

T.C.  
ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI  
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU BAŞKANLIĞI  
SSK OKMEYDANI EĞİTİM HASTANESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ: DOÇ.DR. MUSTAFA ÜNSAL

**EVRE I-II SUPRADIAGNOSTİK YERLEŞİMLİ HODGKİN  
LENFOMALI HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Tanju BERBER

İstanbul - 2001

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	39
ÖZET.....	47
KAYNAKLAR.....	48

## ÖNSÖZ

Çalışmalarımıza katkı sağlayan SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Başhekimi Dr.Elvin Dinç'e, uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleriyle yol gösterip destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Klinik Şefi Sayın Doç.Dr. Mustafa Ünsal'a, tez çalışmalarım sırasında bilgisinden faydalandığım İstanbul Üniversitesi Rektör Yardımcısı Sayın Prof.Dr.Emin Darendeliler'e, SSK Okmeydanı Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde çalıştığı dönem içinde tez konuyla ilgili çalışmalarıyla tezime katkı sağlayan Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Klinik Şefi Sayın Dr.Oktay İncekara'ya, eğitimime gösterdiği özen ve tezime katkılarından dolayı Şef Muavini Sayın Dr.Süleyman Altın'a, eğitimim süresince ve tezimi hazırlama aşamasında gösterdiği yakın ilgi, destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım Başasistan Sayın Dr. Adnan Yöney'e, eğitimim sırasında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hastane personeline ve yaşamım boyunca bana destek olan ailemin tüm fertlerine içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tanju BERBER

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin Hastalığı, lenfatik sistemin malign bir tümörü olup, hastalanan dokuların devamlı bir şekilde büyümesi ile karakterizedir(1,2).

Hastalık ilk defa 1832 yılında Thomas Hodgkin'in altı olgu yayınlaması ve Carswell'in tanımladığı bir olgunun tekrar incelenmesiyle klinik ve patolojik olarak tanımlanmıştır(1,2). 1898 yılında Sternberg ve 1902 yılında D. Reed tarafından tarif edilen ve daha sonraları bu çalışmacıların adı ile anılan Reed-Sternberg hücrelerinin tespiti ile de hastalığın histopatolojik tanımlanmasında önemli bir aşama kaydedilmiştir(3). Önceleri öldürücü olarak nitelendirilen hastalığın tedavisi üzerinde yapılan çalışmalar ve bilhassa 1902'de Puzey'in ve 1903 yılında Senn'in çalışmaları bu tümörün ışınlamaya karşı duyarlı olduğunu göstermiştir(4). Kısa bir süre sonra da hastalığın radyoterapi (RT) ile önemli ölçüde tedavi edilebileceği gösterilmiştir(4).

Hodgkin Hastalığı'nın teşhis ve tedavisinde gerçekleşen aşamaları şöyle özetleyebiliriz(5);

- 1) Tümörün ışın duyar olduğunun anlaşılması,
- 2) Lenfanjiyografi ve laparotomiye dayanarak yapılan daha gerçekçi evrelemeler,
- 3) Histolojik alt grupların tanımlanması,
- 4) Supervoltaj radyoterapinin tedavi alanına girmesi,
- 5) Etkili kemoterapi (KT) kombinasyonlarının tedavide yer alması (MOPP, ABVD gibi),
- 6) Prognostik faktörlerin tanımlanması,
- 7) Radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanılması,

Bu özelliklerin saptanması tedavi neticelerini olumlu yönde etkilemiş ve hastalığa tedavi edilebilir özelliğini kazandırmıştır.

Hodgkin Hastalığını diğer kanser türlerinden ayırt eden en önemli özellik hastalığın 'ışın duyar' olmasıdır. Bu yüzden çoğu merkezde özellikle erken evrelerde, radyoterapi primer tedavi yöntemi olarak kabul edilir(6,7,8,9).

Son 30-35 yıldır Hodgkin Hastalığı özellikle lokalize hastalığı olan evre I ve evre II için küratif olarak kabul edilmektedir. Radyoterapinin özellikle bu iki evrede çok etkili olduğu ve tek başına %90'lara varan sağkalım sağladığı bilinmektedir(8,10,11,12,13,14).

