



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMA  
OLGULARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa ÇİFTÇİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Elif GÜLER**

**Kasım-2009**



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMA  
OLGULARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa ÇİFTÇİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Elif GÜLER**

**Kasım-2009**

## **TEZ ONAY SAYFASI**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMA OLGULARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa ÇİFTÇİ  
25. 11. 2009**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof. Dr. Ayşe BALAT  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Metin KILINÇ  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Doç. Dr. Elif GÜLER  
Tez Danışmanı

### **TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Metin KILINÇ
2. Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ
3. Doç. Dr. Elif GÜLER
4. Doç. Dr. Akgün ÖLMEZ
5. Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU

## **TEZ ONAY SAYFASI**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMA OLGULARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa ÇİFTÇİ  
25. 11. 2009**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof. Dr. Ayşe BALAT  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Metin KILINÇ  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Doç. Dr. Elif GÜLER  
Tez Danışmanı

### **TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Metin KILINÇ
2. Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ
3. Doç. Dr. Elif GÜLER
4. Doç. Dr. Akgün ÖLMEZ
5. Prof. Dr. Mehmet TARAĞCIOĞLU

## I. ÖNSÖZ

Tüm ihtisas döneminde bilgi, beceri ve deneyimlerini paylaştığım hocalarımızdan Gaziantep Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. M.Yavuz COŞKUN'a, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Ayşe BALAT'a, ayrıca tez döneminde desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam Doç. Dr. Elif GÜLER'e ve diğer kıymetli hocalarıma, birlikte çalıştığımız fedakâr ve cefakâr asistan arkadaşlara ve personel arkadaşlara, Her zaman her konuda desteklerini hissettiren aileme, sevgili eşime ve biricik kızıma, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa ÇİFTÇİ

Gaziantep, 2009

## II. İÇİNDEKİLER

|                                                     |      |
|-----------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ                                               | I    |
| İÇİNDEKİLER                                         | II   |
| ÖZET                                                | IV   |
| ABSTRACT                                            | V    |
| KISALTMALAR                                         | VI   |
| TABLO LİSTESİ                                       | VII  |
| ŞEKİL LİSTESİ                                       | VIII |
| <br>                                                |      |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                                    | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER                                   | 2    |
| 2.1. Hodgkin Lenfoma Tanımı ve Tarihçesi            | 2    |
| 2.2. Hodgkin Lenfoma Epidemiyolojisi                | 2    |
| 2.3. Hodgkin Lenfoma Etiyolojisi                    | 3    |
| 2.3.1. Enfeksiyöz Faktörler                         | 3    |
| 2.3.2. İmmünite                                     | 4    |
| 2.3.3. Genetik Yatkınlık                            | 6    |
| 2.4. Hodgkin Lenfomanın Patofizyolojisi             | 6    |
| 2.4.1. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma | 8    |
| 2.4.2. Klasik Hodgkin Lenfoma                       | 8    |
| 2.5. Hodgkin Lenfomanın Kliniği                     | 9    |
| 2.6. Laboratuvar Bulguları                          | 12   |
| 2.7. Hodgkin Lenfoma Ayırıcı Tanısı                 | 15   |
| 2.8. Hodgkin Lenfoma Tanısı                         | 15   |
| 2.9. Hodgkin Lenfoma Evrelemesi                     | 18   |
| 2.10. Hodgkin Lenfoma Tedavisi                      | 19   |
| 2.10.1. Moleküler Tedavi Hedefleri                  | 22   |
| 2.11. Tekrarlayan Hastalık                          | 22   |

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| 2.12. Tedavi Sonrası Erken Dönem Komplikasyonları | 23 |
| 2.13. Tedavi Sonrası Geç Dönem Komplikasyonları   | 24 |
| 2.14. Hodgkin Lenfomada Prognostik Faktörler      | 27 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER                             | 29 |
| 4. BULGULAR                                       | 31 |
| 5. TARTIŞMA                                       | 43 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER                           | 50 |
| 7. KAYNAKLAR                                      | 52 |
| 8. EK 1                                           | 64 |

### III.ÖZET

## ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMA OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa ÇİFTÇİ

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Güler

Kasım 2009, 72 sayfa

Bu çalışmada çocukluk çağı Hodgkin Lenfoma (HL) tanısı ile tedavi uygulanan hastaların, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, uygulanan tedavinin başarısı ve sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin araştırılması amaçlandı. Çalışma; Ocak 2001-Mart 2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Kliniği'nde HL tanısı ile tedavi uygulanan 44 hastanın dosya kayıtları retrospektif incelenerek yapıldı. Hastaların yaşları 2.9-15.6 yıl arasında değişmekte olup medyan tanı yaşı 8.54 yıl, erkek/kız oranı 3.4 olarak bulundu. Histopatolojik olarak mikst selüler tip 19 (%43.2) hastada, nodüler sklerozan tip 13 (%29.5) hastada saptandı. Hastaların %88.6'sında servikal bölge lenf nodu tutulumu vardı. On yedi (%38.6) hastada erken evre hastalık, 27 (%61.4) hastada ileri evre hastalık tespit edildi ( $p=0.17$ ). Hastalara evrelerine göre 3-6 kür ABVD kemoterapisi ve/veya tutulmuş alana düşük doz RT uygulandı. Takip süresi 3-100 ay arasında değişmekteydi ve medyan takip süresi 42.5 aydı. Altı yıllık genel yaşam hızı %100, altı yıllık hastalıksız yaşam hızı ise %80.3 olarak bulundu. Hastalığın epidemiyolojik özellikleri (erken yaş, erkek cinsiyet, ileri evre hastalık) gelişmekte olan ülkelerdeki HL tipine benzemektedir. ABVD ve/veya düşük doz tutulmuş alan RT ile oldukça yüksek yaşam hızları elde edilmiştir. Sonuç olarak serimizdeki hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, uygulanan tedavinin başarısı gelecekteki HL hastalarının tedavi planlanmasında ve yan etkilerin azaltılmasında yol gösterici olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Hodgkin lenfoma, Çocukluk çağı, Tedavi, Prognoz.

#### IV.ABSTRACT

### RETROSPECTIVE EVALUATION OF CHILDHOOD HODGKIN LYMPHOMA CASES

Dr. Mustafa ÇİFTÇİ

Residency Thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Elif GÜLER

November 2009, 72 Pages

In our study we aimed to investigate retrospectively epidemiologic and clinical properties, treatment success and prognostic factors that affect survival of children who had been diagnosed and treated for Hodgkin's disease. Hospital records of 44 patients who had been treated with diagnosis of HL during January 2001-March 2009 at Gaziantep University Medical Faculty Department of Pediatric Oncology were retrospectively investigated. Median age of patients at diagnosis were 8.54 years and their ages were between 2.9-15.6 years. Male/female ratio was 3.4:1. Of the 44 patients, 19 (43.2%) patients were diagnosed as mixed cellular type, 13 (29.5%) patients were diagnosed as nodular sclerosing type of HL. Cervical lymphoid tissue was involved in 88.6% of the patients. Early stage disease was found in 17 patients (38.6%) and late stage disease was found in 27 patients (61.4%) at diagnosis ( $p=0.17$ ). Patients had ABVD chemotherapy protocol and/or low dose involved-field radiotherapy according to stages. Follow-up time was between 3-100 months and median follow-up time was 42.5 months. Six years general survival rate was 100% and six years event free survival rate was 80.3%. Epidemiologic characters (early age, male, late stage disease) of the patients were resembling HL types in developing countries. We had very high survival rate with ABVD and/or low dose involved-field radiotherapy. In conclusion, defining epidemiologic and clinical features of the patients in our series and the success of treatment will provide future treatment plans of HL patients and lead to decrease the adverse effects of the treatment in the future.

**Key words:** Hodgkin lymphoma, Childhood, Treatment, Prognose.

## V. KISALTMALAR

|                |                                                |
|----------------|------------------------------------------------|
| <b>HL</b>      | : Hodgkin lenfoma                              |
| <b>EBV</b>     | : Epstein Barr virüs                           |
| <b>WHO</b>     | : Dünya Sağlık Örgütü                          |
| <b>RT</b>      | : Radyoterapi                                  |
| <b>KT</b>      | : Kemoterapi                                   |
| <b>RSH</b>     | : Reed Sternberg hücresi                       |
| <b>LMP1</b>    | : Latent membran proteini 1                    |
| <b>LMP1-2A</b> | : Latent membran proteini 2A                   |
| <b>EBNA-1</b>  | : Epstein Barr nükleer antijeni -1             |
| <b>HIV</b>     | : Human immün deficiency virüs                 |
| <b>NFkB</b>    | : Nükleer faktör kappa B                       |
| <b>IL</b>      | : İnterlökin                                   |
| <b>TNF</b>     | : Tümör nekrozis faktör                        |
| <b>LT</b>      | : Lenfotoksin                                  |
| <b>TGF-β</b>   | : Transforming growth faktör-beta              |
| <b>HLA</b>     | : Human lökosit antijeni                       |
| <b>L&amp;H</b> | : Lenfohistiyositik hücreler                   |
| <b>ESH</b>     | : Eritrosit sedimentasyon hızı                 |
| <b>NK</b>      | : Natural killer hücre                         |
| <b>BT</b>      | : Bilgisayarlı tomografi                       |
| <b>MRG</b>     | : Manyetik rezonans görüntüleme                |
| <b>PET</b>     | : Pozitron emisyon tomografi                   |
| <b>FDG-PET</b> | : Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi |
| <b>cGy</b>     | : Santigray                                    |
| <b>EKG</b>     | : Elektrokardiyografi                          |
| <b>EKO</b>     | : Ekokardiyografi                              |
| <b>LDH</b>     | : Laktat dehidrogenaz                          |

## VI. TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** Hodgkin lenfomada klinik ve histopatolojik bulguların sitokinlerle ilişkisi

**Tablo 2.** Hodgkin lenfoma WHO sınıflandırması

**Tablo 3.** Hodgkin lenfomalı hastalarda neoplastik hücrelerin immünofenotipik özellikleri

**Tablo 4.** Hodgkin lenfomalı hastalarda tanı anında tutulan lenf nodu bölgelerinin dağılımı

**Tablo 5.** Hodgkin lenfomalı hastalarda immünolojik değişiklikler

**Tablo 6.** Hodgkin lenfomalı hastalarda klinik evrelerin saptanmasında yapılması gereken incelemeler

**Tablo 7.** Hodgkin lenfoma Ann Arbor evrelemesinin Costwolds modifikasyonu

**Tablo 8.** Hodgkin lenfoma hastalarında radyoterapi verilen lenf nodu alanları

**Tablo 9.** Hodgkin lenfomada kullanılmakta olan bazı kemoterapi protokolleri

**Tablo 10.** Hodgkin lenfomalı hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri

**Tablo 11.** Hodgkin lenfomalı hastaların tanı anında laboratuvar bulgularının özellikleri

**Tablo 12.** Hodgkin lenfomalı hastalarda RT uygulanan lenf nodu bölgeleri

**Tablo 13.** Relaps yapan Hodgkin lenfomalı hastaların klinik özellikleri

**Tablo 14.** Hodgkin lenfomalı hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerine göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları

**Tablo 15.** Hodgkin lenfomalı hastaların tanı anındaki laboratuvar parametrelerine göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Hodgkin lenfomalı hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

**Şekil 2.** Hodgkin lenfomalı hastaların histopatolojik alt gruplara göre dağılımı

**Şekil 3.** Hodgkin lenfomalı hastaların evrelere göre dağılımı

**Şekil 4.** Hodgkin lenfomalı 44 hastanın altı yıllık genel yaşam ve hastalıksız yaşam hızları

**Şekil 5.** Hodgkin lenfomalı hastaların histopatolojik tiplere göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları

**Şekil 6.** Hodgkin lenfomalı hastaların klinik evrelere göre hastalıksız yaşam hızları

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar gelişmekte olan ÷lkelerde çocukluk çağı kanserlerinin %25'ini, Hodgkin lenfoma (HL) ise bunların %40'ını oluşturmaktadır (1). Genel populasasyonda 1-10/100.000 oranında gör÷l÷r (2). ÷lkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu tümör kayıtlarına göre lenfomalar çocukluk çağı kanserlerinin %16.7'sini, HL ise %9.9'unu teşkil etmektedir (3).

Etiyopatogenezinin açıklanmasında önemli gelişmeler olmasına karşın belirsizlikler sürmektedir. Epstein-Barr vir÷sü (EBV) enfeksiyonunun yanı sıra genetik ve otoimmün faktörler de sorumlu tutulmaktadır (4).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ÷lkelerde hastalığın epidemiyolojik ve klinik özellikleri farklılık göstermektedir. Gelişmiş ÷lkelerde gelişmekte olan ÷lkelere nazaran erken yaş, erkek cinsiyet ve ileri evre hastalık oranları yüksektir (1).

Çocukluk çağı HL tedavisi son üç dekatta değişiklik göstermiştir. Hastalığın tedavisinde radyoterapinin (RT) geç yan etkileri nedeniyle doz ve alanı kısıtlanırken klasik tedavi olarak kemoterapi (KT) ve düşük doz tutulmuş alana RT benimsenmiştir. Kemoterapi ve RT kullanımı ile hastalığın tedavi edilebilirlik oranı %70-100 olarak bildirilmektedir. Ancak son yıllarda yan etkileri daha da azaltmak amacıyla hastalığın evresi ve risk faktörleri değerlendirilerek riske göre tedavi protokolleri denenmeye başlanmıştır (1,5,6).

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak÷ltesi Pediatrik Onkoloji Bölümü'nde takip edilen HL hastalarının geriye dön÷k incelenmesi, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, uygulanan tedavinin başarısı ve sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Hodgkin Lenfoma Tanımı ve Tarihçesi**

Hodgkin lenfoma ile ilgili ilk yazı 1831'de Thomas Hodgkin tarafından yayınlanmıştır (2). Daha sonra Carl Sternberg (1898) ve Dorothy Reed (1902) HL için patognomonik olan ve günümüzde Reed-Sternberg hücreleri (RSH) olarak bilinen çok nükleuslu dev hücreleri tanımlamışlardır. Fox 1926 yılında yedi HL'li hastanın histopatolojik örneklerini yeniden inceleyerek hastalığın tanısı için yeni ölçütler belirlemiştir (1,7-9). Hodgkin lenfoma malignite olarak tanımlanmış olsa da, potansiyel bir enfeksiyöz veya otoimmün etiyoloji üzerinde durulmuştur (10). Reed Sternberg hücrelerinin malign olduğunun gösterilmesinden sonra HL'nin gerçek bir malignite olduğu yeniden vurgulanmıştır (11,12).

### **2.2. Hodgkin Lenfoma Epidemiyolojisi**

Hodgkin lenfoma çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturur. İnsidansı 1-10/100.000'dir (2). Hodgkin lenfomalı hastalar coğrafi ve etnik olarak değişen bimodal yaş dağılımına sahiptir. Endüstrileşmiş ülkelerde ilk tepe noktasını 15-35 yaşlar arasında, ikinci tepe noktası 50'li yaşlarda yapar (13).

Gelişmekte olan ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda;

- 1- 14 yaş altında görülen mikst selüler tipin egemen olduğu çocukluk,
- 2- 15-34 yaş arasında görülen nodüler sklerozan tipin egemen olduğu erişkin,
- 3- 55-74 yaş arası görülen ileri yaş erişkin formu olmak üzere üç ayrı form bildirilmektedir (14).

Hodgkin lenfomanın çocukluk çağı formu ailedeki kişi sayısı arttıkça ve sosyoekonomik durum azaldıkça artmaya eğilimlidir. Erişkindeki formu ise tam tersine endüstrileşmiş ülkelerde yüksek sosyoekonomik durum ile bağlantılıdır (15).

Hodgkin lenfomanın çocukluk çağı formu erkeklerde kızlardan 3 kat fazla görülürken, adölesan dönemden itibaren kadın erkek oranı kabaca eşittir. Beş yaş

altında nadir görülür (13). İkizlerde ve birinci derece akrabalarda HL insidansı artmaktadır (2).

Histopatolojik alt gruplar da tanı yaşı ile ilişkili bulunmuştur. Mikst selüler histopatolojik tip küçük yaşlarda daha yaygın görülürken, nodüler sklerozan tipin görülme sıklığı zengin toplumlarda ve adölesan/geç adölesan dönemlerinde daha fazladır (1,9).

Ülkemizdeki çocuk onkoloji merkezlerinin verilerine göre çocuk yaş grubunda HL, 10 yaş altında, erkek çocuklarında fazla görülmekte ve mikst selüler histopatolojik tip ile ileri evre hastalık Türkiye’de daha sıktır (16-18).

### **2.3. Hodgkin Lenfoma Etiyolojisi**

Hodgkin lenfomanın etyolojisi bilinmemektedir. Ancak etiyolojisinde rol alan risk faktörleri; enfeksiyöz faktörler, immünite ve genetik yatkınlık olarak üç alt grupta toplanabilir (2).

#### **2.3.1. Enfeksiyöz Faktörler**

Hodgkin lenfomanın klinik ve histopatolojik özellikleri nedeniyle etiyolojisinde enfeksiyonların rol oynayabileceği düşünülmüştür. 1970’li yıllardan itibaren EBV’nin HL ile ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır (19-21). Epstein Barr virüsünün HL ile birlikteliği birçok epidemiyolojik ve serolojik çalışmalarla gösterilmiştir (2). Epstein Barr virüs enfeksiyonu geçirenlerde HL sıklığı artmaktadır (19-21). Enfeksiyöz mononükleoz geçiren 15-34 yaş arasında geniş bir hasta popülasyonunda HL gelişim riski belirgin olarak artmış ve bu artışın 20 seneyi aşan dönem içinde de devam ettiği bildirilmiştir (22).

Hastaların büyük bir kısmında EBV antikör titresinin yüksek olması, EBV’nin HL gelişimini kolaylaştırdığını düşündürmüştür (23). Hastalardan alınan biyopsi materyallerinin yaklaşık %25-50’sinde, RSH’lerinde, EBV DNA ve gen ürünleri pozitif bulunmuştur (24).

Epstein Barr virüs ile ilişkili HL sıklığı yaş, cinsiyet, histolojik alt tip, etnik özellikleri, sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Epstein Barr virüs pozitif tümör genomları sıklıkla 10 yaş ve altı yaş grubundaki çocuklarda ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (1). Yapılan bir çalışmada, 15 yaş altı çocuklarda ve 50 yaş üstündeki erişkinlerde EBV ile ilişkili HL sıklığı artmış bulunmuştur (2).

