW, Travis LB, Flowers ME, Martin PJ, Deeg HJ, Curtis RE. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 113, 4992-5001 (2009).
53. Ades L, Guardiola P, Socie G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: new insight and current problems. *Blood Rev.* 16, 135-146 (2002).
54. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, Travis LB, Travis D, Flowers ME, Friedman DL, Horowitz MM, Wingard JR, Deeg HJ. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 113, 1175-83 (2009).
55. Friedman DL, Roivo A, Leisenring W, Locasciulli A, Flowers ME, Tichelli A, Sanders JE, Deeg HJ, Socie G; FHCRC; EBMT-Late Effect Working Party. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood* 111, 939-944 (2008).
56. Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, Cella DF, Beaumont JL, Brady MJ, Horowitz MM, Sobocinski KA, Rizzo JD, Wingard JR. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 23, 599-608 (2005).
57. Bieri S, Roosnek E, Helg C, Verhopen F, Robert D, Chapuis B, Passweg J, Miralbell R, Chalandon Y. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 42, 819-827 (2008).
58. Holzner B, Kemmler G, Cella D, De Paoli C, Meraner V, Kopp M, Greil R, Fleischhacker WW, Sperner-Unterweger B. Normative data for functional assessment of cancer therapy--general scale and its use for the interpretation of quality of life scores in cancer survivors. *Acta Oncol.* 43, 153-160 (2004).
59. Yi JC, Syrjala KL. Sexuality after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer J.* 15, 57-64 (2009).