Hastalığın kürabilitesinin ve sağkalım yüzdelerinin artmasıyla birlikte yeni problemler, yeni tartışmalar gündeme gelmiştir. Bunların başında tedavi yöntemlerinin hastalarda doğurabileceği erken ve geç yan etkiler ile hayat kalitesi gelmektedir(15,16,17,18).Hodgkin hastalarının içinde küçük yaşta bulunan bir çok hasta vardır(%10) (19). Unutmamak gerekir ki, özellikle gelişme çağında olan bu hastaların önünde uzun bir ömür vardır.

Kliniğimizde 1982 yılından beri genişletilmiş saha tekniği uygulanarak modern simülasyon ve tedavi cihazlarımız ile Hodgkin Hastalarını doğru tedavi şansımız artmış olup, tedavi neticelerimiz gelişmiş merkezlerinkilerle kıyaslanabilir bir durumdadır.

Tüm bunların ışığı altında SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Onkoloji Kliniğine 1974-1997 yılları arasında başvurup tedavi gören ve hemen ardından düzenli takiplere gelen Hodgkin Lenfoma'lı hastalardan evre I-II hastalığı olup radyoterapi ve/veya kemoterapi alan toplam 113 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sırasında hastalardan 71 tanesi ön arka mantle tedavisi alırken, 42 tanesinde 8 MV fotonla bölüs kullanılarak sadece ön alandan tedaviye alınmış olduğu ve/veya yüzeysel lenf bezlerinde doz eksikliği mevcut ise bununda elektron tedavisi kullanılarak tamamlandığı gözlenmiştir. Bunun üzerine hastalar genel supradiaframatik evre I – II genel Hodgkin lenfoma hastalığı değerlendirmesi yanında bu iki yöntemin kıyaslanması bakımından da retrospektif olarak incelenmiştir.

## GENEL BİLGİLER

Histolojik olarak tanımlanmış olan evre I ve evre IIA Hodgkin Hastalığında radyoterapi sonrası uzun süreli sağkalım oranı %90'ların üzerindedir(20). Evre IIIB ve IV 'te bu oran %50'dir(20). Bunun yanı sıra 50 yaş ve üstü, mikst sellülarite/lenfositten fakir histoloji, üçten daha fazla lenfoid bölge infiltrasyonu, bulky hastalık, eritrosit sedimentasyon hızının 40mm/sa üzerinde olması konstitüsyonel semptomların olması, kemoterapi gibi faktörler de prognozu etkilemektedir(21,22,23,24,25,26).

## EPİDEMİYOLOJİ

Hodgkin Hastalığının ABD'de beyazlar arasındaki yıllık insidansı, yaklaşık 100.000 'de 3'tür(27). Ekonomik olarak az gelişmiş ülkelerde bu sıklık azalmaktadır. 1994'te ABD'de tahmin edilen yeni hasta sayısı 7900'tür. Erkeklerde görülme oranı kadınlarınkine göre hafif derecede yüksektir(4/3) (28,29). Çocuklarda erkek üstünlüğü erken yaş gruplarında daha belirgindir. Median teşhis yaşı 26'dır(29).

John Hopkins Üniversitesi'nin bir çalışmasında çocukluk çağı Hodgkin Hastalarının %85'ini erkek hastaların oluşturduğu bildirilmektedir(30).

Hodgkin Hastalığı'nın yaş gruplarına göre sıklığında bimodal bir dağılım dikkati çekmektedir. İlk pik, az gelişmiş ülkelerde adolesans öncesine denk gelirken; gelişmiş ülkelerde yirmili yaşlarda görülmektedir. Genç erişkinde yüksek sosyo-ekonomik düzey risk faktörü olarak belirtilmektedir. Hodgkin Hastalığı 10 yaşın altındaki çocuklarda nadirdir(29). İkinci pik 70-80 yaşlarında görülür.