Epstein Barr virüs ile enfekte RSH ve varyantları Latent Membran Protein 1 (LMP1), Latent Membran Protein 2A (LMP2A), Epstein Barr Nükleer Antijen-1 (EBNA-1) salgırlar (1,6). Latent Membran Protein 1, EBV'nin transforming etkisinden sorumlu en önemli proteindir ve bcl 2 ekspresyonunu arttırarak B lenfositlerini apoptozisden korumaktadır. Bu da HL'nin bazı subgruplarında EBV'nin rolünü düşündürmektedir (14). Epstein Barr virüsünün LMP 1 üretimi klasik HL histolojik alt tipleri arasında değişkenlik gösterir. Human Immün Deficiency virüs (HIV) bağlantılı HL'de, lenfositten fakir tipinde %100, mikst selüler tipinde %75, lenfositten zengin tipinde %40-45 ve nodüler sklerozan tipinde % 10-40 oranında ilişkili bulunmuştur (12).

### **2.3.2. İmmünite**

Hodgkin lenfomalı hastalarda yüksek oranda immünolojik bozukluklar görülmektedir. Primer immün yetmezliği olan hastalarda lenfoma gelişme riski çok fazladır. İmmünosupresif tedavi verilen böbrek ve kalp transplantasyonu yapılan hastalar ve AIDS dahil çeşitli kazanılmış immün yetmezliği olan bireylerde de HL ve Hodgkin dışı lenfomalar artmış oranlarda saptanmıştır (14).

Çocukluk çağında enfeksiyöz ajanlara gecikmiş maruz kalmanın, genç erişkinlik döneminde HL gelişimi için belirgin risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (25,26). Chang ve arkadaşlarının (27) yaptığı çalışmada da erken dönemde yuva ve bakım evlerine verilen çocukların genç erişkinlik döneminde HL gelişim riski azalmıştır. Bu risk azalması, çocukluk çağında enfeksiyöz ajanlara erken maruz kalmanın sonucunda artan hücrel immünite olgunlaşması ile açıklanmıştır.

Hodgkin lenfomada neoplastik ve inflamatuvar hücrelerden çeşitli sitokinler salınmaktadır. Bu sitokinlerin belirgin bir histopatolojik görünüm ve klinik bulgularla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Reed Sternberg hücrelerinde CD30 ve CD40 ekspresyonundaki artış, nükleer faktör kappa B (NFkB) transkripsiyon faktörü ve c-jun N-terminal kinaz yolunun aktivasyonuna neden olur (28).

Bunlar RSH'lerin proliferasyonunu, adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu, sitokin salınımını kontrol ederler. Klasik HL'de eozinofili ve kollajen skleroz gibi histopatolojik bulguların interlökin (IL) 4-5-6-7-13, eotaksin, tümör nekrozis faktör (TNF), lenfotoksin (LT), transforming büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve fibroblast büyüme faktörü salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sistemik semptomlar artmış IL-6 seviyesi ile tedavi almamış hastalardaki immünsüpresyon da TGF- $\beta$  seviyesi ile korelasyon göstermektedir (28). Klinik ve histopatolojik bulguların sitokinlerle ilişkisi Tablo 1'de gösterilmektedir (28).

**Tablo 1.** Hodgkin lenfomada klinik ve histopatolojik bulguların sitokinlerle ilişkisi

|                                         |                                                                           |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>B semptomları</b>                    | TNF, LT- $\alpha$ , IL-1, IL-6                                            |
| <b>Polikaryon oluşumu</b>               | INF- $\gamma$ , IL-4                                                      |
| <b>Skleroz</b>                          | TGF- $\beta$ , LIF, PDGF, IL-1, TNF                                       |
| <b>Akut faz reaksiyonu</b>              | IL-1, IL-6, IL-11, LIF                                                    |
| <b>Eozinofili</b>                       | IL-5, GM-CSF, IL-2, IL-3                                                  |
| <b>Plazmasitoz</b>                      | IL-6, IL-11                                                               |
| <b>Hafif trombositoz</b>                | IL-6, IL-11, LIF                                                          |
| <b>T hücre ve RSH hücre etkileşimi</b>  | IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-9, TNF, CD30L, CD40L, CD80, CD86, LT- $\alpha$ |
| <b>İmmün yetmezlik</b>                  | TGF- $\beta$ , IL-10                                                      |
| <b>Otokrin büyüme faktörleri</b>        | IL-6, IL-9, TNF, CD30L, M-CSF                                             |
| <b>Alkalen fosfatazda artış</b>         | M-CSF                                                                     |
| <b>Nötrofil aktivasyonu ve birikimi</b> | IL-8, TNF, TGF- $\beta$                                                   |

TNF: tümör nekrozis faktör, LT; lenfotoksin, INF; interferon, PDGF; platelet-derived growth faktör, TGF; transforming growth faktör, LIF; lösemi inhibitör faktör, GM-CSF; granülosit-makrofaj colony stimulating faktör, M-CSF; makrofaj colony stimulating faktör

### 2.3.3. Genetik Yatkınlık

Birinci dereceden akrabalar arasında örneğin; kardeşler, ebeveyn ve çocuklar arasında HL gelişimi birçok kez bildirilmiştir. Bu hastalarda, human lökosit antijen (HLA) gruplarından A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin sık görüldüğü rapor edilmiştir. Ayrıca monozigotik ikizlerde HL insidansının dizigotik ikizlerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (14).

### 2.4. Hodgkin Lenfomanın Patofizyolojisi

Hodgkin lenfomanın yayılımı sıklıkla bir lenf nodundan komşu bir lenf noduna sıçrama şeklindedir. Histopatolojik tiplerin içinde komşuluk yoluyla yayılım eğilimi en sık nodüler sklerozan tiptedir (2).

Mikroskopik olarak HL'de malign hücre popülasyonu total hücre popülasyonunun %0.1-%10'u gibi küçük bir kısmını oluşturur (29). Tümörün büyük bölümünü inflamatuvar hücreler (histiyosit, plazma hücreleri, lenfositler, eozinofiller, nötrofiller) ve sitokin salınımı sonucu gelişen fibrozis oluşturur (1,6).

Klasik HL'de neoplastik hücreler; RSH'leri ve onların mononükleer veya multinükleer varyantlarıdır. Reed Sternberg hücreleri büyük (15-45 µm çapında ya da daha büyük), hafif bazofilik stoplazmalı, iki nükleus veya iki nükleer lobu olan hücrelerdir (1). Nodüler sklerozan histolojik alt tipinde RSH'lerin varyantları laküner hücreler olarak adlandırılır. Nodüler lenfosit predominant HL'de ise bu neoplastik hücrelerin karşılığı mononükleer lenfohistiyositik (L&H, *popcorn*) hücrelerdir (1,6).

Reed Sternberg hücreleri ve/veya L&H hücrelerinin klonal bir popülasyon sergilediği gösterilmiştir. Hodgkin lenfoma vakalarının hemen hepsi germinal merkezdeki immünglobülin sentezleyemeyen B hücrelerinden köken alır (30,31).

Reed Sternberg hücreleri mutasyonlar sonucu B-hücre reseptör affinite kapasitesini kaybetmiş ve apoptozise dirençli hücrelerdir (30,32). Reed Sternberg hücreleri genellikle CD45, CD19, CD79A gibi B hücre yüzey antijenleri eksprese etmezler. Hastaların hemen hepsi CD30, yaklaşık %70'i CD15 eksprese eder. CD20 ise vakaların %5-10'unda eksprese edilir (1,6).

Günümüzde HL histolojik alt tiplerinin sınıflandırması Lukes-Butler'ın Rye modifikasyonu esas alınarak yapılan WHO sınıflandırmasına göre yapılmaktadır (1,7,10). WHO sınıflandırması biyolojik ve klinik bulgulara göre HL'yi klasik HL ve nodüler lenfosit predominant HL olarak iki gruba ayırmıştır. WHO sınıflandırması Tablo 2'de yer almaktadır (1).

**Tablo 2.** Hodgkin lenfoma WHO sınıflandırması

1- Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

2- Klasik Hodgkin Lenfoma

Lenfositten zengin

Lenfositten fakir

Karışık hücreli

Nodüler sklerozan

Reed Sternberg hücreleri ve varyantlarından immünofenotipik belirteçler salgılanır (33). İmmünohistolojik çalışmalar HL'de atipik blastların iki farklı immünofenotipini göstermiştir (1). İmmünofenotipik özellikler Tablo 3'de görülmektedir (1).

**Tablo 3.** Hodgkin lenfomalı hastalarda neoplastik hücrelerin immünofenotipik özellikleri

| Tümör tipi                       | CD15 | CD30 | CD45 | T-hücre | B-hücre | EMA* |
|----------------------------------|------|------|------|---------|---------|------|
| Klasik tip HL (RSH)              | +/-  | +    | -    | +/-     | +/-     | -    |
| N. lenfosit predominant HL (L&H) | -    | +/-  | +    | -       | +       | +/-  |
| Anaplastik lenfoma               | -    | +    | +    | +/-     | +/-     | +    |
| İmmünoblastik lenfoma            | -    | +/-  | +    | +       | +       | -    |

\*EMA; epitelyal membran antijen

### 2.4.1. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Bu histolojik tip için, büyük multilobüle nükleuslu popcorn hücresi karakteristiktir. Bu hücreler B hücre antijeni olan CD19, CD20, CD22 ve CD79A eksprese ederken, CD15 eksprese etmezler. CD30 antijeni pozitif veya negatif olabilir. Nodüler lenfosit predominant HL, T-hücreden zengin B hücreli lenfomayla karışabilir (1,6).

Tümör kısmi olarak nodüler yapıya sahiptir. Neoplastik nodüllerde klasik L&H (popcorn) hücreleri, lenfositler, histiyositler ve epitelooid histiyositler yer alır. Nodüler lenfosit predominant HL, hastaların % 10-15'inde görülür. Erkek ve genç hastalarda sıktır, genellikle lokalize hastalık olarak kendini gösterir (1).

### 2.4.2. Klasik Hodgkin Lenfoma

Klasik Hodgkin lenfoma RSH'leri, dokudaki fibrozis varlığı ve beraberinde inflamatuvar infiltrasyona göre dört histolojik alt tipe ayrılır.

#### *Lenfositten Zengin Tip*

Klasik RSH'leri ve küçük B lenfositlerinden oluşur. Tümör sıklıkla nodüler veya daha az sıklıkla yaygın büyümeye eğilimlidir. Bu alt tipi nodüler lenfosit predominant HL tipten ayrımı için immunofenotipik çalışmalar sıklıkla gerekmektedir (34). Bu alt tip vakaların yaklaşık %5'inde görülür ve sıklıkla nodüler lenfosit predominant HL ile klinik bulgu ve prognoz açısından benzerdir. Ortalama görüldüğü yaş 32 ve üstüdür. Mediastinal kitle olarak ve tanı sırasında evre III olarak klinik bulgu verme insidansı yüksektir (35).

#### *Lenfositten Fakir Tip*

Çocuklarda nadirdir, HIV ile enfekte hastalarda sık rastlanır. Bu alt tipte birkaç lenfosit ve büyük, geniş, garip şekilli malign hücreler şeklinde ortaya çıkan RSH'leri mevcuttur.

Yaygın fibroz ve nekroz alanları görülür. Klasik HL'nin bu alt tipine özellikle hem HIV ile hem de EBV ile enfekte hastalarda rastlanır (36). Lenfositten fakir HL'de kemik ve kemik iliğini tutan yaygın hastalık tablosu sık görülür (1).

#### *Mikst Selüler Tip*

Reed Sternberg hücreleri ve varyantları, ışık mikroskopunda 100'lük büyütme alanında yaklaşık 5-15'tir. Tümör genellikle diffüz veya hafifçe nodüler gelişim şekli göstermekle birlikte hiç fibrozise rastlanmaz. İnflamatuar alt yapı lenfosit, plazma hücresi, histiyosit ve eozinofillerden oluşur. Fokal nekroz alanlarına rastlanabilir ama genellikle belirgin değildir. Bu alt tip yaklaşık hastaların %30'unda görülür, 10 yaş ve altındaki çocuklarda görülme sıklığı fazladır. Mikst selüler tipte ektranodal tutulum ve ileri evre hastalık (evre III-IV) görülme oranı yüksektir (37).

#### *Nodüler Sklerozan Tip*

Genç hastaların %40'ı, erişkin hastaların %70'inde görülen en sık rastlanılan HL alt tipidir. Lenf nodu belirgin kalın bir kapsül ve içeri doğru uzanan kalın sklerotik bantlardan oluşmuştur. Neoplastik nodülde RSH'leri ve lacunar varyantları vardır. En sık rastlanan karakteristik formunda, lenf nodundaki skleroz makroskopik yapıdan da anlaşılır. Bu alt grup daha çok alt servikal, supraklavikuler, mediastinal lenf nodlarını tutar. Çok fazla kollajen bulunması nedeniyle lezyonların radyolojik görünümü özellikle de mediastinal lenf bezlerinin normale dönmesi yavaş olabilir. Bu nedenle hasta tedaviye yanıt verse bile radyolojik düzelme buna paralel olmayabilir (1,6).

### **2.5. Hodgkin Lenfomanın Kliniği**

Hodgkin lenfomalı hastaların yaklaşık üçte birinde başvuru anında hastalıkla ilişkili B semptomları mevcuttur. B semptomları; son 6 ayda tekrarlayan sebebi bilinmeyen 38°C üzerinde ateş, son altı ayda vücut ağırlığının %10'dan fazla kaybı ve gece terlemeleri olarak tanımlanır. Ektranodal dokulardan da sıklıkla dalak, akciğer, karaciğer ve kemik iliği tutulur (38).

### *Lenfadenopati:*

Hodgkin lenfomalı hastaların yaklaşık %90'ında görülen ilk bulgu lenf bezlerinin büyümesidir (33). Tutulan lenf nodu lastik kıvamında elastik ve ağrısızdır. Lenfadenopatiler %80 oranında servikal bölgede görülür. Servikal bölgenin tutulumu tek veya iki taraflı olabilir. Lenf bezleri yavaş büyür, üzerinde ısı artışı ve kızarıklık yoktur (14). Bu lenf nodlarının boyutunun  $\geq 10$  cm olması periferik *bulky* hastalık olarak tanımlanır (2). İlk başvuruda hastaların en az üçte ikisinde değişen derecelerde mediastinal tutulum vardır (38). Mediastinal lenfadenopatisi olan hastalar, klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi non-produktif öksürük, trakea veya bronş basısına bağlı bulgular ve Superior Vena Kava sendromu da gösterebilir. Çocuklarda mediastinal lenfadenopatiyi geniş normal timus dokusundan ayırt etmek zor olabilir (39). Posterior-anterior akciğer grafisinde mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5-T6 daki transvers çapına oranının 0.33'den büyük olması mediastinal bulky hastalık olarak tanımlanır (2). Mediastinal tutulum nodüler sklerozan tip ile birlikte olan adölesanlarda daha sık görülür (14). Hastaların tanı anındaki tutulum bölgelerinin dağılımı Tablo 4'de gösterilmektedir (1).

**Tablo 4.** Hodgkin lenfomalı hastalarda tanı anında tutulan lenf nodu bölgelerinin dağılımı

| <b>Tutulum yeri</b>                                        | <b>Yüzde (%)</b> |
|------------------------------------------------------------|------------------|
| Boyun (servikal, supraklaviküler, oksipital, preauriküler) | 76               |
| Mediasten                                                  | 60               |
| Dalak                                                      | 26               |
| Aksilla-pektoral                                           | 24               |
| Hiler                                                      | 24               |
| Paraaortik, çölyak, dalak hilusu                           | 22               |
| Akciğer                                                    | 15               |
| İliak                                                      | 7                |
| Kemik iliği                                                | 5                |
| İnguinal, femoral                                          | 5                |
| İnfraklaviküler                                            | 5                |
| Perikard                                                   | 4                |
| Plevra                                                     | 2                |
| Karaciğer                                                  | 2                |
| Mezenter                                                   | 2                |
| Kemik                                                      | 2                |
| Popliteal                                                  | <1               |
| Epitrokleal, brakial, tiroid, Waldeyer Halkası, pankreas   | <1               |

### *Splenomegali:*

Dalak %13 vakada subdiyaframatik olarak tutulan tek yerdir. Laparatomisi sırasında rezeke edilen vakaların %26'sında tutulum görülmüştür. Dalak tutulumunun sıklığı histolojik tip ile ilişkilidir. Mikst selüler tipte %59, nodüler sklerozan tipte %35, lenfositten zengin tipte %16, lenfositten fakir tipte %83 oranında dalak tutulumu görülür. Dalağın büyük olarak ele gelmesi dalak tutulumunun bir göstergesi değildir, kesin tanı splenektomi ile konur (2).

### *Sistemik Semptomlar:*

Aralıklı ateş (Pel-Epstein tipi), anoreksi, yorgunluk, zayıflık, bulantı, gece terlemesi, kilo kaybı, alkol alımı sonrası tutulan bölgelerde ağrı ve kaşıntı görülebilir (37). Hastaların yaklaşık %30'unda prognostik önemi olan B semptomları vardır (38). Bazı çalışmalarda gece terlemesini diğer sistemik semptomlara göre daha az prognostik önemi olduğu tespit edilmiştir (40).

Kaşıntı, HL'li kadınlarda daha sık görülür ve ilerleyici hastalığı olan vakalarda diğer sistemik bulgulara eşlik eder. Hastalık tedavi edilince kaşıntı kendiliğinden düzelmektedir (41).

### *Pulmoner Hastalık:*

Hodgkin lenfoma, akciğerlere mediastinal ve hiler lenf nodları yoluyla sıçrar. Akciğerde hastalık mediastinal veya hiler tutulum olmadan oluşmaz. Akciğer tutulumunun dört formu vardır. Peribronkovasküler hastalık, devamlı lezyonlar, plak benzeri plevral kalınlaşma ve effüzyon ile giden subplevral yayılım, nodüler veya alveoler olan intraparakimal tutulum şeklinde olabilir. Sık olmamakla birlikte bu lezyonlar radyografide tek veya çoklu kaviter lezyonlar olarak görülebilir. Plevral effüzyon mediasten veya hiler bölgedeki lenfatik obstrüksiyondan kaynaklanabilir (2).