## ETİOLOJİ

Bir çok Hodgkin hastasında açıklanamayan ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı mevcuttur. Klinik enfeksiyöz ajanlarla benzer bu klinik seyir nedeniyle özellikle viral ajanlar etiolojide araştırılmaktadır(31). Fakat hastalık

için herhangi bir bulaşma paterni izlenmemiş ve bugüne kadar herhangi bir enfeksiyöz ajan tanımlanamamıştır(32).

Ayrıca Epstein-Barr virüsüne ait antijenlere karşı antikor titresi bulunanlarda Hodgkin Hastalığı oranının arttığı görülmüştür. Gerek endüstrilemiş, gerekse az gelişmiş ülkelerde tümör örneklerinde EBV markerleri mevcuttur(33,34). Mevcut bilgiler, EBV enfeksiyonunun hastalığın gelişmesinde bir evre mi olduğu, yoksa hastalığın oluşumuna eşlik eden immün bozukluğun bir sonucu mu olduğu konusunda kesinlik sağlanamamıştır(29,32,35).

Hodgkin dışı lenfomalarda olduğu gibi HIV l'e karşı seropozitif olanlarda Hodgkin Hastalığı'nın sıklığının arttığına ilişkin gözlemler bulunmaktadır(27).

Bir diğer kesin olmayan konu da Reed-Sternberg hücresinin köken aldığı normal hücre tipidir. B ve T hücrelerine özgü antijenler ya da bulgular immunglobilin ve daha az sıklıkta TCR genlerinin klonal rearanjmanı hastaların bir çoğunun R-S hücrelerinde mevcuttur(36,37). Aktive-B ve T lenfositler üzerinde ayrıca RS hücrelerinde eksprese edilen CD30 antijenlerinin, bu RS hücrelerin gelişmesinden sorumlu olduğu saptanmıştır(38). IL-9 da RS hücrelerinin büyümesini stimüle etmektedir(39).

## **TANI**

Hodgkin hastalarının büyük bir kısmı doktora semptom vermeyen yüzeysel lenf büyümesiyle başvururlar.

Lenf bezi büyümesinin özellikleri:

-Ağrısız, sert, elastikidir.

-%70 oranında servikal ve /veya supraklaviküler yerleşim gösterir(40). Vücudun alt bölgelerine doğru indikçe lenf bezi tutulumunda da orantılı bir azalma gözlenir(40,41,42).

Mediastinal tutulma Hodgkin hastalarında oldukça önemli olup olguların yaklaşık %50 'sinde görülür(41,43).

Dalak, dalak sapı, lenf bezleri, çölyak bezler batında en sık tutulan bölgelerdir. Karaciğer tutulumu nadir olup tutulduğu zaman genellikle dalak tutulumu ile birlikte dir(41,43).

Tanı anında kemik iliği tutulumu riski oldukça azdır(%5) (40,43,44).

## **SİSTEMİK SEMPTOMLAR**

Hodgkin hastalarının üçte birine yakın bir kısmında nonspesifik semptomlar mevcut olup bunlar; halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Sistemik semptomların en önemlileri ve prognostik özelliği olanları şunlardır(43).

-Pell-Ebstein tipi 38°C civarında yüksek ateş.

-Açıklanamayan kilo kaybı (son altı ayda vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı)

-Gece terlemesi

Yukarıda sıralanan üç semptomun prognostik değeri çok önemli olup bunlara (B) semptomları veya 'konstitüsyonel' semptomlar denir. Bunlardan bir tanesinin bulunması B(+) için yeterlidir.

Bunların dışında hastalarda kaşıntı da gözlenmekte olup, sistemik bir semptom olup olmadığı hala tartışmalıdır. Ancak tekrarlayan, yaygın veya açıklanamayan kaşıntılar hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir ve B semptomlarıyla eşit prognoz gösterebilir(29).

Dokularda alkol tarafından indüklenen bir ağrı oluşabilir(29) bu da sistemik bir belirtidir.