### *Kemik Tutulumu:*

Hastaların %2'sinde görülür. Tipik olarak kemik ağrısı ile klinik bulgu verir. Kemik tutulumunun olması kötü prognoz göstergesidir (2).

### *Kemik İliği Tutulumu:*

Hodgkin lenfomalı hastaların %5'inde saptanır. Özellikle anemi, lökopeni veya trombositopeni olan vakalarda kemik iliği tutulumundan şüphelenilmelidir.

Hodgkin lenfoma kemik iliğini bölgesel şekilde tutmaya eğiliminde olduğundan saptanması için birden fazla biyopsi yapılması gerekir (2).

*Karaciğer Tutulumu:*

Karaciğer tüm vakaların %2'sinde tutulur. Hafif hepatomegali, karaciğer görüntülemelerindeki nonspesifik bulgular ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk karaciğerin histolojik tutulumu ile korelasyon göstermeyebilir. Dalak tutulumu olmadan karaciğer tutulumu nadirdir. Karaciğer tutulumunu göstermek için tek metod karaciğer biyopsisidir (2).

*Cilt Tutulumu:*

Cilt tutulumu %0.5-3.4 sıklıkta görülür. İktiyosiz ve hiperkeratoz, eritema nodozum, psöriatiform lezyonlar, ürtiker, lökositoklastik vaskülit, linear Ig A büllöz dermatit, dermatomyozit ve fatal toksik epidermal nekrolizisi kapsamaktadır (33).

*Böbrek Tutulumu:*

Hodgkin lenfoma hastalarının %13'ünde direkt böbrek tutulumu görülebilir. Böbrek tutulumu olan hastalarda minimal lezyon hastalığı en sık görülen tiptir. Fakat membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrite bağlı nefrotik sendrom gelişen vakalar da bildirilmiştir. Hodgkin lenfoma ve nefrotik sendrom beraberliği en sık mikst selüler histopatolojik alt tipte görülür (2).

*Nörolojik Tutulumu:*

Santral nöron aksının tutulumu epiduraldır ve sinir sisteminin tutulan bölgesine göre bası semptomu verir. İntrakranial hastalıkta intrakranial basınç artışı bulgu ve semptomları ortaya çıkabilir veya hemiparezi, hemisensoriyal bozukluklar, fokal nöbetler, papilödem eşlik edebilir. Kafa kaidesi tutulduğunda kranial sinir tutulumu da olabilir (1,5,6).

## **2.6. Laboratuvar Bulguları**

*Hematolojik ve Biyokimyasal Bulgular:* Hodgkin lenfomalı hastalarda görülen hematolojik ve biyokimyasal kan parametreleri hastalığın yaygınlığıyla korelasyon göstermeyen ve özellikleri olmayan değişikliklerdir.

Periferik kan yaymasında nötrofilik lökositöz, lenfopeni, eozinofili, monositöz görülebilir. Hastalığın başlangıcında çocuklarda genellikle mutlak lenfosit sayısı normaldir. Anemi ilerlemiş hastalığın bir bulgusudur ve genellikle demir depolarının kullanımının bozulmasından kaynaklanır. Coomb's pozitif hemolitik anemi HL ile birlikte olabilir, bu durumda retikülositoz ve kemik iliğinde hiperplazi saptanır (1,42).

Hodgkin lenfoma ile birlikte çeşitli otoimmün bozukluklar tanımlanmıştır. Bunlar nefrotik sendrom, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün nötropeni, immün trombositopenidir (1). İdiopatik trombositopenik purpura, HL'li vakaların %1-2'sinde bildirilmiş olup, beraberinde otoimmün hemolitik anemi de bulunabilir. Trombositopeni HL tanısı sırasında, öncesinde veya sonrasında da gelişebilir. İdiopatik trombositopenik purpura sıklıkla tedavi sonrası iyileşme dönemindeki hastalarda ortaya çıkar ve genellikle hastalığın tekrarı ile bağlantılı değildir. Bu hastaların tedavisinde önerilen yaklaşım, malignitesi olmayan hastalardaki ile benzerlik gösterir. Tedavi cevabı da benzerdir (43).

Retiküloendotelial sistemin aktivasyonuna bağlı olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum bakır seviyesi ve ferritin seviyesi yüksek bulunabilir. Artmış serum ferritin ve azalmış transferrin seviyesi ileri evre (evre III-IV) HL ile ilişkilidir. Beta-2 makroglobulin seviyesi ileri evre (evre III-IV) HL hastalarında yükselebilir ve kötü prognozu işaret eder (2).

Kemik veya karaciğer tutulumunun göstergesi olarak serum alkale fosfataz seviyesi artabilir. Aynı zamanda aktif kemik büyümesinin bulgusu da olduğundan çocuklarda daha az anlamlıdır (2).

#### *İmmünolojik Bulgular:*

Hodgkin lenfomalı hastalarda tanı anında immün sistem ile ilgili bozukluklar vardır ve bunlar tedavi sırasında veya sonrasında da devam edebilir. Tedavi süresince ve sonrasında immünolojik bozukluklar gösterebilir. Natural Killer (NK) hücre fonksiyonları tedavi edilmeyen hastalarda azalmıştır.

Hücrel immün bozukluğun supresör monosit ve T-supresör hücelere karşı artmış duyarlılık sonucu olduğu ve anormal IL-2 seviyesinin katkısı olduğu düşünülmektedir (1,5,6). İlerlemiş hastalığı olan hastalarda T lenfosit bozukluğu kalıcıdır. T hücre bozukluğu sitokin etkileşimlerinin çeşitliliklerine bağlanmıştır (42). Tedavi sonrası humoral immünite geçici süre baskılanabilir. Başarılı tedavi ile immünolojik parametreler normale dönse de bazen T hücre bozukluğu yıllarca sürebilir. İleri evre (evre III-IV) HL da B ve T lenfosit azalması nedeniyle lenfositopeni gözlenir (2). Hodgkin lenfoma hastalarında görülen immünolojik değişiklikler Tablo 5'te yer almaktadır (1).

**Tablo 5.** Hodgkin lenfomalı hastalarda immünolojik değişiklikler

|                                          | <b>Aktif hastalık</b> | <b>Hastalısız dönem</b> |
|------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Antijen uyarılmış antikor yapımı         | Normal                | Geçici baskılanma       |
| Polimorfonükleer hücre fonksiyonları     |                       |                         |
| Kemotaksis                               | Azalmış               | Azalmış                 |
| Metabolik reaktivite                     | Azalmış               | Azalmış                 |
| Gecikmiş aşırı duyarlılık cilt testleri  | Anerjik               | Reaktif                 |
| E-rozet formasyonu                       | Azalmış               | Azalmış                 |
| Mitojen uyarılmış T-hücre proliferasyonu |                       |                         |
| Otolog                                   | Azalmış               | Azalmış                 |
| Allojenik                                | Hafif azalmış         | Hafif azalmış           |
| Supresör monositlere duyarlılık          | Artmış                | Artmış                  |
| Supresör T-hücrelerine duyarlılık        | Artmış                | Artmış                  |
| CD4:CD8                                  | Hafif azalmış         | Azalmış                 |

### 2.7. Hodgkin Lenfoma Ayırıcı Tanısı

Hodgkin lenfoma yavaş büyüyen ve ağrısız lenfadenopati yapan diğer nedenlerden özellikle de atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar ve toksoplazmozisden ayırt edilmelidir. Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda da benzer semptomlar ve bulgular görülebilir. Ancak etkilenmiş lenf nodundaki büyüme hızı, HL'ye göre sıklıkla daha hızlıdır. Nazofaringeal karsinom, yumuşak doku sarkomu, tiroid karsinomu gibi servikal lenfadenopati yapan diğer malignansilerden ayırt edilmelidir (1).

Asemptomatik bir hastadaki mediastinal kitlenin normal timus dokusundan ayırt edilmesi zordur. Timus boyutları 10 yaşına gelmiş bir çocukta maksimum büyüklüğüne ulaşmış olabilir ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ayırıcı tanıda yardımcı olsa da kesin tanı biyopsi ile konur (44).

### 2.8. Hodgkin Lenfoma Tanısı

Hodgkin lenfoma tanısında malign RSH'leri ve spesifik histolojik alt tiplerdeki karakteristik değişikliklerin görülebilmesi için eksizyonel biyopsi gerekir.

Dikkatli bir fizik muayene ile Waldeyer halkasını da içine alan bütün periferik lenf nodları muayene edilmeli ve boyutları ölçülmelidir. Eğer üst servikal lenf nodları da tutulmuşsa boyundaki Waldeyer halkasını da içine alan BT ile görüntüleme yapılmalıdır (1,42).

Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kaşıntı ve kardiyopulmoner şikayetleri de içeren iyi bir hikaye alınmalıdır. Tam kan sayımı, ESH, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, bakır ve ferritin düzeyi ölçülür (33).

Toraks görüntülenmesi için ilk planda arka-ön ve yan akciğer grafisi istenmelidir. Pulmoner parankim, göğüs duvarı, plevra ve perikard Hodgkin lenfomada en çok tutulan ektranodal bölgelerdir. Bu bölgelerin daha ayrıntılı değerlendirilmesi için toraks BT çekilmelidir. Rostock ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer grafisi ile hastalık tanımlanamayan hastaların %50'sinde BT ile hastalık tespit edildiği bildirilmiştir (1,42).

1970-1980'li yıllarda iliak ve paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesi için bilateral alt ekstremite lenfanjiyografisi sık kullanılmıştır (45). Günümüzde hem invaziv bir teknik olmasından hem de uzman bir radyolog tarafından değerlendirilmesi gerektiği için subdiyaframatik hastalıkta, kullanımı daha kolay olan BT tercih edilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) infradiyaframatik alanın değerlendirilmesinde BT'ye göre daha iyi kontrast çözünürlüğü sağlar, retroperitoneal lenf nodlarını daha iyi değerlendirir. Bazı merkezlerde subdiyaframatik alanın değerlendirilmesinde MRG tercih edilmektedir (46).

Dalak tutulumu %30-40 hastada görülür ve dalak büyüklüğü hastalığın derecesi ile bağlantılı değildir. Karaciğer boyutu ve karaciğer fonksiyon testleri karaciğer tutulumu için güvenilir bulgular değildir. Hem BT hem de MRG incelemelerinde karaciğer ve dalak büyük ve anormal densite alanları içeriyorsa tutulum düşündürür. Tanıya yönelik görüntüleme çalışmalarının sınırlı olması nedeniyle karaciğer ve dalak tutulumu en iyi histolojik inceleme ile gösterilebilir (2).

Eskiden cerrahi evreleme organların tutulumunu değerlendirmek için yapılmaktaydı. Cerrahi sonrası yan etkilerin çok fazla görülmesinden, pediatrik tedavi protokollerinin günümüzde sistemik KT ile standardize edilmesi ve görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi nedeniyle cerrahi evreleme günümüzde çok sınırlı endikasyonlarda yapılmaktadır (1,6).

Kemik iliğindeki infiltrasyonun şekli yaygın veya bölgesel olabilir ve bu sıklıkla geri dönüşümlü fibrozis ile birliktedir. Kemik iliği aspiratı tek başına kemik iliği tutulumunu belirlemek için yeterli olmayabilir. Klinik olarak evre III-IV, B semptomları olan veya hastalığın tekrarladığı düşünülen vakalarda kemik iliği biyopsisi yapılır (47).

Kemik ağrıları ve serum alkalin fosfataz seviyesi yaşına göre yüksek veya ektranodal hastalığı olan hastalarda, Teknesyum-99 kemik sintigrafisi iskelet metastazlarını göstermek için yol göstericidir (23).

Fonksiyonel nükleer görüntüleme çalışmaları sıklıkla HL tanısında ve tedavinin izlenmesi amacıyla yapılır. Gallium-67 özellikle supradiyaframatik HL'nin incelenmesinde kullanılır. Ancak Gallium-67'nin abdominal ve pelvik lenf nodlarında dağılımı sınırlıdır ve düşük rezolüsyon gösterir. Ayrıca lenfoma ve inflamatuvar olaylara

bağlı lenfadenopatileri birbirinden ayırt edemez, tedavi edilmemiş hastalarında ancak %60-70'inde mediastinal tutulum gösterebilir. Pozitron emisyon tomografi (PET) fonksiyonel ve anatomik olarak tümörün özelliklerinin birlikte değerlendirilmesini sağlar. Bu nedenle HL hastalarında evrelendirme ve tedavinin izlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (1,6). Kanser hücrelerinde glukoz metabolizma hızı yüksektir ve PET kanser hücrelerindeki florodeoksiglukoz kullanım derecesini, çevredeki dokulardan bağımsız olarak saptar. Tomografi dalak tutulumunu göstermede % 19 duyarlılığa sahipken Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) taraması dalak tutulumunu %92 ayırt edebilir (2). Klinik evreleme için yapılması gereken incelemeler Tablo 6'da gösterildi (2).

---

**Tablo 6.** Hodgkin lenfomalı hastalarda klinik evrelerin saptanmasında yapılması gereken incelemeler

---

Anamnez ve fizik muayene, B semptomları sorgulanması

Lenf nodu biyopsisi

Tam kan sayımı, periferik yayma

Eritrosit sedimentasyon hızı

C-reaktif protein

Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, serum albumin, laktat dehidrogenaz, kalsiyum, alkalen fosfataz düzeyleri

Radyolojik incelemeler

P-A ve lateral akciğer grafisi, Toraks BT, Abdomen ve pelvis BT, bipedal lenfanjiyografi

Kemik iliği aspirasyonu ( özellikle evre III, evre IV)

İmmünolojik incelemeler

Pozitron emisyon tomografisi

Gerekli olduğu zaman yapılacak incelemeler

Eksploratif laparotomi, karaciğer biyopsisi, MRG, Galyum-67 sintigrafisi, Teknesyum-99 kemik sintigrafisi, ultrasonografi, ekokardiyografi

---

## 2.9. Hodgkin Lenfoma Evrelemesi

Ann Arbor evreleme sistemi, hastalığın ileri evresine kadar tüm yayılımında bir sıra izlemesine ait gözlemler esas alınarak 1971 yılında düzenlenmiştir. Hodgkin lenfoma aynı zamanda klinik bulgulara göre A, B ve E olarak alt evrelere ayrılır. Alt evre A; asemptomatik hastalığı, alt evre B; B semptomlarını, alt evre E; hastalığın komşuluğundaki lenf bezlerinden yayılan ektranodal tutulumu ifade eder (1).

Ann Arbor evrelemesi lenf nodlarının anatomik lokalizasyonları kullanılarak yapılmıştır. Ancak evrelemede birtakım eksiklikler olduğu için Ann Arbor evrelemesine Costwold toplantısında alt gruplar eklenmiştir (33). Bu evreleme Tablo 7’de gösterilmektedir (2).

**Tablo 7.** Hodgkin lenfoma Ann Arbor evrelemesinin Costwolds modifikasyonu

| Evre  | Açıklama                                                                                                                                                                                                                 |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I     | Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IE)                                                                         |
| II    | Diyaframın aynı tarafında iki ve daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması(II) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu ve diyaframın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE) |
| III   | Diyaframın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE)               |
| III 1 | Splenik hiler, çölyak veya portal nodları içeren veya içermeyen tutulum                                                                                                                                                  |
| III 2 | Paraaortik, iliak veya mezenterik nodların tutulumu                                                                                                                                                                      |
| IV    | Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı                                                                                                        |
| A     | Semptom yok                                                                                                                                                                                                              |
| B     | Altı ayda açıklanamayan %10’dan fazla kilo kaybı<br>Açıklanamayan 38°C üzerinde ateş<br>Gece terlemesi                                                                                                                   |
| X     | Bulky hastalık<br>Nodal kitlenin $\geq 10$ cm olması<br>Mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5 –T6 daki transvers çapına oranının 0.33 den büyük olması                                             |
| E     | Sınırlı ekstralenfatik organ tutulum                                                                                                                                                                                     |

### 2.10. Hodgkin Lenfoma Tedavisi

1960’lardan 1980’lere kadar, standart doz (35-44 Gy) arttırılmış hacim radyasyon tedavisinin kombinasyon kemoterapisi birlikte kullanımı, bölgesel tümör kontrolünü sağlamıştır. Ancak yüksek doz radyasyon tedavisi alan çocuklarda, geç dönemde yan etkilerin gözlenmesi, kombine model tedavi protokollerindeki tutulmuş alan dozunun 1500-2550 cGy’e (santigray) indirilmesine neden olmuştur. Günümüzde pediatrik HL tedavisinde kombine model tedavi olarak KT ve düşük doz (2000-2500 cGy) tutulmuş alan RT kabul edilmiştir (1,48). Radyoterapi uygulanacak alanlar ve lenf nodu bölgeleri Tablo 8’de yer almaktadır (49).

**Tablo 8.** Hodgkin lenfoma hastalarında radyoterapi verilen lenf nodu alanları

| Alanlar               | İçerdiği lenf nodu bölgeleri                                                                                                                 |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tutulmuş alan         | Tutulan lenf nodları dışında kalan aynı lenf nodu bölgesi                                                                                    |
| Uzamış alan           | Tutulmuş alan ve bütün komşu lenf nodu bölgesi                                                                                               |
| Manto alan            | Submandibuler, submental servikal, supraklavikuler, infraklavikuler, aksiler, mediastinal, akciğerdeki hiler ve subkarinal lenf nodu bölgesi |
| Mini manto alan       | Servikal, supraklavikuler, infraklavikuler ve aksiller lenf nodu bölgesi                                                                     |
| Dalak/paraaortik alan | Dalak, dalak hilusu veya paraaortik lenf nodu bölgesi                                                                                        |
| Pelvik alan           | Bilateral iliak ve inguinal-femoral lenf nodu bölgesi                                                                                        |
| Hemipelvik alan       | Tek taraflı iliak ve inguinal-femoral lenf nodu bölgesi                                                                                      |
| Ters Y alan           | Paraaortik pelvik ve inguinal – femoral lenf nodu bölgesi                                                                                    |

*Kemoterapi:* MOPP (Mekloreタミン, Vinkristin, Prokarbazin ve Prednizon) rejimi ilk etkili sistemik KT protokolüdür (50). MOPP protokolü ilerlemiş hastalıkta uzun dönemde hastaların % 50'sinde sağkalım sağlamıştır (51,52). Ancak MOPP tedavisinde kullanılan lökomojenik ajanlar nedeniyle AML, prokarbazin gibi gonadotoksik ajanlar nedeniyle de infertilite riski artmıştır.