**Hodgkin Hastalığının Tanı ve Evrelendirilmesinde gerekli olan başlıca işlemler şu şekilde özetlenebilir(43).Tablo-1**

- 1.Uygun cerrahi biyopsi ve materyalinin deneyimli bir hemato-patolog tarafından incelenmesi
- 2.Ayrıntılı öykü ve yüksek ateş, nedeni açıklanamayan terleme, kaşıntı ve kilo kaybı açısından sorgulama
- 3.Ayrıntılı fizik muayene özellikle Waldayer Halkası dahil tüm lenf bezi bölgelerinin muayenesi, dalak ve karaciğer boyutlarının belirlenmesi
4. Labaratuar incelemeler: Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum alkalen fosfataz düzeyi, ayrıca renal ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- 5.Radyolojik incelemeler: Arka-ön ve yan toraks direkt grafisi,; toraks, batın ve pelvis bilgisayarlı tomografisi, kemik ağrıları söz konusu ise kemik görüntülemesi ve MR yaptırılmalıdır. Galyum sintigrafisi ise mediastinal ve hiler nodların tutulumunda; 'bulky' hastalığı olan hastaların tedavileri öncesinde ve/veya tedavi sonu değerlendirilmelerinde kullanılmak üzere yapılabilir(45,46).

Lenfanjiografi: Kombine kemoterapi ve radyoterapi uygulanacak hastalarda genellikle gerekli değildir. Bununla birlikte bazı merkezlerde radyoterapi planlamasında, subdiyaframatik hastalığın belirlenmesinde ve tedavi sonrası takipte lenfanjiografi kullanılmaktadır.Lenfanjiografi'nin duyarlılığı, spesifitesi ve kesin doğruluk oranı sırasıyla %85, %98 ve %95'dir. Tomografi için ise bu oranlar sırasıyla %65, %92 ve %87'dir(47). MR içinde tomografiye benzer sonuçlar bulunmuştur(29).

Hastalığın başlangıç değerlendirmesinde prognostik faktörler arasında sayılabilecek serum CRP, beta 2 mikroglobülin, albumin, LDH, bakır ve seruloplazmin değerleri tayin edilebilir.

## **BIOPSI**

Hodgkin Hastalığı'nın tanısı genellikle büyümüş yüzeysel bezelerden biyopsi ile konulur. Tipik bir lenf bezinin kapsülüyle birlikte çıkarılması yeterlidir(48).

Kemik iliği biyopsisi: Kemik iliği tutulumu hastaların %5'inde görülür. Evre II<sub>B</sub> ve üzerindeki hastalarda anemi, lökopeni veya trombositopeni görülen hastalarda kemik iliği biopsisi yapılmalıdır.

## **LAPAROTOMİ**

Klinik evreleme ardından hastalığı supradiaframatik alanlarda sınırlı bulunan ve sadece bu alanlara radyoterapi uygulanan hastalarda infradiafragmatik nükslerin sık görülmesi, infradiafragmatik alanları daha iyi değerlendirmeye yönelik yeni teknik arayışlarına yol açtı. İnfradiafragmatik tutulumu daha iyi belirlemek ve daha yaygın tedavi alması gereken hastaları ayırt etmek amacıyla evreleme laparotomisi, önce ABD'de Stanford Üniversitesi grubu tarafından, daha sonra da tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaya başlandı(29).

Şu anda laparotomi yalnızca radyoterapi ile tedavi edilecek hastalarda primer rol oynar. Bulky mediastinal hastalığı olanlarda, klinik evre III ve IV hastalıkta veya kemik iliği tutulumu olanlarda, çocuk ve yaşlılarda tedaviye ara verilmesini gerektirecek hastalığı olanlarda laparotomi uygulanmaz. İntratorasik bölgede sınırlı hastalığı olan Nodüler Sklerozan Hodgkin Hastalığında veya üst servikal yerleşimli lenfosit zengin Hodgkin Hastalığı örneklerinde laparotominin kazancı sınırlı olup yapılmayabilir(29). Kombine tedavi planlanan hastalarda uygulanmamalıdır.

## EVRELENDİRME

Hodgkin hastalığında Ann-Arbor Cortswolds toplantısı modifikasyonu kullanılır(49).