Bu yan etkiyi azaltmak için MOPP rejiminde mekloreタミン yerine daha az lökomojenik bir ajan olan siklofosfamid kullanılmış ve bu değişim sonrası AML riski %4.8'den %1'e düşmüştür. Yine prokarbazin kullanımı üç siklusta sınırlandırıldığı zaman oluşan infertilite riski belirgin olarak azalmaktadır (2).

1974 yılında yeni çapraz direnç göstermeyen dörtlü bir kombinasyon ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) kullanıma girmiştir. Erişkin çalışmalar da hibrid rejim (MOPP /ABVD), tekli rejim (MOPP) tedavisine göre daha etkili bulunmuştur (1).

ABVD kombine KT'sinin kullanımı ile hastalıksız yaşam süreleri artarken, sekonder lösemi ve infertilite riskinde artış görülmemiştir. Uzun dönem yaşayan hastalarda görülen ABVD rejiminin potansiyonel kardiyopulmoner yan etkilerinden dolayı tedavide yeni protokol seçenekleri arttırılmıştır (1).

Hodgkin lenfomada kullanılmakta olan KT protokollerinin bazıları Tablo 9'da gösterilmiştir (1).

**Tablo 9.** Hodgkin lenfomada kullanılmakta olan bazı kemoterapi protokolleri

| İlaç             | Doz                         | Gün            |
|------------------|-----------------------------|----------------|
| <b>•MOPP</b>     |                             |                |
| Nitrojen mustard | 6mg/m <sup>2</sup> IV       | 1.8            |
| Vinkristin       | 1.4mg/m <sup>2</sup> IV     | 1.8            |
| Prokarbazin      | 100mg/m <sup>2</sup> PO     | 1.14           |
| Prednizon        | 40mg/m <sup>2</sup> PO      | 1-14           |
| <b>•ABVD</b>     |                             |                |
| Adriamisin       | 25mg/m <sup>2</sup> / IV    | 0 ve 14.gün    |
| Bleomisin        | 10 ünite/m <sup>2</sup> IV  | 0 ve 14.gün    |
| Vinblastin       | 6mg/m <sup>2</sup> IV       | 0 ve 14.gün    |
| Dakarbazin       | 375mg/m <sup>2</sup> IV     | 0 ve 14.gün    |
| <b>•COPP</b>     |                             |                |
| Siklofosamid     | 500-600mg/m <sup>2</sup> IV | 1.8            |
| Vinkristin       | 1.5mg/m <sup>2</sup> IV     | 1.8            |
| Prokarbazin      | 100mg/m <sup>2</sup> PO     | 0-14.gün arası |
| Prednizon        | 40mg/m <sup>2</sup> PO      | 0-14.gün arası |
| <b>•COPP/ABV</b> |                             |                |
| Siklofosamid     | 500-600mg/m <sup>2</sup> IV | 1.8            |
| Vinkristin       | 1.5mg/m <sup>2</sup> IV     | 1.8            |
| Prokarbazin      | 100mg/m <sup>2</sup> PO     | 0-6.gün arası  |
| Prednizon        | 40mg/m <sup>2</sup> PO      | 0-13.gün arası |
| Adriamisin       | 35mg/m <sup>2</sup> IV      | 7.gün          |
| Bleomisin        | 10mg/m <sup>2</sup> IV      | 7.gün          |
| Vinblastin       | 6mg/m <sup>2</sup> IV       | 7.gün          |

•28 günde bir tekrarlanır.

#### *Risk Uyarlanmış Tedavi Yaklaşımı*

Son yıllarda çocuk ve adölesan HL’li hastalar, tanı anında belirlenen bazı özelliklerine göre gruplara ayrılarak sadece KT ve tedaviye yanıtına göre düşük doz RT ile tedavi edilmeye başlanılmıştır. Bu özellikler; B semptomlarının varlığı, mediastinal veya periferik büyük lenf bezleri (bulky hastalık), komşu doku veya organlara ektranodal yayılım, tutulan lenf nodu bölgelerinin sayısı, Ann-Arbor Klasifikasyonu’na göre evreleme olarak belirlenmiştir (1,5,6).

*Düşük dereceli risk grubu;* B semptomları ve bulky hastalık olmayan evre I-II hastalık,

*Orta dereceli risk grubu;* B semptomları ve/veya bulky hastalık olan evre I-II ve evre IIIA hastalık,

*Yüksek risk grubu;* Evre IIIB-IV hastalık olarak kabul edilmektedir (1,5,6).

Düşük risk grubuna sadece KT verilmekte diğer gruptaki hastalara ise tedaviye yanıtına göre RT uygulanmaktadır. Yüksek risk grubunda RT alan hastalarda hastalıksız yaşam hızı almayanlara göre daha kısa ancak genel yaşam hızları aynıdır (53,54).

### **2.10.1. Moleküler Tedavi Hedefleri**

Tek hücre DNA amplifikasyon tekniğinin gelişmesiyle NFkB transkripsiyon faktörünün hem Hodgkin ve RSH'lerinin gelişmesinde hem de apoptozisin baskılanmasında önemi olduğu gösterilmiştir. HL tedavisinde biyolojik strateji olarak proteozomların ve NFkB transkripsiyon faktörün baskılanması dikkat çekmektedir (2). HL için hedeflenen çalışmalar arasında PS-341 son derece seçici bir NFkB aktivasyonu engelleyicisi ve sonuç olarak da apoptozis engelleyicisi olarak tedavi odağı olmuştur. Tekrarlayan/dirençli pediatrik HL'li hastalarda PS-341'in etkili tedavi ajanlarından biri olması yakın görünmektedir (2).

### **2.11. Tekrarlayan Hastalık**

Hodgkin lenfomada hastalığın tekrarlaması çoğunlukla ilk üç yıl içinde olur. Ancak bazı vakalarda 10 yıl kadar uzun bir süre sonra da tekrarlar görülebilir. Tedavi sırasında hastalığın ilerlediği veya tedavinin birinci yılında tekrarlayan vakaların prognozu kötüdür. Tedavi başlangıcından sonra bir yıl içerisinde hastalığı tekrarlayan hastalarda alternatif kurtarma tedavisi ile sağkalım oranı %20-50'dir (1).

Tedavinin birinci yılında tekrarlayan hastalar ve tedavi sonrası remisyona girmeyen vakalarda otolog kemik iliği nakli veya periferik kök hücre nakli endikasyonu vardır. Kök hücre nakli konvansiyonel KT'nin ikinci veya üçüncü kürü sonrası uygulanmalıdır (2,55).

Tanı sırasında hastalığı iyi durumda olan evre IA veya IIA; hastalık yükü olmayan; B semptomları (-) olan, KT sonrasında ilk tutulum alanıyla sınırlı şekilde nüks eden ve RT almayan hastalar, daha fazla KT ve düşük dozda sınırlı alana RT ile genellikle kurtarılabirler. Bazı postpubertal hastalarda standart doz radyasyon belki bir seçenek olabilir (56).

Tekrarlanmış hastalığı olanlar için geliştirilen yeni tedavi çalışmaları devam etmektedir. Reed Sternberg hücresinde kodlanan CD25 ve CD30 antijenlerini hedef alan immünotoksinlerle yapılan çalışmalar vardır. Epstein Barr virüs ile ilişkili HL'de EBV LMP1'e özel T lenfosit klonları da immün tedavi olarak deneme aşamasındadır (57).

## **2.12. Tedavi Sonrası Erken Dönem Komplikasyonları**

### *Akut Radyasyon Komplikasyonları*

Işınlamanın kısa dönem yan etkileri genellikle ciddi değildir. Bu yan etkiler verilen total doz ve ışınlanan total hacimle ilişkilidir. Işınlanan deride hafif eritem veya hiperpigmentasyon, boyun üst kısmına uygulanan ışınlamalarda kısmi geçici tüylenme artışı olabilir. Waldeyer halkası bölgesine ışınlama uygulanırsa hafif disfaji ve tat almada muhtemel değişiklik veya kserostomi görülebilir. Granülositopeni ve trombositopeni, genellikle radyoterapi öncesi uygulanan kemoterapinin kemik iliğini baskılamasına bağlıdır (1).

### *Kemoterapi Erken Komplikasyonları*

Çok ajanlı KT programları baş dönmesi ve kusmaya yol açabilir. Ondansetron gibi serotonin reseptör antagonistleri KT'ye toleransı oldukça artırır. Nitrojen mustard, vinkristin ve doksorubisin eğer subkutan dokuya infiltre olursa ciddi lokal doku hasarına yol açabilir. Birçok KT programı belli bir dereceye kadar geri dönüşümlü alopesi yapabilir. Çoklu KT ajanlarının ortak erken yan etkileri myelosupresyon yaparak kan sayımını düşürmeleridir (1).

### 2.13. Tedavi Sonrası Geç Dönem Komplikasyonları

Çocukluk kanserlerinde tedavi sonrası gelişen geç yan etkiler arasında nörodejeneratif ve nörofizyolojik fonksiyonlarda bozukluk (özellikle kranial radyoterapi almış hastaların IQ'larında azalma) kardiyak, pulmoner, gonadal toksisite, kemik dansitesinde azalma, yumuşak doku hipoplazisi ve kemik gelişmesinde duraklama, ikincil malignansilere yatkınlık sayılabilir (1).

#### *Endokrin Bozukluklar*

Hipotiroidizm, sık rastlanan bir geç yan etkidir. Boyun bölgesine tiroid dışı malignansiler nedeniyle uygulanan radyasyona bağlı gelişir. Laboratuvar olarak primer hipotiroidi bulguları (serum tirotropin seviyesi yüksek, tiroksin seviyesi normal veya düşük) saptanır. Hancock ve arkadaşları (58) HL tanısı almış 1787 hastada hipotiroidizm riskini tedaviden 25 yıl sonra %44 olarak bildirmektedir. Tiroid bozukluklarının gelişiminde radyasyon dozu önemlidir. Kimyasal hipotiroidizm insidansı 2000 cGy ve altında radyasyon dozu ile tedavi edilmiş hastaların % 20'sinden az iken 4500 cGy'i aşan radyasyon dozu ile tedavi edilmiş hastalarda bu oran %50'ye çıkmaktadır. Tiroid nodülü, hipertiroidi, tiroid kanseri HL tedavisi alanlarda görülebilir. Dişi cinsiyet ve 2500 cGy'in üzerinde radyasyon dozu bağımsız risk faktörleridir (59).

Pelvik radyasyon overyan yetmezlik açısından risk taşımaktadır. Bu nedenle pelvik RT alacak kızlarda ooforopeksi ve overleri orta hatta taşıma tekniği ile overyan fonksiyonlar korunabilir. Yüksek doz KT ve RT kullanılması overyan yetmezlik riskini artırır. Ancak Stanford serisinde HL'li kızların %87'sinde uzun dönem takipte menstrüel fonksiyonların normal olduğu görülmüştür (1).

Erkeklerde gonadal toksisite, infertilite, seksüel gelişimde gerilik, atrofik testisler ve seksüel disfonksiyon şeklinde kendini gösterebilir. Azosperminin neden olduğu infertilite, gonadal toksisitenin en sık görülen belirtisidir. HL'de hastaların %30-40'ında tanı anında primer gonadal disfonksiyon bulunabilir (1).

Pelvisde yüksek doz ışınlama veya standart ters Y bölge ışınlamasında geçici oligospermi veya azospermi olabilir (1).

Kemoterapötik olarak MOPP ve ChlVPP (Ek-1) gibi prokarbazin içeren KT protokolleri verilen çocuk ve erişkinlerin %80-90'ında azospermi görülür. ABVD gibi antrasiklin temelli KT verilenlerin %30'unda testiküler hasar vardır ve bu azospermi tamamen geçicidir. Altı kür MOPP rejimi verilen hastalarda da spermatogenezin 10-15 yıl sonra tekrar geri kazanıldığı rapor edilmiştir. Bazı KT rejimlerinde alkilleyici ajanların kümülatif dozunu azaltmak için etoposid eklenmiştir (1).

Aksiyal iskelete RT alan çocuklarda oturma ve ayaktaki yükseklikleri arasında orantısız değişimler görülmektedir. Yüksek doz radyasyondan sonra torasik apeksde daralma, boyun yumuşak dokusunda atrofi, nadiren retroperitoneal fibrozis ve pleksopati görülebilir (1).

#### *Pulmoner Bozukluklar*

Kemoterapi, RT veya kombine kullanım akut ve kronik akciğer hasarına neden olabilir. Küçük çocuklar kronik akciğer gelişimi açısından adolesan ve erişkinlere göre daha fazla risk taşırlar (1).

Bleomisine bağlı hasar, KT'ye bağlı akciğer hasarının prototipidir. Çocuklarda interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis bildirilmesine karşın erişkinlerde daha fazla hasara neden olmaktadır. Kümülatif dozu 400 ünitir. Kümülatif dozu 400 ünite aşan vakalarda % 1 fibrozis gelişmektedir (1).

Mediastinal RT ve pulmoner toksik etkili KT ilaç alan hastalar pulmoner semptomlar açısından her kontrolde sorgulanmalıdır. Bu hastalarda tedavinin üzerinden zaman geçtikçe asemptomatik akciğer fonksiyon bozukluğu sıklığında önemli artış bildirilmiştir. On iki siklus ABVD ve 2100 cGy radyasyon alan hastalarda %9 sıklıkta Grade 3 ve Grade 4 pulmoner toksisite bildirilmiştir. Bu yüzden asemptomatik hastalarda bile 2-5 yılda bir solunum fonksiyon testi yapılmalıdır (1).

### *Kardiyovasküler Bozukluklar*

Doksorubisin kullanan veya torasik RT alan HL'liler (yaşayanlar) uzun dönem kardiyak toksisite açısından risk altındadır. Risk; kümülatif antrasiklin dozuna, verilmiş şekline, kalbin farklı derinliklerine verilen radyasyon miktarına, volüme, radyasyon verilen kalbin spesifik bölgelerine, total ve fraksiyone radyasyon dozuna, uygulama sırasında hastanın yaşına, cinsiyete ve latent periyoda bağlıdır (60).

Çocuklar antrasiklinlere erişkinlere göre daha duyarlıdır, özellikle küçük çocuklar en büyük riske sahiptirler (33). Kardiyomiyopati görülme sıklığı doza bağımlıdır. Kardiyomiyopati görülme oranı kümülatif antrasiklin dozu  $600 \text{ mg/m}^2$ 'den fazla ise %30,  $500\text{-}600 \text{ mg/m}^2$  arasında %11,  $500 \text{ mg/m}^2$ 'den daha düşük ise %1'in altına düşer. Antrasiklinlerin kümülatif dozu  $500 \text{ mg/m}^2$  olarak belirlenmiştir (61,62).

Klinik bulgular azalmış egzersiz toleransı, dispne, akciğer ve dolaşım konjesyonudur. Bazı vakalarda sinüs taşikardisi kalp yetmezliğinin ilk bulgusu olabilir. Yapılan çalışmalarda kardiyomiyopatinin tedaviden 15-20 yıl sonrasında meydana gelebileceği vurgulanmıştır. Antrasiklinlerle ilgili kalp hasarı için, mediastinal ışınlama, kontrol edilemeyen hipertansiyon, diğer kemoterapötik ajanlara maruziyet özellikle siklofosfamid, daktinomisin, mitomisin, dakarbazin, metotrexate, bleomisin, vinkristin, erken yaş, elektrolit bozukluğu ve dişi cinsiyet risk faktörlerini oluşturur (63,64).

Elektrokardiyografi (EKG)'de QT uzaması ikinci derece A-V blok, komplet dal bloğu, ventriküler ektopi, ST yükselmesi veya düşmesi ve T dalga değişiklikleri görülür. QT uzamasının çocuklarda  $300 \text{ mg/m}^2$ 'den daha fazla doz alanlarda görüldüğü bildirilmiştir (1).

Doksorubisin içeren KT ile tedavi edilen, kardiyak RT alan tüm hastaların potansiyel kalp hasarı açısından sistemik olarak takip edilmeleri gerekir (1). Tedavi sonrası birinci yılda EKG ve Ekokardiyografi (EKO) ile takip gerekir. Birinci yıl normal bulunan hastaların 2-3 yılda bir EKG ve EKO tekrarı yapılması gerekir (2).

### *Sekonder Malignansiler*

Adölesan ve çocukluk çağı HL'lilerde malignansi insidansını araştıran bir dizi çalışma yayınlanmıştır (65,66). Bu serilerde yer alan çoğu hasta günümüzde artık kullanılmayan yüksek doz RT ve yüksek doz alkilleyici ajan KT rejimleri almışlardır. Uzun süreli yaşayan 1380 çocukluk çağı HL'lı hastanın olduğu bir çalışmada sekonder malignansi gelişme riski genel popülasyona kıyasla 18.5 kat daha fazla bulunmuştur. Sekonder kanser gelişim kümülatif insidansı 20 yılda %10.6, 30 yılda ise %26.3 bulunmuştur (66). Hodgkin lenfoma tanısıyla tedavi edilen hastalarda en sık meme, tiroid, kolon, mide ve akciğer kanseri görülmektedir (1,6).

Hodgkin lenfomalı bayanlardaki meme kanseri riski, RT verilen radyasyonun dozuyla direk olarak ilişkili bulunmuştur. Radyoterapi dozu 400 cGy uygulananlarda meme kanseri gelişme riski 3.2 kat, 4000 Gy uygulananlarda ise 8 kat daha fazladır. Hem radyasyon hem de alkilleyici ajan KT'si alanlarda tek başına radyasyon alanlara nisbeten daha düşük bir meme kanseri gelişme riski vardır (67).

Sekonder hematolojik malignansiler (çoğunlukla akut myeloid lösemi ve myelodisplazi), alkilleyici ajanlar, antrasiklin ve etoposidle ilişkilidir (68).

Hodgkin lenfoma rekürrensi için tedavi verilen hastalarda, ikinci bir malignansi oranı, ilk remisyon hali devam eden hastalara kıyasla daha yüksektir. Sekonder hematolojik malignansilerin latent periyodu (ortalama 3.2 yıl), ikinci bir solid tümöre (ortalama 14.3 yıl) nazaran daha kısadır (69). Yapılan çalışmada 43 ikinci solid tümörün 40 tanesi, en az 3500 cGy radyasyon RT uygulanan bölgelerden köken almıştır (70).