Evre I: Tek bir lenf düğümü bölgesi ya da lenfoid organın tutulması veya tek ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu (I<sub>E</sub>)

Evre II: Diafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf bezinin tutulumu (mediasten tek alan olarak kabul edilir ve bilateral hiler ganglionlar bu alana dahildir) veya ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu ile beraber bölgesel lenf nodlarında tutulum (II<sub>E</sub>). Abdominal tutulum bölgeleri ayrı olarak tanımlanır.

Evre III: Diafragmanın iki tarafında lenf bezlerinin ya da lenfoid yapıların tutulması. Bununla beraber ekstralenfatik organ veya dokuların lokalize tutulumu (III<sub>E</sub>) veya dalak tutulumu (III<sub>E</sub>) da bulunabilir.

Evre III1: Diafragma altındaki tutulumun renal ven üzerindeki abdominal bölgelerde sınırlı olması (dalak, dalak hilusundaki lenf nodları, çöliak, portal nodlar)

Evre III2: Renal ven altındaki paraaortik ve/veya pelvik nodlarda tutulum. Dalak nodları 5 veya daha fazla ise yaygın olarak dalak tutulumu, 0-4 nod arasında ise minimal olarak dalak hastalığı olarak sınıflandırılır.

Evre IV: Bir veya daha fazla ekstralenfatik organın yaygın (multifokal) tutulumu veya uzak nodal tutulumla beraber ekstralenfatik organın lokalize tutulumu.

E evresi: Lokalize ekstralenfatik organ veya bölgelerin tutulumu olarak tanımlanır. Yalnız karaciğer ve kemik iliğinde lokalize tutulum bile yaygın organ tutulumu (IV) olarak kabul edilir.

X evresi: D<sub>5-6</sub> seviyelerinde mediasten toraks oranının 1/3 ve üzerinde olması veya 10cm ve üzerinde lenf nodu bulunması 'bulky' hastalık olarak adlandırılarak evrelemede X olarak sembolize edilir.

Evre IV: Ekstranodal bölgenin yaygın tutulumudur. Organların tutulumu belli harfler ile kodlanır ve harfler yanına (+) konarak evrelenir.

S=Dalak L=Akciğer M=Kemik iliği H=Karaciğer

O=Kemik D=Deri P=Plevra

Lenfetik yapılar: Lenf nodları, timus, waldayer halkası, apendiks, dalak ve peyer plaklarıdır.

### B kriterleri:

Sekiz günden daha uzun süredir 38° derece ya da üzerinde yüksek ateş

-Son altı ay içinde toplam vücut ağırlığının %10'u ya da daha fazla oranda kilo kaybı

-Çamaşır değiştirmeyi gerekli kılacak ölçüde gece terlemeleri

## PATOLOJİ

Histolojik olarak Hodgkin Hastalığı anormal Reed-Stenberg hücreleri yanında lenfosit, plazma hücreleri ve eozinofillerin sıralanmasıyla karakterizedir(50). Reed-Sternberg hücrelerinin yokluğunda hastalığın tanısını koymak güç olmakla beraber bu hücrelerin tek başına varlığında patogonomik değildir.

Reed -Sternberg hücrelerinin etrafında seyirci hücreler (by stander) adı verilen başka bir hücre topluluğu da bulunmaktadır(38).

Hodgkin Hastalığı'nın, germinal merkez hücre kökenli, B hücreli bir neoplazi olduğu büyük ölçüde ortaya konmuştur. Bu nedenle Hodgkin Hastalığı (Hodgkin's Disease) terimi yerine Hodgkin Lenfoma teriminin kullanılması önerilmekte ve genel olarak kabul edilmektedir.

Neoplastik hücrelerin immun fenotipi CD15(-), CD30 (-/+), CD20(+), CD45(+), EMA(+) şeklindedir. Buna karşılık Hodgkin Lenfoma CD15(+), CD30(+), CD20(-/+), CD45(-), EMA(-) olarak bulunur(37,38).