#### **2.14. Hodgkin Lenfomada Prognostik Faktörler**

Çocukluk çağı HL'de kombine tedavi ile hastalıksız yaşam hızları %84-98, genel yaşam hızları %71-100 arasında değişmektedir (1). Hodgkin lenfomanın tedavisindeki ilerlemeler prognostik faktörlerin önemini azaltmıştır. Bununla birlikte bu faktörler risk gruplarına göre hastaların belirlenmesinde, sonuçların tahmin edilmesinde ve hastalığın daha iyi anlaşılabilmesi açısından halen kullanılmaktadır.

Prognostik faktörler hasta ile ilişkili olanlar (yaş, cinsiyet) ve tümör ile ilişkili olanlar (histopatolojik alt tip, hastalığın yaygınlık derecesi, B semptomları) olmak üzere iki grupta toplanmaktadır (1,6).

Çocuklarda erişkinlere göre, kızlarda erkeklere oranla prognoz daha iyidir. Evre, en önemli prognostik faktördür. İleri evre hastalık, B semptomları, bulky hastalık, tutulan lenf nodu sayısının fazla olması kötü prognostik faktörlerdir (71). Laboratuvar bulgularından lökositoz, anemi, hipoalbuminemi, yüksek ESH ve ferritin düzeyi prognozu kötü etkiler. Histopatolojik alt tipler prognozu en iyiden en kötüye doğru nodüler lenfosit predominant, nodüler sklerozan, mikst selüler, lenfositten fakir tip olarak sıralanmaktadır. Tedavi yanıtına göre tam remisyondaki hastalar remisyonu olmayan veya parsiyel remisyonu olan hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir (2).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 21.05.2009 tarihinde 05-2009/153 karar numarasıyla onay alındı.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Kliniği'nde Ocak 2001-Mart 2009 yılları arasında HL tanısı alan, 18 yaş altı grubundaki hastaların onkoloji dosya kayıt bilgileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Başka merkezde HL tanısıyla tedavi başlanan hastalar ile tedaviyi erken dönemde terk eden hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, yakınmaların başlamasından tanı konulan zamana kadar geçen süre, HL patolojik alt tipi, hastalık bölgeleri, B semptomlarının varlığı, hastalığın evresi, tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Hodgkin lenfoma patolojik alt tipleri WHO sınıflamasına göre, evreleme ise Ann-Arbor evreleme sistemine göre yapıldı. Hastalar fiziksel inceleme bulguları ve radyolojik görüntüleme (boyun BT veya ultrasonografi, akciğer grafisi, toraks-abdomen BT, abdomen ultrasonografi) sonuçlarına göre evrelendirildi. Kemik iliği biyopsisi B semptomu olan hastalar ile hastalık evresi III-IV olanlara ve relaps yapan hastalara yapıldı. Tam kan sayımı, ESH, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ölçüldü. Ağustos 2007 tarihinden itibaren tanı alan hastaların evrelendirmesinde PET kullanıldı. Tüm hastalara tanı lenf nodu biyopsisi ile konuldu, merkezimiz dışında tanı alan hastaların doku örnekleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü tarafından tekrar incelendi.

Erken evre HL (evre I-II) hastalarına 3 kür KT + tutulmuş alan RT, ileri evre (evre III-IV) hastalara ise 6 kür KT±tutulmuş alan RT verildi. Kemoterapi sonrası uygulanan RT dozu ve alanları, hastalığın evresi ve KT yanıtı gözetilerek, Radyasyon Onkolojisi Bölümü ile konsülte edilerek planlandı.

Tedavi yanıtı değerlendirmesinde:

Tam remisyon; klinik ve radyolojik olarak hastalık saptanamaması,

Kısmi remisyon; tümör boyutlarında  $\geq$ %50 gerileme,

Stabil hastalık; tümör boyutlarında  $<$ %50 gerileme,

Progresif hastalık; tümör boyutlarında  $\geq 25\%$  artış veya yeni tümör bölgelerinin saptanması olarak belirlendi (72). Hastalar evrelerine göre üç kür veya altı kür KT sonrası tedavi yanıtları fiziksel inceleme ve radyolojik görüntülemelerle değerlendirildi. Hastalar tedaviye bağlı erken komplikasyonlar açısından takip edildi ve komplikasyon saptananlara uygun tedaviler verildi.

Tedavi öncesi prognostik faktör olarak; yaş, cinsiyet, evre, histopatolojik tip, bulky mediastinal hastalık, ektranodal hastalık, B semptomlarının varlığı, hemoglobin düzeyi ( $\leq / > 11$  gr/dL), beyaz küre ( $\leq / > 13.500/\text{mm}^3$ ), ESH ( $\leq / > 20$  mm/saat), laktat dehidrogenaz (LDH) ( $\leq / > 500$  IU/ml) değerlendirildi (73).

Tedavi sonrası hastalar ilk yıl 2 ayda bir, ikinci yıl 3 ayda bir, üçüncü yıl 6 ayda bir, daha sonraki yıllarda ise yılda bir kez kontrollere çağrıldı. Kontrollerde kan sayımı, ESH, primer hastalığa yönelik görüntüleme (direkt grafi, ultrasonografi, BT vb.) ve erken/geç yan etkiler (tiroid fonksiyon testleri, EKO vb.) açısından hastalar değerlendirildi.

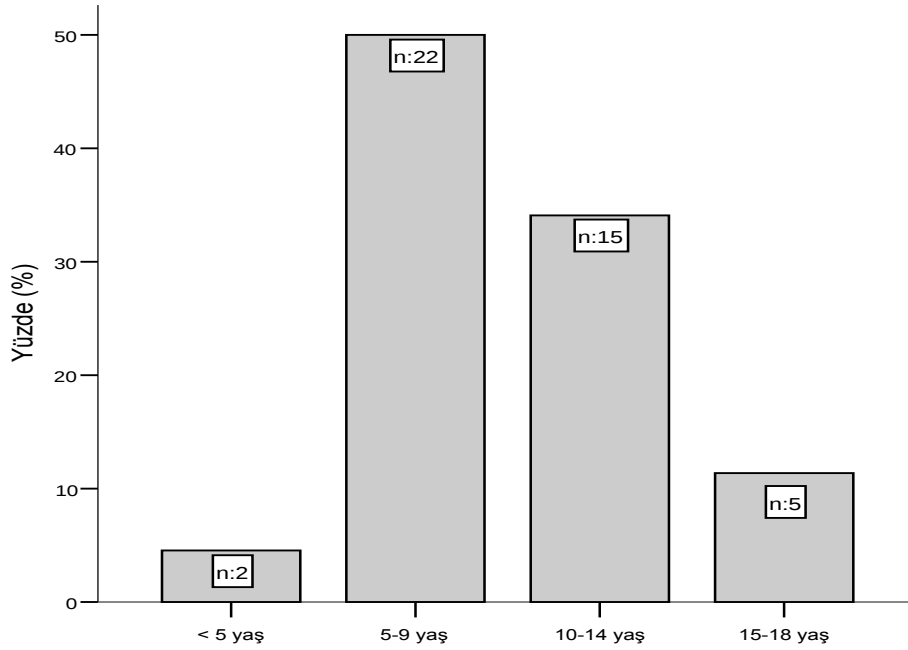
#### *İstatistiksel analiz*

Hastaların yaşam süreleri, relaps, progresyon ve ölüm zamanları tedavinin başladığı günden itibaren hesaplandı. Yaşam hızlarının hesaplanmasında “istenmeyen durum (event)” olarak hastalıksız yaşam hızı için tedaviye dirençli hastalık, relaps, progresyon veya ölüm, genel yaşam hızı için ise sadece ölüm kabul edildi. Yaşam süreleri tedavinin başladığı tarihten itibaren yaşayanlar için Eylül 2009 sonuna kadar geçen süre, diğerleri için ise son kontrol veya ölüm tarihlerine kadar geçen süre esas alınarak hesaplandı. Değerlendirmeler yapılırken izlemiden çıkan hastalara telefon açılarak son durumları hakkında bilgi edinilmeye çalışıldı.

Hastalara ait veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (version 13.0) programında istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde gruplara ait özelliklerin karşılaştırmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi, iki ortalama arasındaki farkın karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, yaşam hızlarının hesaplanması ve yaşam grafiklerinin hazırlanmasında Kaplan-Meier metodu, farklı grupların yaşam hızlarının karşılaştırmasında log-rank testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değeri ve log rank değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

01 Ocak 2001- 31 Mart 2009 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Kliniği'nde 47 hasta HL tanısıyla tedavi edildi. Başka merkezde tanı alıp tedavi başlanan iki hasta ile tedaviyi erken dönemde terk eden ve üç ay sonra tekrar başvuran bir hasta çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya alınan 44 hastanın, tanı anında yaşları 2.9-15.6 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $9.05 \pm 3.83$  yıl ve medyan tanı yaşı 8.54 yıl bulundu. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde beş yaş altında iki (%4.5) hasta, beş-dokuz yaş arasında 22 (%50) hasta, 10-14 yaş arasında 15 (%34.1) hasta, 15-18 yaş arasında beş (%11.4) hasta olduğu görüldü ( $p < 0.0001$ ). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastaların 34'ü (%77.3) erkek, 10'u (%22.7) kız idi ( $p = 0.0005$ ). Erkek-kız oranı 3.4 olarak bulundu.

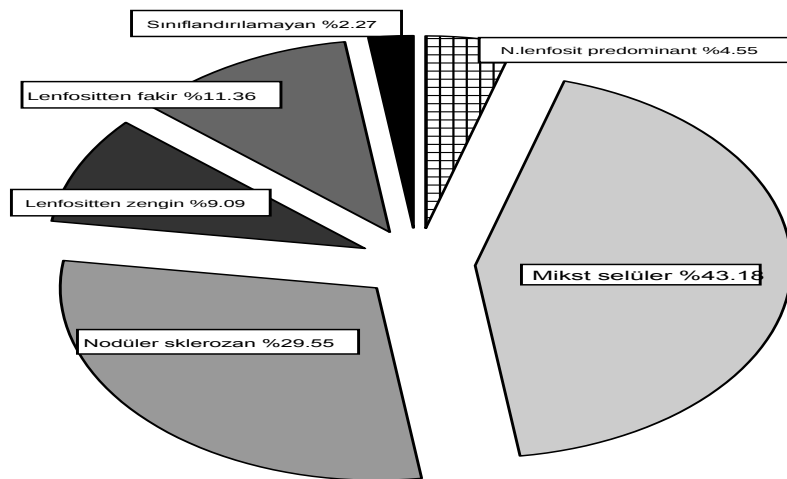


**Şekil 1.** Hodgkin lenfomalı hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Hastaların semptomlarının başlaması ve tanı konulmasına kadar geçen süre 1-24 ay arasında değişmekte olup ortalama  $3.9 \pm 4.4$  ay ve medyan 3 ay olarak tespit edildi. Başvuru yakınması olarak 32 (%72.7) hastada boyunda şişlik, yedi (%15.9) hastada ateş, iki (%4.5) hastada öksürük, birer (%2.3) hastada çabuk yorulma, kilo kaybı, nefes darlığı saptandı ( $p < 0.0001$ ).

Tanı için hastaların 36'sına (%81.8) kendi merkezimizde biyopsi yapılırken, sekiz (%18.2) hasta dış merkezde yapılan biyopsi sonucuyla başvurdu. Dış merkezde yapılan biyopsi preparatları merkezimizdeki patoloğlar tarafından tekrar değerlendirildi. Hastaların 32'sine (%72.7) servikal bölgeden, altısına (%13.6) supraklavikuler bölgeden, üçüne (%6.8) abdominal bölgeden, birer (%2.3) hastaya da mediastinal, aksiller ve parotis bölgesinden yapılan biyopsi ile tanı konuldu.

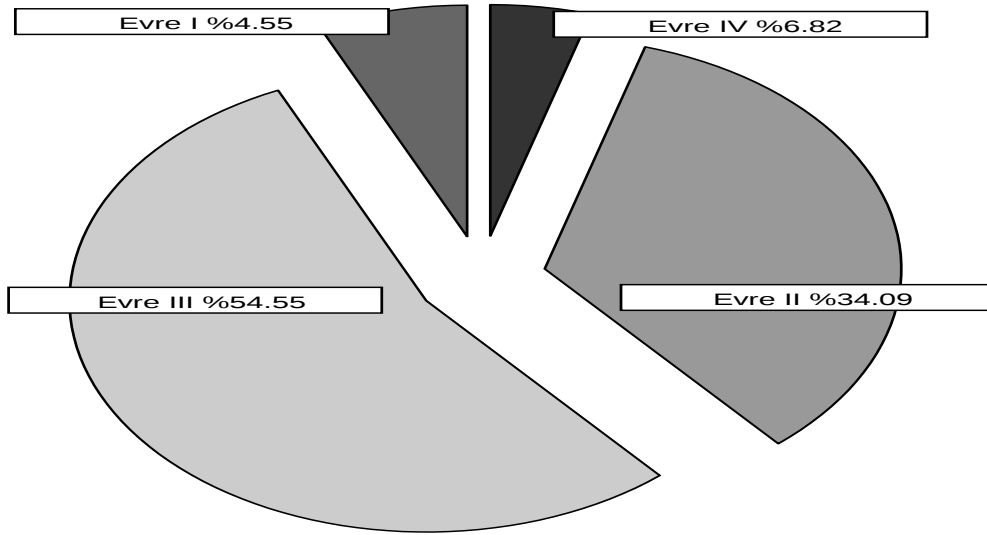
Histopatolojik alt gruplarına göre değerlendirildiğinde hastaların 19'unda (%43.2) mikst selüler tip, 13'ünde (%29.5) nodüler sklerozan tip, dördünde (%9.1) lenfositten zengin tip, beşinde (%11.4) lenfositten fakir tip, ikisinde (%4.5) nodüler lenfosit predominant tip, birinde (%2.3) sınıflandırılmayan tip HL saptandı ( $p < 0.0001$ ). Hodgkin lenfomalı hastaların histopatolojik alt tiplere göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmektedir.



**Şekil 2.** Hodgkin lenfomalı hastaların histopatolojik alt gruplara göre dağılımı

Tanı anında fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle değerlendirildiğinde servikal bölge tutulumu 39 (%88.6) hastada, mediastinal bölge tutulumu 23 (%52.3) hastada saptandı. Ekstranodal tutulum olarak dört (%9,1) hastada akciğer tutulumu görüldü. Akciğer tutulumu olan üç hasta ekstranodal organ tutulumu ve bir hasta yaygın tutulum nedeniyle evre IV hastalık olarak kabul edildi. Bulky mediastinal hastalık sekiz (%18.2) hastada tespit edildi. Kemik iliği biyopsisi 30 (%69.8) hastaya yapıldı ve sadece bir (% 2.3) hastada kemik iliği tutulumu rapor edildi. Hastaların yedisi (%15.9) tanıda PET ile birlikte değerlendirildi.

Hastaların ikisi (%4.5) evre I, 15'i (%34.1) evre II, 24'ü (%54.5) evre III, üçü (%6.8) evre IV olarak evrelendirildi ( $p<0.0001$ ). Bu hastaların 17'si (%38.6) erken evre (evre I-II), 27'si (%61.4) ileri evre (evre III-IV) hastalığa sahipti ( $p=0.17$ ). Hodgkin lenfomalı hastaların evrelere göre dağılımı Şekil 3'te yer almaktadır.



**Şekil 3.** Hodgkin lenfomalı hastaların evrelere göre dağılımı

B semptomları 20 (%45.5) hastada tespit edildi. Evrelere göre B semptomları değerlendirildiğinde evre I'deki hastalarda B semptomu yok iken, evre II'de üç (%6.9), evre III'de 15 (%34.1), evre IV'de iki (%4.5) hastada B semptomları saptandı (p=0.03).

İleri evre hastalık (evre III-IV) olan hastaların 17'sinde (%62.9) B semptomu var iken, erken evre hastalık (evre I-II) olanların üçünde (%17.6) B semptomu vardı (p=0.008). Hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri Tablo 10'da görülmektedir.

**Tablo 10.** Hodgkin lenfomalı hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri

|                           | Sayı (n) | Yüzde (%) | p değeri |
|---------------------------|----------|-----------|----------|
| <b>Cinsiyet</b>           |          |           | 0.0005   |
| Erkek                     | 34       | 77.3      |          |
| Kız                       | 10       | 22.7      |          |
| Erkek/kız                 | 3,4      |           |          |
| <b>Yaş</b>                |          |           | <0.0001  |
| <5 yaş                    | 2        | 4.5       |          |
| 5-9 yaş                   | 22       | 50        |          |
| 10-14 yaş                 | 15       | 34.1      |          |
| 15-18 yaş                 | 5        | 11.4      |          |
| <b>Histopatolojik tip</b> |          |           | <0.0001  |
| N. lenfosit predominant   | 2        | 4.5       |          |
| Mikst selüler             | 19       | 43.2      |          |
| Nodüler sklerozan         | 13       | 29.5      |          |
| Lenfosit zengin           | 4        | 9.1       |          |
| Lenfosit fakir            | 5        | 11.4      |          |
| Sınıflandırılmayan        | 1        | 2.3       |          |
| <b>Klinik evreleme</b>    |          |           | <0.0001  |
| Evre I                    | 2        | 4.5       |          |
| Evre II                   | 15       | 34.1      |          |
| Evre III                  | 24       | 54.5      |          |
| Evre IV                   | 3        | 6.8       |          |
| <b>B semptomları</b>      |          |           | 0.65     |
| Var                       | 20       | 45.5      |          |
| Yok                       | 24       | 54.5      |          |

Laboratuvar bulguları tanı sırasında anemi, lökositoz, yüksek ESH, yüksek LDH, açısından değerlendirildi. Hastalara ait bu laboratuvar değerleri Tablo 11’de yer almaktadır.

**Tablo 11.** Hodgkin lenfomalı hastaların tanı anında laboratuvar bulgularının özellikleri

|                                     | Referans değerler        | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-------------------------------------|--------------------------|----------|-----------|
| <b>Hemoglobin düzeyi</b>            |                          |          |           |
|                                     | ≤ 11 gr/dL               | 24       | 54.5      |
|                                     | > 11 gr/dL               | 20       | 45.5      |
| <b>Beyaz küre sayısı</b>            |                          |          |           |
|                                     | ≤ 13.500/mm <sup>3</sup> | 35       | 79.5      |
|                                     | > 13.500/mm <sup>3</sup> | 9        | 20.5      |
| <b>Eritrosit sedimentasyon hızı</b> |                          |          |           |
|                                     | ≤ 20 mm/saat             | 11       | 25        |
|                                     | >20 mm/saat              | 33       | 75        |
| <b>LDH enzim düzeyi</b>             |                          |          |           |
|                                     | ≤ 500 IU/ml              | 32       | 70.5      |
|                                     | > 500 IU /ml             | 12       | 29.5      |

Tanı anında birer hastada epilepsi, ataksi telenjektazi, sol ventrikül sınırdaki fonksiyon bozukluğu ve nefrolitiazis saptandı.

Kemoterapi protokolü olarak 2001-2002 yılları arasında tanı alan üç hastaya alterne ABVD/COPP, bir hastaya da OEPA/COPP tedavisi verildi. 2002-2009 yılları arasında tanı alan erken evre (evre I-II) 17 hastaya üç kür ABVD tedavisi ve ileri evre (evre III-IV) 22 hastaya altı kür ABVD tedavisi uygulandı. Bir hasta (evre IIIS) dört kür ABVD sonrası hastalıksız olarak tedaviyi yarım bıraktı. Üç kür KT sonunda erken evre (evre I-II) hastaların tamamı ve ileri evre (evre III-IV) hastalardan 12’sinin (%44.4) tam remisyonda, 15’inin (%55.6) kısmi remisyonda olduğu tespit edildi. Kısmi remisyon kabul edilen ileri evre 15 hastada altı kür KT±RT tedavisi sonunda tam remisyon sağlandı. Progresif veya stabil hastalık hiçbir hastada gözlenmedi.

Radyoterapi hastaların 36'sına (%81.8) uygulandı. 14 (%38.8) hasta merkezimizde, 22 (%61.2) hasta dış merkezlerde RT aldı. Radyoterapi uygulanacak alanlar ve dozu; hastalığın evresi, tutulum alanları ve KT yanıtına göre RT uygulanılan merkez tarafından belirlendi. Radyoterapi doz aralığı 1590-4500 cGy ve RT doz ortalaması  $2546 \pm 681$  cGy olarak bulundu. Radyoterapi uygulanan lenf nodu bölgeleri Tablo 12'de yer almaktadır.

**Tablo 12.** Hodgkin lenfomalı hastalarda RT uygulanan lenf nodu bölgeleri

| Radyoterapi alanı                       | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-----------------------------------------|----------|-----------|
| Boyun                                   | 6        | 13.6      |
| Mediasten                               | 3        | 6.8       |
| Manto                                   | 3        | 6.8       |
| Mini manto                              | 2        | 4.5       |
| Boyun + mediasten                       | 4        | 9.1       |
| Mediasten + abdomen                     | 1        | 2.3       |
| Mediasten + paraaortik                  | 1        | 2.3       |
| Mediasten + supraklavikular             | 2        | 4.5       |
| Dalak + paraaortik                      | 2        | 4.5       |
| Boyun + paraaortik                      | 1        | 2.3       |
| Boyun + supraklavikular                 | 8        | 18.2      |
| Mediasten + dalak + supraklavikular     | 1        | 2.3       |
| Boyun + supraklavikular + dalak         | 1        | 2.3       |
| Boyun + manto + supraklavikular + dalak | 1        | 2.3       |

Hastalardan sekizine KT sonrası RT verilmedi. Bunlardan altı hasta ileri evre (beşi evre III, biri evre IV) hastalığa sahip KT sonrası tam yanıt alınmıştı. Nodüler lenfosit predominant tip ve evre I hastalığı olan bir hastaya da KT sonrası RT uygulanmadı. Evre IIIS olan bir hasta ise dört kür KT sonrası hastaliksız olarak tedaviyi bıraktığı için RT alamadı.

Çalışmaya alınan 44 hastanın dördünde (%9.1) relaps saptandı. Hastaların relaps zamanları 10-72 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $33.7 \pm 28.5$  ve medyan 26.5 ay olarak bulundu. Relaps yapan hastaların hepsi erkek ve ileri evre (evre IIIS-IV) hastalığa sahipti. Histopatolojik alt grubuna göre iki hasta mikst selüler, bir hasta

nodüler sklerozan, bir hasta lenfositten zengin tip idi. Altı kür KT ve tutulmuş alana RT almışlardı. Hastaların üçünde primer hastalıkta tutulan lenf nodu bölgesinde ve birinde ise primer hastalıktan farklı bir lenf nodu bölgesinde relaps saptandı. Relaps yapan hastaların hepsine kurtarma KT'si verildi. Primer hastalığından farklı lenf nodu bölgesinde relaps olan bir hastaya KT sonrası tutulmuş alana RT uygulandı.

Dalakta relaps şüphesi olan bir hastaya (2 no'lu hasta) kesin tanı için splenektomi yapıldı. Patoloji sonucu HL tutulumu ile uyumlu olarak rapor edildi. Relaps görülen tüm hastalar kurtarma tedavisi sonrası tam remisyonda iken, iki hastada ikinci kez primer hastalık bölgesinden relaps oldu. Bu hastalar ikinci kez kurtarma KT'si sonrası hastalıksız olarak takip edilmektedir. Relaps HL hastalarının klinik özellikleri Tablo 13'te gösterilmektedir.

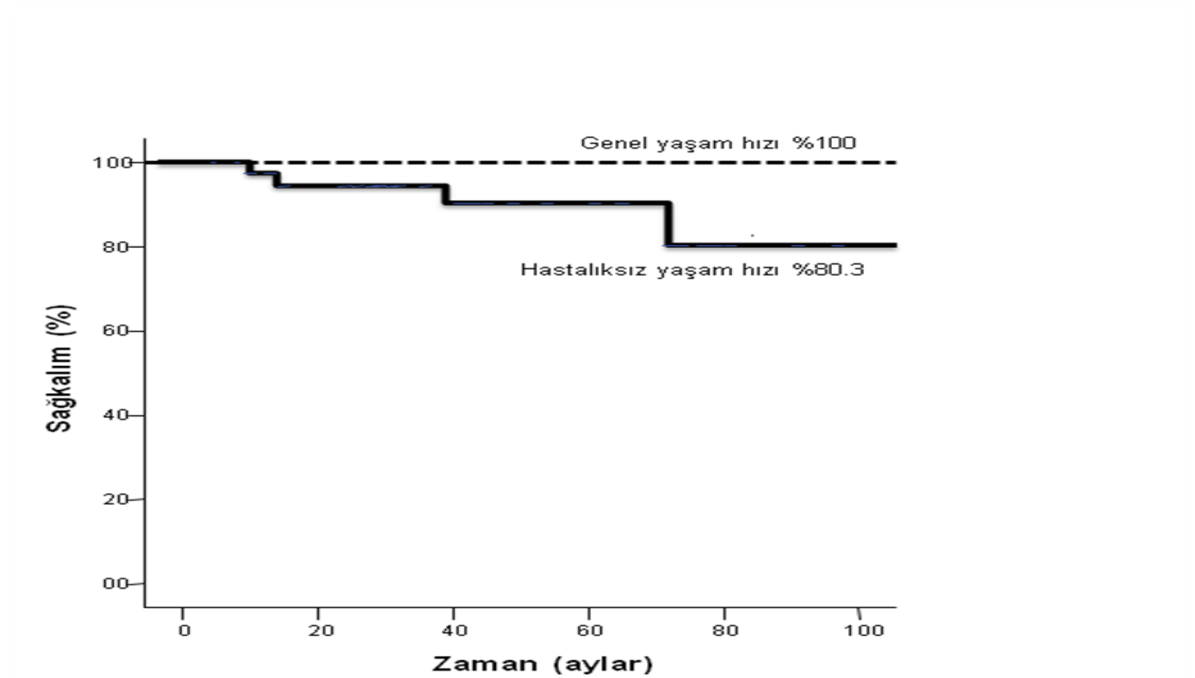
**Tablo 13.** Relaps yapan Hodgkin lenfomalı hastaların klinik özellikleri

|                                              | 1. hasta                                        | 2. hasta                 | 3. hasta                                                    | 4. hasta                                |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Yaş</b>                                   | 7                                               | 16                       | 7                                                           | 14                                      |
| <b>Cinsiyet</b>                              | Erkek                                           | Erkek                    | Erkek                                                       | Erkek                                   |
| <b>Evre</b>                                  | IIIS                                            | IV                       | IIIS                                                        | IIIS                                    |
| <b>Histopatoloji</b>                         | Mikst selüler                                   | Nodüler sklerozan        | Mikst selüler                                               | Lenfositten zengin                      |
| <b>Primer tedavi</b>                         | 6 kür ABVD + RT                                 | 6 kür ABVD + RT          | 6 kür ABVD-COPP + RT                                        | 6 kür ABVD + RT                         |
| <b>Relaps sayısı</b>                         | 2                                               | 1                        | 2                                                           | 1                                       |
| <b>Tanı ve 1. relaps arasında geçen süre</b> | 72 ay                                           | 14 ay                    | 10 ay                                                       | 39 ay                                   |
| <b>Tanı ve 2. relaps arasında geçen süre</b> | 85 ay                                           | —                        | 26 ay                                                       | —                                       |
| <b>Relaps bölgesi</b>                        | Primer hastalık ile aynı                        | Primer hastalık ile aynı | Primer hastalık ile aynı                                    | Primer hastalıktan farklı aksiler bölge |
| <b>Kurtarma tedavi</b>                       | 1. relaps: 6 kür COPP<br>2. relaps: 6 kür *EVAP | 6 kür COPP               | 1. relaps: 1 kür OEPA – 2 kür ABVD<br>2. relaps: 6 kür COPP | 6 kür COPP + RT                         |

\*Kemoterapi protokolleri Ek-1'de verilmiştir.

Hastaların takip süresi 3-100 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi  $43.7 \pm 28.5$  ay, medyan 42.5 aydı. Son takip durumlarına göre 34 (%77.3) hasta hastalıksız izlemde, 10 (%22.7) hasta hastalıksız terk olarak değerlendirildi.

Tüm hastalarda altı yıllık genel yaşam hızı %100 ve altı yıllık hastalıksız yaşam hızı  $80.3 \pm 10.6$  bulundu (Şekil 4).



**Şekil 4.** Hodgkin lenfomalı 44 hastanın altı yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları

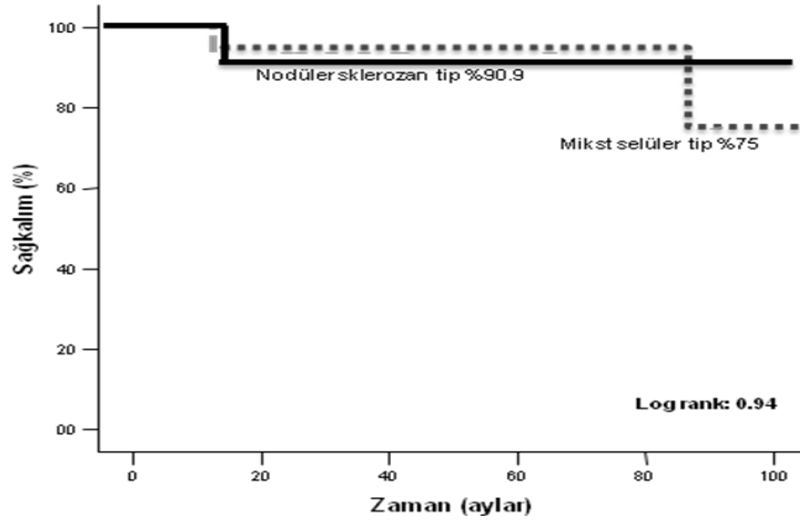
Hastaların 40'ı (%91) ABVD KT protokolü ile tedavi edildiği ve diğer KT'leri alan gruptaki hasta sayısı az olduğu için KT protokolüne göre hastalıksız yaşam hızları karşılaştırılmadı.

Hastaların yaş grupları, cinsiyet, histopatolojik alt tip, klinik evre, B semptomları varlığı, bulky ve ektranodal hastalık durumlarına göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları Tablo 14'te yer almaktadır.

**Tablo 14.** Hodgkin lenfomalı hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerine göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları

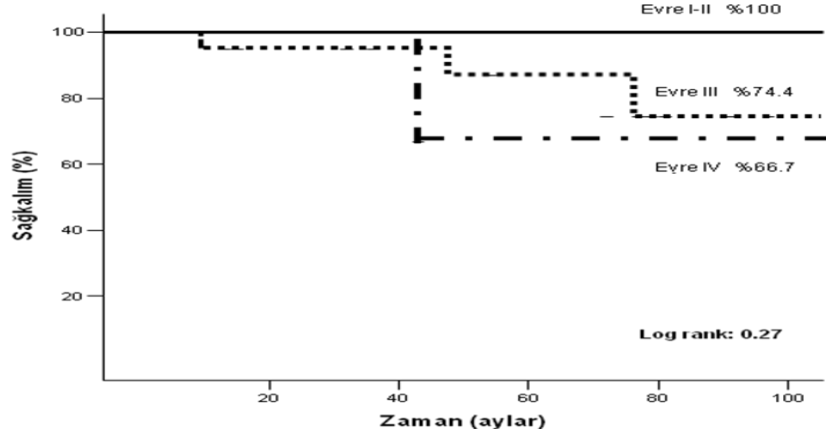
|                             | Hasta sayısı (n) | Hastalıksız yaşam hızı(%) | Log rank değeri |
|-----------------------------|------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>Tüm hastalar</b>         | 44               | 80.3                      |                 |
| <b>Yaş dağılımı</b>         |                  |                           | 0.41            |
| < 5yaş                      | 2                | 100                       |                 |
| 5-9 yaş                     | 22               | 80.7                      |                 |
| 10-14 yaş                   | 15               | 90                        |                 |
| 15-18 yaş                   | 5                | 66.7                      |                 |
| <b>Cinsiyet</b>             |                  |                           | 0.30            |
| Erkek                       | 34               | 76.5                      |                 |
| Kız                         | 10               | 100                       |                 |
| <b>Evre</b>                 |                  |                           | 0.27            |
| I                           | 2                | 100                       |                 |
| II                          | 15               | 100                       |                 |
| III                         | 24               | 74.4                      |                 |
| IV                          | 3                | 66.7                      |                 |
| <b>Histopatolojik tip</b>   |                  |                           | 0.65            |
| N. lenfosit predominant     | 2                | 100                       |                 |
| Mikst selüler               | 19               | 75                        |                 |
| Nodüler sklerozan           | 13               | 90.9                      |                 |
| Lenfositten zengin          | 4                | 50                        |                 |
| Lenfositten fakir           | 5                | 100                       |                 |
| Sınıflandırılmayan          | 1                | 100                       |                 |
| <b>B semptomları</b>        |                  |                           | 0.98            |
| Var                         | 20               | 73.3                      |                 |
| Yok                         | 24               | 89.9                      |                 |
| <b>Ekstranodal hastalık</b> |                  |                           | 0.54            |
| Var                         | 4                | 75                        |                 |
| Yok                         | 40               | 79                        |                 |
| <b>Bulky hastalık</b>       |                  |                           | 0.10            |
| Var                         | 8                | 41.7                      |                 |
| Yok                         | 36               | 91.1                      |                 |

Bu epidemiyolojik ve klinik özelliklerden hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı derecede altı yıllık hastalıksız yaşam hızını etkilemediği görüldü ( $\log \text{rank} > 0.05$ ). En sık görülen iki histopatolojik tipin (mikst selüler ve nodüler sklerozan tipleri) altı yıllık hastalıksız yaşam hızları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $\log \text{rank} > 0.05$ ). Hastaların mikst selüler ve nodüler sklerozan tiplere göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları Şekil 5'te gösterilmektedir.



**Şekil 5.** Hodgkin lenfomalı hastaların histopatolojik tiplere göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları

Evrelere göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $\log \text{rank} > 0.05$ ). Hastaların klinik evrelerine göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları Şekil 6'da yer almaktadır.



**Şekil 6.** Hodgkin lenfomalı hastaların klinik evrelere göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları

Tedavi öncesi laboratuvar verilerinden prognostik önemi olabilecek; hemoglobin düzeyi, beyaz küre sayısı, ESH, LDH enzim düzeyine göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları Tablo 15’te gösterilmektedir.

**Tablo 15.** Hodgkin lenfomalı hastaların tanı anındaki laboratuvar parametrelerine göre altı yıllık hastalıksız yaşam hızları

|                          | Hasta sayısı (n) | Hastalıksız yaşam hızı(%) | Log rank değeri |
|--------------------------|------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>Hemoglobin düzeyi</b> |                  |                           | 0.94            |
| ≤ 11 gr/dL               | 24               | 78.1                      |                 |
| > 11 gr/dL               | 20               | 87.3                      |                 |
| <b>Beyaz küre sayısı</b> |                  |                           | 0.23            |
| ≤ 13.500/mm <sup>3</sup> | 35               | 72.8                      |                 |
| >13.500/mm <sup>3</sup>  | 9                | 100                       |                 |
| <b>ESH</b>               |                  |                           | 0.63            |
| ≤ 20 mm/saat             | 11               | 81.4                      |                 |
| > 20 mm/saat             | 33               | 88.9                      |                 |
| <b>LDH</b>               |                  |                           | 0.74            |
| ≤ 500 IU/ml              | 32               | 79.6                      |                 |
| > 500 IU/ml              | 12               | 88.9                      |                 |

Bu laboratuvar parametrelerinden hiçbirinin altı yıllık hastalıksız yaşam hızlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilemediği görüldü (log rank>0.05).

Tedavi sırasında altı (%13.6) hastada KT'ye sekonder transfüzyon ihtiyacı gösteren anemi, üçer (%6.8) hastada ise suçiçeği ve febril nötropeni görüldü.

Tedavi sonrası takipte boyun/mediasten bölgesine RT alan üç (%8.8) hastada primer hipotiroidi saptandı. Primer hipotiroidi olan hastalara uygulanan RT doz ortalaması  $3233 \pm 1101$  cGy iken diğer hastaların RT doz ortalaması  $2486 \pm 628$  cGy olarak saptandı ( $p=0.08$ ).

Antrasiklin grubu içeren KT protokolü alan ve mediastene RT uygulanan üç (%6.8) hastada EKO ile mitral yetmezlik tespit edildi. Tanı anında sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastanın, KT alırken ve tedavisi bittikten sonra yapılan kontrol EKO normal bulundu.