### Histolojik Sınıflama

Hodgkin Hastalığı'nın histopatolojik sınıflamasında 1965 yılında kabul edilen Lukes ve Butler sınıflamasının modifikasyonu olan Rye sınıflaması kullanılmaktadır. Halen tedavi planlamasında klasik Rye sınıflaması kullanılsa da artık yerini REAL sınıflama veya WHO'nun hazırlamakta olduğu ve büyük ölçüde REAL sınıflamasına dayandırılan yeni sınıflama sistemine (WHO sınıflaması) bırakacaktır. Aşağıda her üç sınıflama da yer almaktadır.

#### Rye Sınıflaması(51)

- Lenfosit baskın
- Noduler sklerozan
- Karışık hücreli
- Lenfosit fakir

#### REAL sınıflaması(52)

- Lenfosit baskın
- Noduler sklerozan
- Karışık hücreli
- Lenfosit fakir
- Lenfosit zengin klasik Hodgkin Hastalığı

## WHO Sınıflama Önerisi (53,54)

I-Nodüler lenfosit baskın Hodgkin Lenfoma

II-Klasik Hodgkin Lenfoma

a-Noduler sklerozan (grade I ve II)

b-Lenfosit zengin

c-Karışık hücreli.

d-Lenfosit fakir (bazı Hodgkin benzeri ALCL)

Nodüler Lenfosit baskın Hodgkin Lenfoma klasik Hodgkin lenfomaya göre daha erken evrede karşımıza çıkar. B semptomları daha seyrek görülür. Daha sessiz ve yavaş seyirlidir. Geç relaps oranı ve B hücreli lenfomaya dönüşme riski daha yüksektir.

Rye sınıflamasına göre Hodgkin Hastalığı 4 histolojik alt tipe incelenmektedir(40,43).

**Lenfositten Zengin Tipi (LZHH):** Histolojisi ve klinik gidişi ile sessiz B-hücre lenfomalarına benzemektedir. İki majör tipi vardır. Nodüler paraganülom tipi histiyositler ve küçük lenfositlerle Reed-Sternberg hücrelerinin dağılımı ile karakterizedir. Tüm hodgkin lenfomaların %10'unu oluşturmaktadır. Klinik olarak semptomsuz olup lokalize kalma eğilimlidir. Daha çok genç erişkinlerde görülür.

**Nodüler Sklerozan tipi (NSHH):** Son zamanlarda iki alt tipi tarif edilmiştir. NSHH tip 2 tip 1'in tersine lenfositten fakir ve çok sayıda Reed-Stenberg hücreleri ile çevrilidir. Tip 2, B semptomları ile karakterize olup, prognoz daha kötüdür. Özellikle mediastinal bezleri tutar. En sık görülen (%65) tiptir.

**Mikst selüer tipi (MSHH):** Hücre zemininde plazma hücrelerinde, lenfositlerde ve Reed-Sternberg hücrelerinde artış, birçok vakada da eozinofillerin bulunmasıyla karakterizedir. Sıklıkla lokalize kalma eğilimleri olup, retroperitoneal yerleşim siktir. Hodgkin lenfomalarının %20'sini oluştururlar.

Bazı ayrıntılı incelemelerde, diğer histolojik tiplere uymayan olguları karışık hücreli tipe dahil etme eğilimi vardır. Bu şekilde şanssız bir yoruma izin vermeyip, klasifiye edilemeyen bu tür olguları 'sınıflandırılmayanlar' olarak kabul etmemiz daha doğru olur. Ayrıca enfeksiyöz ajanlarla diğer tiplere nazaran etiyolojik ilişkisi daha fazla olduğundan gelişmekte olan ülkelerde görülen en sık bu tiptir.

**Lenfosit fakir tipi (LFHH):** Lenfosit azlığı ile birlikte, geniş oranda Reed-Sternberg hücreleri ile karakterizedir ve reaktif inflamatuvar hücreler mevcuttur. Klinik olarak febril seyreden kemik iliği ve karaciğer tutulumu siktir. Daha yaşlılarda görülür. B semptomları siktir. Hodgkin hastalarının %5'ini oluşturur.

Histolojik sınıflamanın prognostik faktör olarak değeri olup, bunlardan lenfositten zengin ve nodüler sklerozan tipler daha iyi seyreder. Lenfositten fakir ve karışık hücreli tipinin ise en kötü prognoza sahip olduğu kabul edilmektedir.

## **PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Risk faktörleri üzerine yapılan metaanalizler sonucunda hastalar üç farklı alt gruba bölünmüştür(14).

**Grup I-Risk faktörü olmadan evre I ve II olan hastalar;**

Mediastinal bulky hastalık.

Ekstra lenf nodu tutulumu.

A semptomları olanda sedim >50mm/h veya B semptomları olanda sedim >30mm/h.

Masif dalak tutulumu.

Üç veya daha fazla lenf nodu tutulumu.

**Grup II:** Bir veya daha fazla risk faktörü olan evre I ve II<sub>A</sub> da olan ara gruptur. Bunlar;

Mediastinal bulky hastalık ,ekstra nodal hastalık.

Diffüz veya massif dalak tutulumunun olması.

A semptomları olanda sedim>50mm/saat veya B semptomları olanda sedim>30 mm/saat.

Üç veya daha fazla lenf nodu tutulumu.

Risk faktörü olmadan evre III A ve sedimentasyon 30mm/saat

Üç veya daha fazla lenf nodu tutulumu olan evre IIb olanlarda bu gruba dahil edilir.

**Grup III:** Evre IIIB ve IV risk faktörleri olan

IIIA mediastinal bulky hastalığı olan.

Ekstra nodal hastalık ve/veya massif dalak tutulumu olanlar dahil edilir.

En önemli prognostik faktör teşhis anındaki evresidir. Diğer prognostik faktörler tabloda gösterilmiştir. Ayrıca etkin bir tedavi de prognozu oldukça etkiler.

Prognostik faktörlerin özeti(43).Tablo-2

Kontütüsyon	Yaş	
	İrk	
Yaygınlık	Evre	Tümör yükü
	Lenf nodu sayısı	
	Bulky hastalık	
Lokalizasyon	Diyafragma altı	Kemik iliği tutulum
	Ekstra nodal hastalık	
	Dalak tutulumu	
Histoloji	Lenfositten fakir tip	Tümör hücre konsantrasyonu
	Mikst hücreli tip	Nodüler sklerozan tip
	B semptomları, ESR	IL-LR, CD30, CD8
Biyoloji	Albumin	Hb,LDH, lenfosit sayısı

**ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı

Hastalığın seyrinde rol oynayan kötü prognostik faktörleri majör ve minör olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür. Buna göre:

### **Majör Kötü Prognostik Faktörler**

- 1-Lenfositten fakir hastalık
- 2-Mediasten / Toraks oranının 1/3'ün üzerinde olması
- 3-B semptomlarının varlığı
- 4-Tutulan lenf nod bölgelerinin 3'ten fazla olması
- 5-Hasta yaşının 50 yaş üzerinde olması

### **Minör Kötü Prognostik Faktörler**

- 1-Eritrosit sedimentasyon hızının 40mm/sa üzerinde olması
- 2-Karışık hücreli (mikst tip) histoloji
- 3-Tümör çapının 6cm üzerinde olması

Prognostik faktörlere göre tedavi seçimi:

Evre I-III1 hastalarda, kötü prognostik faktörler yoksa, laparotomi yapılarak, negatif olan hastalara sadece radyoterapi uygulanır, pozitif olanlara ise kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. 1 majör veya 2 minör faktör varsa: kemoterapi + radyoterapi uygulanır(21,22,23,24,25,26).

### **TEDAVİ**

Önceleri tedavi edilemeyen bir hastalık olan Hodgkin Hastalığı, bugün radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi sayesinde tedavisi mümkün bir hastalık halini aldı. Radyoterapi, özellikle erken evre hastalıkta tedavi modalitesi oldu(55).

## A- RADYOTERAPİ

Hodgkin Hastalığının tedavisinde tek ajan olarak radyoterapi en etkili tedavi modalitesidir.