Hastaların birinde tedavi sonrası biyopsi ile kanıtlanmış histiyositozis-x'e bağlı akciğer tutulumu saptandı. Sekonder malignansi izlem süresince hiçbir hastada görülmedi.

## 5. TARTIŞMA

Hodgkin lenfoma çocukluk çağında görülen kanserlerin %6'sını, lenfomaların ise %40'ını oluşturmaktadır (2). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu tümör kayıtlarına göre lenfomalar çocukluk çağı kanserlerinin %16.7'sini, HL ise %9.9'unu meydana getirmektedir (3). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bölüm'ünde Ocak 2001-Ekim 2009 arasında tanı alan ve tedavi edilen 484 çocukluk çağı kanser vakasının %9.9'unu HL tanılı hastaların oluşturduğu saptandı.

Hodgkin lenfomanın gelişmekte olan ülkelerde görülme yaşı, cinsiyet ve histopatolojik tiplerine göre dağılımı gelişmiş ülkelere farklılıklar göstermektedir (1). Bimodal yaş dağılımı gösteren HL'nın ilk piki gelişmiş ülkelere 20'li yaşlarda gözlenirken, gelişmekte olan ülkelere adolesan çağdan önce, hatta ilk dekada görülür (1,17,18).

Gelişmiş ülkelere yapılan çalışmalarda medyan tanı yaşı 12-13 yıl arasında olup, beş yaşın altındaki hasta oranı %5 civarındadır. Erkek/kız oranı ise 1.2-1.7 arasındadır (74-76). Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelere HL medyan tanı yaşı 7-10 yıl arasında olup, beş yaşından küçük hasta oranı %10-30 arasında değişmektedir. Erkeklerde kızların en az üç katı sıklıkta görülmektedir (7,77-80).

Büyükpamukçu ve arkadaşlarının (17), yaşları 2-21 arasında değişen 614 hastayı içeren 34 yıllık geniş serilerinde medyan tanı yaşı sekiz yıldır. Hastaların 93'ü (%15) beş yaşın altında, 281'i (%46) beş-dokuz yaş arasında, 192'si (%32) 10-14 yaş arasında, 48'i (%7) 15-18 yaş arasında olup, erkek/kız oranı: 5.3 olarak bildirilmiştir.

Serimizdeki hastaların tanı yaşları 2.9-15.6 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş  $9.05 \pm 3.83$  yıl ve medyan tanı yaşı 8.54 yıl bulundu. Erkek/kız oranı 3.4 olarak saptandı. Yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde hastaların %50'sinin beş-dokuz yaş arasında yer aldığı, %4.5'inin ise beş yaşından küçük olduğu saptandı.

Hastalarımızın bu epidemiyolojik verileri gelişmekte olan ülkelere HL tipine uymaktadır. Hodgkin lenfomalı hastaların histopatolojik tiplere göre dağılımına

bakıldığında gelişmekte olan ülkelerde mikst selüler tip, gelişmiş ülkelerde ise nodüler tip daha sık görülmektedir (1).

Nodüler sklerozan tip Danimarka-İsveç'te (81) %70, Fransa'da (76) %62, Amerika'da (82) %76.1 oranında görülürken, mikst selüler tip ise Hindistan'da (77) %86 ve Arjantin de (78) %52 oranında bildirilmiştir.

Büyükpamukçu ve arkadaşlarının (17) serisinde hastaların %56'sında mikst selüler tip, %15'inde ise nodüler sklerozan tip görülmektedir. Nodüler sklerozan tipin sıklığı, 1991-2000 yılları arasında %19 iken 2001-2005 yılları arasında %35'tir. Mikst selüler tipin sıklığı ise aynı dönemlerde %56'dan %43'e düşmüştür. Bu değişimin son yıllarda ülkemizdeki sosyoekonomik düzeyin artmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da en sık görülen histopatolojik tipin mikst selüler tip (%32-60.6) olduğu bildirilmiştir (18,79,80).

Serimizdeki hastalarda en sık mikst selüler tip 19 (%43.2) hastada, ikinci sıklıkta nodüler sklerozan tip 13 (%29.5) hastada saptandı. Bu oranlar ülkemizdeki ve gelişmekte olan ülkelerdeki sonuçlar ile benzetmekle beraber Büyükpamukçu ve arkadaşlarının 2001-2005 yılları arasındaki mikst selüler ve nodüler sklerozan tipin görülme sıklığı ile daha uyumludur.

Gelişmekte olan ülkelerde Hodgkin lenfomaya özgü bu epidemiyolojik farklılıklar, özellikle EBV enfeksiyonunun daha sık ve erken yaşta geçirilmesi ve sosyoekonomik koşulların kötü olması ile açıklanmaktadır (1,18). Amerika ve Avrupa'daki ülkelerde HL dokularında EBV pozitiflik oranı %40-50 iken Güney Amerika, Hindistan ve Afrika'da bu oran %92-94 arasında değişmektedir (79). Çavdar ve arkadaşları (18) Türk çocuklarının %46.3'nün bir yaş civarında EBV'ye maruz kaldığını, HL hastalarında EBV IgG pozitiflik oranının %94 ve HL'li hastaların tümör dokularında LMP-1 pozitifliğinin %73.6 olduğunu bildirmişlerdir. Hastalarımızda EBV serolojisi hepsinde çalışılmamakla beraber Çavdar ve arkadaşlarının (18) çalışmasında olduğu gibi, hastalarımızın da EBV enfeksiyonunu erken ve sık geçirdiği düşünülebilir.

Hodgkin lenfomada semptomların başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen medyan süre birçok çalışmada ortalama dört ay olarak bildirilmektedir (1,27). Arya ve arkadaşlarının çalışmasında (77) bu süre ortalama 15 ay, Viani ve arkadaşlarının (83)

çalışmasında ise ortalama altı aydır. Çalışmamızda semptomların başlaması ve tanı konulmasına kadar geçen süre 1-24 ay arasında değişmekte olup medyan süre 3 ay olarak tespit edildi.

Hodgkin lenfomalı hastalar %60-80 oranında boyunda şişlik yakınması ile başvurumaktadırlar. Hodgkin lenfoma serilerinde B semptomlarının görülme oranı %20-42 arasında değişmektedir (17,18,79,82). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların %72.7'si boyunda şişlik yakınması ile başvurdu. B semptomları hastalarımızın %45'inde mevcuttu. B semptomu olan hastaların %85'i ileri evre hastalığa sahipti ( $p=0.008$ ). Büyükpamukçu ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada da B semptomları ile ileri evre hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Hodgkin lenfoma hastalarının tanı anında fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle, %76'sında servikal bölge, %60'ında ise mediastinal bölgedeki lenf nodlarının tutulduğu görülmektedir. Ekstranodal tutulum genellikle akciğer, karaciğer, plevra, perikard bölgelerinde sık görülmektedir (1). Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda da servikal bölge tutulumu %76.1-94.4 arasında, mediastinal tutulum ise %9-74 arasında değişmektedir. Ekstranodal tutulum oranı %13-34.6, bulky hastalık oranı ise %14-66 arasında rapor edilmektedir (17,18,77,80,82).

Çalışmamızda hastaların en sık servikal bölgelerinin (%88.6) tutulduğu ve bunu mediasten tutulumunun (%52.3) takip ettiği görüldü. Bulky mediastinal hastalık sekiz (%18.2) hastada tespit edildi. Hastalarımızın birinde kemik iliği tutulumu, dördünde ise ekstranodal akciğer tutulumu saptandı. Hasta grubumuzdaki tutulum bölgelerinin sıklığı diğer çalışmalar ile benzer özellikler göstermektedir.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yapılmış çalışmalar arasındaki karakteristik epidemiyolojik farklılıkların yanı sıra, gelişmekte olan ülkelerde ileri evre hastalık sıklığı gelişmiş ülkelere oranla daha fazladır (74). Gelişmekte olan ülkelere (77,78) ileri evre hastalık oranı %40.2-45.3 iken, gelişmiş ülkelere (54,75,84) bu oran %31-32.3 arasında değişmektedir.

Büyükpamukçu ve arkadaşlarının (17) serisinde hastaların %42'si ileri evre, %58'i erken evre hastalık ile başvurmuşlardır. Tanı anında ileri evre hastalık ile başvuran hasta oranı çalışmanın ilk yıllarında (1971-1980) %62 iken, son dönemde

(2001-2005) %47 olarak saptanmıştır. Çavdar ve arkadaşları (18) ise ileri evre hastalık %65.3, erken evre hastalık %34.7 olarak bildirmiştir. Ülkemizin batı bölgesinde (İzmir) yapılmış çalışmada ileri evre hastalık oranı %40'tır (80).

Serimizdeki hastaların 27'si (%61.4) ileri evre, 17'si (%38.6) erken evre hastalık ile başvurdu. İleri evre hastalık ile başvuru oranının ülkemizdeki bazı merkezlerde yapılmış olan çalışmalara göre daha yüksektir. Bunun sebebi bölgemizin sosyoekonomik düzeyinin Ankara ve İzmir bölgelerine göre daha düşük olması ve bölgemizde sağlık hizmetlerine ulaşımındaki güçlüklerden kaynaklanabilir.

Çocukluk çağı HL'de klasik tedavi olarak KT ve tutulmuş alana, düşük doz RT verilmesi benimsenmiştir (1,48). Merkezimizde de HL tanısı alan evre I-II hastalara üç kür, evre III-IV hastalara altı kür KT uygulandı. Kemoterapi olarak birçok çalışmada etkinliği yüksek ve yan etkisi MOPP protokolüne göre daha düşük olduğu gösterilen ABVD protokolü tercih edildi (17,85,86).

Hastaların 36'sına (%81.8) KT sonrası RT uygulandı. Merkezimizin radyasyon ünitesinin faaliyette olmadığı dönemlerde, RT uygulanan hastaların 22'sine (%61.2) dış merkezlerdeki RT ünitelerinde tedavi verildi. Radyoterapi doz aralığı 1590-4500 cGy ve ortalama RT dozu  $2546 \pm 681$  cGy'dir. Radyoterapi uygulanmayan sekiz hastanın altısı ileri evre (beşi evre III, biri evre IV) hastalığa sahip ve KT sonrası tam yanıt alındığı için, biri de nodüler lenfosit predominant tip ve evre I hastalığa sahip olduğundan RT verilmedi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da ileri evre hastalıkta KT sonrası tam yanıtı olan RT uygulanmayan ve KT sonrası parsiyel yanıtı olan RT uygulanan hasta grupları arasında genel sağkalımda fark olmayıp sadece hastalıksız sağkalımda tedaviye RT'nin eklenmesinin daha faydalı olduğu bildirilmiştir (53,54). Nodüler lenfosit predominant HL'de ise günümüzde standart tedavi KT ve tutulmuş alana, düşük doz RT olmasına rağmen erken evre hastalarda tek başına KT, RT veya cerrahi rezeksiyon ile de iyi sonuçlar elde edilmektedir (87,88). Bizim serimizdeki ileri evre hastalığı olan KT sonrası tam yanıt sağlanan ve RT verilmeyen altı hasta ile nodüler lenfosit predominant tip evre I hastalığı olan bir hastada, 3-91 ay arasında değişen ve ortalama  $22.1 \pm 30.6$  ay olarak belirlenen izlem süresince relaps görülmedi.

Hodgkin lenfomada relapsların büyük bölümü primer tedaviden sonra ilk üç yıl içinde görülmektedir. Ancak tanıdan 10 yıl sonra relaps gelişen hastalar da rapor edilmiştir (1,5,6). Ülkemizde ve yurtdışında yapılmış çalışmalarda relaps oranı %4.6-20.7 olarak bildirilmekte ve medyan relaps zamanı 8.5-18 ay arasında değişmektedir (54,76,79,82). Uysal ve arkadaşlarının (80) çalışmasında relaps oranı %21'dir. Hastaların beşinde 9-18 aylar arasında, üçünde ise 55, 74 ve 77. aylarda geç relaps saptanmıştır.

Serimizde tedavi sonrası tam remisyonda olan 44 hastadan dördünde (%9.1) relaps saptandı. Ölüm, progresif veya refrakter hastalık görülmedi. Hastaların relaps zamanları 10-72 ay arasında değişmekte olup, ortalama relaps zamanı  $33.7 \pm 28.5$  ay medyan relaps zamanı 26.5 ay olarak bulundu. Relaps yapan hastaların hepsi erkek ve ileri evre (evre IIIS-IV) hastalığa sahipti. Hastalardan ikisi mikst selüler, birer hasta nodüler sklerozan ve lenfositten zengin histopatolojik tipteydi. Tedavi olarak KT ve tutulmuş alana RT uygulanmıştı. Serimizdeki relaps oranı literatürde rapor edildiği gibidir. Relapsların üçü üç yıl içerisinde gelişirken, bir hastamızda 72 ay gibi geç dönemde relaps görüldü. Relaps yapan hastalar histopatolojik tip ve evre açısından kötü prognostik faktörlere sahipti. Bu hastaların hepsinde kurtarma KT'si ile tam remisyon sağlandı.

Hodgkin lenfomanın modern KT ve RT uygulamalarıyla tedavi edilebilirliği artmış ve hastaların hayatta kalma süreleri uzamıştır. Kemoterapi ve RT'nin birlikte kullanıldığı çalışmalarda hastalıksız yaşam hızı %55-98 arasında, genel yaşam hızı ise %71-100 arasında değişmektedir (1,82,89). Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastalıksız yaşam hızı %60-90.7 arasında, genel yaşam hızı ise %83-97 arasında bildirilmiştir (17,79,80,90).

Çalışmamızda hastaların takip süresi 3-100 ay arasında ve medyan 42.5 ay olarak saptandı. Hastalarımızın altı yıllık hastalıksız yaşam hızı %80.3 ve genel yaşam hızı %100 olarak tespit edildi. Serimizdeki yaşam hızları literatürdeki diğer çalışmalara benzemektedir.

Yurtdışında yapılan bazı çalışmalarda beyaz küre yüksekliği, anemi, B semptomlarının varlığı, bulky mediastinal hastalık kötü prognostik faktör olarak

bulunmuştur (82,90). Büyükpamukçu ve arkadaşlarının (17) serisinde ileri evre, ileri yaş, B semptomlarının varlığı, anemi, lökositoz, ektranodal hastalık kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Oğuz ve arkadaşlarının (79) çalışmasında ise ileri evre, anemi, ektranodal hastalık kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda ise bu prognostik faktörlerin yaşam hızlarına etkisi saptanmamıştır (80,90,91).

Serimizde de yaş, cinsiyet, evre, bulky mediastinal hastalık, ektranodal hastalık, B semptomları varlığı, histopatolojik tip, anemi, lökositoz, ESH ve LDH yüksekliğinin altı yıllık hastalıksız yaşam hızını etkilemediği görüldü (log rank>0.05). Ancak erken evre (evre I-II %100) ve ileri evre (evre III %74.4, evre IV %66.7) hastaların altı yıllık hastalıksız yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da erken evre hastaların yaşam hızları daha yüksek bulundu.

Hodgkin lenfomada tedavi sırasında KT'ye bağlı kemik iliği supresyonu ve enfeksiyonlara eğilimde artış görülür. Geç dönem yan etkiler ise; kardiyak, pulmoner ve endokrin sekeller ve ikincil malignansiler olarak bildirilmektedir (1,5,6). Kemoterapi sırasında kemik iliği supresyonu %3.5-14.5, suçiçeği enfeksiyonu geçirme sıklığı %3.5-35 arasında değişmektedir (74,77,82).

Çalışmamızda ise hastaların %13.6'sında transfüzyon gerektiren anemi, %6.8'inde suçiçeği enfeksiyonu ve %6.8'inde febril nötropeni görüldü. Yan etki oranlarımız literatüre göre kabul edilebilir düzeydedir.

Hodgkin lenfoma hastalarında hipotiroidi sık rastlanılan geç bir yan etkidir. Radyoterapi dozu ile hipotiroidi sıklığı artış göstermektedir. Constine ve arkadaşlarının (92) yaptığı çalışmada boyun bölgesine RT alan çocuklarda 2600 cGy altındaki dozlarda tiroid fonksiyon bozukluğu riski %17 iken, 2600 cGy üzeri dozlarda bu risk %78'e çıkmaktadır. Serimizdeki boyun ve/veya mediastene RT uygulanmış hastalardan üçünde (%8.8) primer hipotiroidi saptandı. Primer hipotiroidi olan hastalara uygulanan ortalama RT dozu ( $3233 \pm 1101$  cGy) diğer hastaların ortalama RT dozundan yüksek ( $2486 \pm 628$  cGy) bulundu ( $p=0.08$ ). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da RT doz artışı serimizdeki hipotiroidi vakalarından sorumlu olabilir.

Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan vinca alkaloidleri, alkilleyici ajanlar ve en önemlisi antrasiklinlerin kardiyotoksik yan etkileri vardır. Radyoterapi ile birlikte kullanıldıklarında kardiyotoksik etki artmaktadır (1,5,6). Ancak serimizdeki hastalarda ciddi ve semptomatik kardiyak bozukluk görülmedi. Sadece üç (%6.8) hastada EKO ile mitral yetmezlik tespit edildi.

Bhatia ve arkadaşları (66) HL'li hastalarda sekonder malignansi insidansını 20 yılda %10.6, 30 yılda ise %26.3 olarak rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada HL hastalarının 10 yıllık takibinde sekonder malignansi riski %3.2 olarak bildirilmiştir (76). Bu çalışmada hiçbir hastada sekonder malignansi gelişmedi. Ancak hastaların uzun dönem takiplerinde sekonder malignansi gelişme riski devam etmektedir.

Sonuç olarak serimizdeki HL hastalarının epidemiyolojik özellikleri gelişmekte olan ülkelerde görülen HL'nin epidemiyolojik özelliklerine (erken yaş, erkek cinsiyet ve ileri evre) uymaktadır. ABVD KT protokolü ve tutulmuş alana, düşük doz RT ile elde edilen tedavi sonuçları oldukça başarılıdır. Ancak son yıllarda hastaların risk gruplarına göre sadece KT veya KT+RT ile tedavi edilerek yan etkiler daha da azaltılmaya çalışılmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniği'nde Ocak 2001-Mart 2009 döneminde HL tanısı alan ve tedavi uygulanan 44 hastanın retrospektif kayıtları incelendi.

1. Hodgkin lenfoma hastalarının tanı yaşları 2.9-15.6 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $9.05 \pm 3.83$  yıl ve medyan tanı yaşı 8.54 yıl bulundu. Hastalık erkeklerde daha sık görülmekte ve erkek/kız oranı 3.4'tür. Histopatolojik tip olarak ise en sık mikst selüler (%43) tip saptandı. Bu özellikler gelişmekte olan ülkelerdeki HL tipine uymaktadır.
2. Hastaların %88.6'sında servikal bölge lenf nodları tutulmaktadır. Bu bölgedeki lenf bezlerinde büyüme erken fark edilmekte ancak HL'deki büyüme hızının yavaş olması doktora başvuru süresini uzatmaktadır.
3. Hastaların %61.4'ü ileri evre (evre III-IV) hastalık ile başvurmuştur. Bu özellikte gelişmekte olan ülkelerdeki HL tipine benzemektedir.
4. Hastalarımızın 40'ına (%91) KT protokolü olarak 3-6 kür ABVD, RT ise 36'sına (%81.2) uygulandı. Bu tedavi ile altı yıllık genel yaşam hızı %100 ve altı yıllık hastalıksız yaşam hızı %80.3 olarak tespit edildi. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur. Yaş, cinsiyet, evre, histopatolojik tip, bulky hastalık, ektranodal hastalık, B semptomları, anemi, lökositoz, ESH ve LDH yüksekliğinin altı yıllık hastalıksız yaşam hızını etkilemediği saptandı.
5. Sekiz hastaya (altı hasta ileri evre, bir hasta erken evre) RT verilmedi. Bu hastalarda 3-91 ay arasında değişen ve ortalama  $22.1 \pm 30.6$  ay olarak belirlenen izlem süresince relaps görülmedi. Son yıllarda hastaların risk gruplarına göre hastalar sadece KT ile tedavi edilerek yan etkiler daha da azaltılmaya çalışılmaktadır.

6. Hastaların dördünde (%9.1) relaps gelişti. Üç relaps ilk üç yıl içerisinde olurken biri 72. ayda relaps oldu. Geç relapsların saptanması açısından hastaların uzun süreli izlemi önemlidir.
7. Tedavi sonrası geç dönem yan etkilere bakıldığında RT alan hastaların üçünde (%8.8) primer hipotiroidi saptandı. Her ne kadar primer hipotiroidi gelişen hastaların ortalama RT dozu ile diğer hastaların ortalama RT dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da, RT'nin primer hipotiroidi gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.
8. Sekonder malignansi izlem dönemi boyunca görülmedi. Ancak uzun süreli izlemde gelişme olasılığı vardır.

Sonuç olarak serimizdeki hastalarımızın epidemiyolojik, klinik özelliklerinin belirlenmiş olması ve tedavinin başarısı gelecekteki HL hastalarımızın tedavilerinin planlamasında ve yan etkilerin azaltılmasında yol gösterici olacaktır.

## **7. KAYNAKLAR**

- 1- Hudson MM, Onciu M, Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006:694-721.
- 2- Lanzkowsky P. Hodgkin's disease. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 4 th ed. 2005:453-490
- 3- Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: a Turkish pediatric oncology group study. Ped Blood Cancer 2004;43:452-455.
- 4- Straathof KCM, Bollard CM, Rooney CM, Heshlop HE. Immunotherapy for Epstein-Barr- Virus Associated Cancers in Children. Oncologist. 2003;8:83-98.
- 5- Karayalçın G. Hodgkin disease. Lanzkowsky P (ed). In: Manual of Pediatric Hematology and oncology. Third edition, San Diego, California, 2000:413-443
- 6- Hutchison RE, Uner A. Biology and Pathology of Hodgkin' Disease. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (eds). In: Pediatric Lymphomas. Berlin Heiderberg, Springer-Verlag 2007:7-33.
- 7- Strenberg C. Uber eine Eigenartigie unter dem Bilde der Pseudoleukemie verlaufende Tuberculoses des lymphatischen. Apparates Z Heikild. 1898;19:21-28.
- 8- Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special Reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins Rep. 1902;10:133-135.

- 9- Donaldson SS, Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (eds). Introduction and historical background: Pediatric Hodgkin Lymphoma. In: Pediatric Lymphomas. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2007:1-5.
- 10- Acharya S, Sarafoğlu K, LaQuaglia M. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence, Cancer. 2003;97:2397-2403.
- 11- Kaplan HS, Gardner S. “Sternberg-Reed” giant cell of Hodgkin’s disease: cultivation in vitro heterotransplantation, and characterization as neoplastic macrophages. Int J Cancer. 2002;19:511-527.
- 12- Andriko JA, Aguilera NS, Nandedkar MA, Abbondanzo SL. Childhood Hodgkin’s disease in the United States: an analysis of histologic subtypes and association with Epstein Barr virus. Mod Pathol. 1997;10:366-371.
- 13- Spitz MR, Sider JG, Johnson CC. Ethnic patterns of Hodgkin disease incidence among children and adolescents in the United States, J Natl Inst. 1986;76:235-239.
- 14- Klinik Gelişim, İstanbul Tabib Odası Süreli Bilimsel Yayını 2007, Cilt 20, Sayı:2 sayfa 11-15.
- 15- Westergard T, Melbye M, Pedersen JB, Frisch M, Olsen JH, Andersen PK, et al. Birth order, sibship size and risk of Hodgkin’s disease in children and young adults: a population-based study of 31 million person years. Int J Cancer. 1997;72:977-981.
- 16- Ertem U, Duru F, Dağdemir A, Taçyıldız N, Pamir A, Akçayöz A, et al. Hodgkin’s disease in 82 Turkish children diagnosed over a 10 year period: epidemiological, clinical, and histopathologic features and prognosis with prolonged chemotherapy. Pediat Hematol Oncol. 1997;14:359-366.

- 17- Büyükpamukçu M, Varan A, Akyüz C, Atahan L, Özyar E, Kale G, et al. The treatment of childhood Hodgkin lymphoma: Improved survival in a developing country. *Acta Oncologica*. 2009;48:44-51.
- 18-Çavdar AO, Pamir A, Gözdaşoğlu S, Babacan E, Yavuz G, Ünal E, et al. Hodgkin Disease in Children: Clinicoepidemiologic and Viral (Epstein-Barr Virus) Analyses. *Med Pediatr Oncol*. 1999;32:18–24.
- 19- Connelly RR, Christine BW. A cohort study of cancer following infectious mononucleosis. *Cancer Res*. 1974;34:1172-1175.
- 20-Munoz N, Davidson RJL, Wirthoff LB. Infectious mononucleosis and Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1978;22:10-18.
- 21-Grufferman S. Discussion of epidemiologic studies assessing the role of the Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. *Yale J Biol and Med*. 1987;60:329-333.
- 22-Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P, Madsen M, Rosdahl N, Storm HH, et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1522-1528.
- 23-Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein Barr viral genomes in Reed Sternberg cells of Hodgkin's disease *N Engl J Med*. 1989;320:502-506.
- 24-Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13:23-29.
- 25-Gutensohn N, Cole P. Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1981;304:135-140.

- 26-Alexander FE, Rickette TJ, McKinney PA, Cartwright RA. Community life style characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer*. 1991;48:10-14.
- 27-Chang ET, Zheng T, Weir EG, Borowitz M, Mann RB, Spiegelman D, et al. Childhood social environment and Hodgkin's Lymphoma: new findings from a population based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1361-1370.
- 28-Kadin ME, Liebowitz DN. Cytokine and cytokine receptors in Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, (eds). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999:139-157.
- 29-Lim MS, Beaty M, Sorbara L, Cheng RZ, Pittaluga S, Raffeld M, et al. T-cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma: a heterogeneous entity with derivation from germinal center B cells. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26:1458-1466.
- 30-Brauninger A, Schmitz R, Bechtel D, Bechtel D, Renne C, Hansmann ML, et al. Mini review: molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer*. 2006;118:1853-1861.
- 31-Mathas S. The pathogenesis of classical Hodgkin's lymphoma: a model for B-cell plasticity. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21:787-804.
- 32-Re D, Kuppers R, Diehl V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:6379-6386.
- 33-Martin D, James O, Lichter AS, Niederhuber JE. Hodgkin's disease. *Clinical Oncology*. 2000:2620-2657.

- 34-Anagnostopoulou I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin's disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*. 2000;96:1889-1899.
- 35-Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:776-783.
- 36-Uccini S, Monardo F, Stoppacciaro A, Gradilone A, Agliano AM, Faggioni A, et al. High frequency of Epstein-Barr virus genome detection in Hodgkin's disease of HIV-positive patients. *Int J Cancer*. 1990;46:581-595.
- 37-Donaldson SS, Hudson M, Oberlin O. Pediatric Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V eds. *Hodgkin's disease*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:531-605.
- 38-Yahalom J, Straus D. Hodgkin's lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 9th ed. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media; 2005:675-679.
- 39-Krikorian JG, Portlock CS, Mauch PM. Hodgkin's Disease presenting below the diaphragm: a review. *J Clin Oncol*. 1986;4:1551-1562.
- 40-Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Crema A, Ricevuti G, Federico M, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1985;56:2874-2880.
- 41-Seymour JF. Splenomegaly, eosinophilia, and pruritus: Hodgkin's disease or...? *Blood*. 1997;90:1719-1720.

- 42-DeVita VT Jr, Mauch PM, Haris NL, Hodgkin's disease. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2242-2283.
- 43-Xiros N, Binder T, Anger B, Böhlke J, Heimpel H. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol*. 1988;40:437-441.
- 44-Heiberg E, Wolverson MK, Sundaram M, Nouri S. Normal thymus: CT characteristics in subjects under age 20. *AJR Am J Roentgenol*. 1982;138:491-494.
- 45-Castellino RA, Billingham M, Dorfman RF. Lymphographic accuracy in Hodgkin's disease and malignant lymphoma with a note on the "reactive" lymph node as a cause of most false positive lymphograms. *Invest Radiol*. 1974;9:155-162.
- 46-Hanna SL, Fletcher BD, Boulden TF, Hudson MM, Greenwald CA, Kun LE. MR imaging of infradiaphragmatic lymphadenopathy in children and adolescents with Hodgkin disease: comparison with lymphography and CT. *J Magn Reson Imaging*. 1993;3:461-470.
- 47-Van Spronsen DJ, Veldhuis GJ. New development in staging and follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. *Neth J Med*. 2003;61:278-283.
- 48-Rueda A, Olmos D, Viciano R, Alba E. Treatment for relapse in stage I/II Hodgkin's lymphoma after initial single-modality treatment. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;6:389-393.

- 49-Palos B, Kaplan HS, Karzmark CJ. Physical and dosimetric aspects of the radiotherapy of malignant lymphomas. I. The mantle technique. *Radiology*. 1970;49:883-893.
- 50-Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1970;73:881-895.
- 51-Hoppe RT. Treatment planning in the radiation therapy of Hodgkin's disease. *Front Radiat Ther Oncol*. 1987;21:270-287.
- 52-Berthe MP, Aleman MD, John MM. Involved-Field Radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2003;348:2396-2406.
- 53-Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, Lüders H, Marciniak H, Schellenberg L, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:1209-1218.
- 54-Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:3765-3771.
- 55-Baker KS, Gordon BG, Gross TG, Abromowitch MA, Lyden ER, Lynch JC, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol*. 1999;17:825-831.
- 56-Wirth A, Corry J, Laidlaw C, Matthews J, Liew K. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:599-607.

- 57-Lucas KG, Salzman D, Garcia A, Sun Q. Adoptive immunotherapy with allogeneic Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T-lymphocytes for recurrent, EBV –positive Hodgkin disease. *Cancer*. 2004;100:1892-1901.
- 58-Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N England J Med*. 1991;324:599-605.
- 59-Sklar C, Whitton J, Mertens CA. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3227-3232.
- 60-Fajardo LF, Eltringham JR, Steward JR. Combined cardiotoxicity of adriamycin and x-radiation. *Lab Invest*. 1976;34:86-96.
- 61-Bossi G, Lanzarini L, Laudisa ML, Klersy C, Raisaro A, Arico M. Echocardiographic evaluation of patients cured of childhood cancer: a single center study of 117 subjects who received anthracyclines. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:593-600.
- 62-Kremer LCM, van Dale EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*. 2001;19:191-196.
- 63-Hinkle AS, Proukou CB, Deshpande SS. Cardiovascular complications: cardiotoxicity caused by chemotherapy. In: Wallace H, Green DM, eds. *Late effects of childhood cancer*. New York: Oxford University Press, 2004. 22-28.
- 64-Liphultz SE, Liphultz SR, Mone SM. Female sex and higher drug dose as risk factors for late carditoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:1738-1743.

- 65-Beaty O 3rd, Hudson MM, Greenwald C, Luo X, Fang L, Wilimas JA, et al. Subsequent malignancies in children and adolescents after treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1995;13:603-609.
- 66-Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller BL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;(23):4386-4394.
- 67-Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, Holowaty E, Glimelius B, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003;290:465-475.
- 68-Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, Raquin MA, Lacour B, Sommelet D, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol*. 2003;21:1074-1081.
- 69-Green DM, Hyland A, Barcos MP, Reynolds JA, Lee RJ, Hall BC, et al. Second malignant neoplasms after treatment for Hodgkin's disease in childhood or adolescence. *J Clin Oncol*. 2000;18:1492-1499.
- 70-Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, Tate DJ, Donaldson SS. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1998;16:536-544.
- 71-Holpin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. *Pediatric Radiation Oncology* 1999:203-232.
- 72-Cheson BD, Pfistner B. Revised criteria for malignant lymphoma *J Clin Oncol*. 2007;25:579-589.

- 73-Hasenclever D, Diehl V. A prognostic scor for advanced Hodgkin's Disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1998;339:1506-1514.
- 74-Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. J Clin Oncol. 1999;12:2160-2166
- 75-Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorffel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German Austrian multicenter trial DAL-HD-90. J Clin Oncol. 1999;17:3736-3744.
- 76-Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ, Bertrand Y, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: Response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy. Results of the French Society of Pediatric Oncology Study. 1999;8:90-92.
- 77-Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, Bhakhshi S, Dawar R, Rath GK, et al. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. Pediatr Blood Cancer. 2005;13:55-58.
- 78-Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Gallo G, Scopinaro M, Alderete D, Alfaro E, et al. Hodgkin disease in children: Results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. Med Pediatr Oncol. 1997;29:544-552.
- 79- Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, Cıtağ EC, Pınarlı FG, Bora H, Akyurek N. Prognostic Factors and Treatment Outcome in Childhood Hodgkin Disease. Pediatr Blood Cancer. 2005;45:670-675.
- 80-Uysal KM, Çetingöz R, Güneş D, Demiral A, Özer E, Çakmakçı H, et al. Clinical characteristics and therapy outcome of pediatric Hodgkin's lymphoma a single centre experience from the west part of Turkey. Cancer. 2007;37:3-11.

- 81-Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K, Molin D, Hamilton-Dutoit S, Chang ET, et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res.* 2007;67:1-5.
- 82-Hudson MM, Krasin M, Link MP, Donaldson SS, Billups C, Merchant TE, et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2005;22:4541-4550.
- 83-Viani GA, Castilho MS, Novaes PE, Antonelli CG, Ferrigno R, Pellizzon CA, et al. Chemotherapy followed by low dose radiotherapy in childhood Hodgkin's disease: retrospective analysis of results and prognostic factors. *Radiation Oncology.* 2006;1:38-42.
- 84-Shankar AG, Ashley S, Radford M, Barrett A, Wright D, Pinkerton CR. Does histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncology.* 2004;15:2622-2630.
- 85-Abdel Hamid TM, El Zawahry HM, Khattab NA, Mowafy TM, Awaad MM, El-din NHA, et al. Prognostic factors of Hodgkin's lymphoma and their impact on response to chemotherapy and survival. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2005;17(1):9-14.
- 86-Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma biology and treatment strategies for primary, refractory and relapsed disease. *Haematology.* 2003;42:225-247.
- 87-Karayalcin G, Behm FG, Gieser PW, Kung F, Weiner M, Tebbi CK, et al. Lymphocyte predominant Hodgkin disease: Clinico-pathologic features and results of treatment, the Pediatric Oncology Group experience. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29:519-525.

- 88-Murphy SB, Morgan ER, Katzenstein HM. Results of little or no treatment for lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:684-687.
- 89-Chow LML, Nathan PC, Hodgson DC, Jenkin D, Weitzman S, Grant RM, et al. Survival and late effects in children with Hodgkin's lymphoma treated with MOPP/ABV and low-dose, extended-field irradiation. *J Clin Oncol*. 1998;24:5735-5741.
- 90-Celkan T, Barış S, Özkan A, Apak H, Doğru Ö, Bağcı O, ve ark. Çocukluk çağı Hodgkin hastalığının seyri ile hematolojik ve diğer değişkenlerin ilişkisi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2008;43:46-49.
- 91-Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:2026-2033.
- 92-Constine LS, Donaldson SS. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer*. 1984;54:878-883.

## **Ek-1**

### **TEZDE ADI GEÇEN BAZI KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİNİN AÇIKLAMASI**

OEPA/COPP: Adriamisin 40 mg/m<sup>2</sup>, i.v. 1, 15. günler, vinkristin 1.5 mg/m<sup>2</sup>, i.v. 1, 8, 15. günler, etoposid 125 mg/m<sup>2</sup>, i.v. 3-6. günler, prednizon 60 mg/m<sup>2</sup>, p.o. 1-15 gün (28 günlük sikluslarla) / siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>, i.v. 1, 8. günler, vinkristin 1.5 mg/m<sup>2</sup>, i.v. 1, 8 günler, prokarbazin 100 mg/m<sup>2</sup>, p.o. 1-15. günler, prednizon 40 mg/m<sup>2</sup>, p.o. 1-15. Günler (28 günlük sikluslarla).

EVAP: Etoposid 120 mg/m<sup>2</sup>/day, i.v. 1, 8, 15. günler, vinblastin 4 mg/m<sup>2</sup>/day, i.v. 1, 8, 15. günler, sitarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/day, i.v. 1, 8, 15. günler, sisplatin 40/mg/m<sup>2</sup>/day, i.v. 1, 8, 15. günler (28 günlük sikluslarla).

ChIVPP: Chlorambucil 6 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1-14. günler, vinblastine 6 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1, 8. günler, procarbazine 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1-14. günler, prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1-14. günler (28 günlük sikluslarla).