Radyoterapi ile bugünkü 5 yıllık relapssız sağkalım oranları tüm evreler için şöyledir. LZHH hastalığında %94, NSHH %74, mikst tip için %75 ve LFHH için %45'tir(29).

### Radyoterapi

Hodgkin hastalarında, özellikle erken evrelerde (Evre I,IIA) radyoterapi tek tedavi modeli olup, çok başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Kullanılan radyoterapi alanları ise şöyledir;

**1-Tutulu alan:** Bu tarif çeşitli yayınlara göre değişmekte olup hastalığın bulunduğu bölgenin ve hemen bitişik lenfatik bölgenin tedavisidir. (lokal saha, mini mantle)

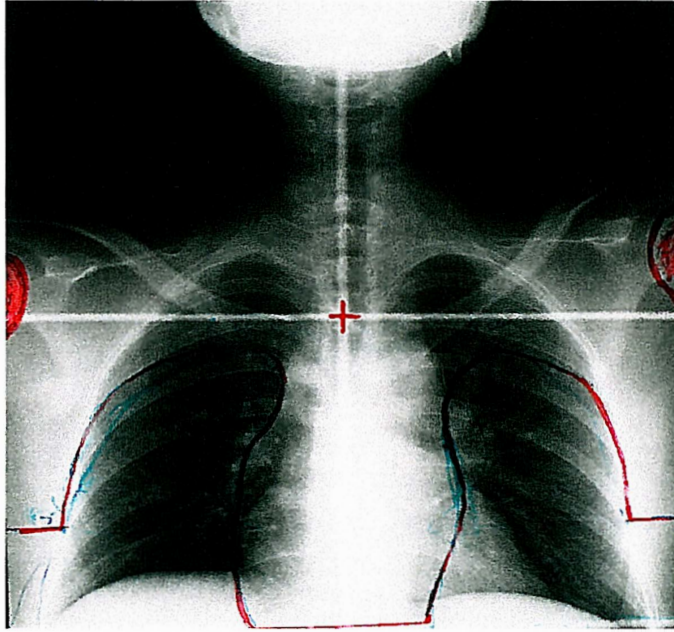
**2.'Mantle' alanı:** 'Yelek saha' olarak da tanımlayabileceğimiz bu saha diyafram üstü lenf bezi bölgelerinin ışınlanması için kullanılmakta olup ilk defa 1956 yılında Standfordda kullanılmıştır(56). Bu lenf bezesi bölgeleri servikal, supraklaviküler, infraklaviküler, aksiller, hiler ve mediastinal bölgelerden ibarettir. Yüksek servikal yerleşimli hastalarda oksipital, preaurikuler ve Waldeyer halkasındaki lenfoid yapılar da alan içine dahil edilmektedir.

### Mantle Sahanın Özellikleri

Mantle alanın lokalizasyonu simülatör eşliğinde yapılmalıdır. Simülasyon esnasında orta noktanın iyi tespit edilmesi çok önemli olup, yapılacak bir hata tüm alanın kaymasına neden olur.

Hastalar paralel karşılıklı sahalardan tedavi edilirler. Yüzeysel lenf bezlerinde doz düşüklüğüne sebebiyet vermemek için kullanılacak en ideal cihaz Co 60 veya 4-6 MV linear akselatördür.

Mantle alanının üst kısmı tüm boyun bezelerini kapsayacak şekilde işaretlenmelidir. Bunun için üst sınır, çenenin orta noktasından başlayıp mandibula boyunca kulağa doğru uzanan çizgiden ibarettir. Alt sınır ise genellikle ksifoidin ucunun yaklaşık 4cm üstünden geçer ve diaframa yakındır. Orta nokta bu iki sınırın ortasına tekabül eder ve genellikle suprasternal çıkıntının biraz altına işaretlenir. Alt mediastende büyük lenf bezesi tutulumu olmadığı sürece alt sınırın kesin bir şekilde tespiti fazla önem taşımamaktadır. Orta ve alt noktanın tespitinden sonra hastaya çekilecek tedavi pozisyonundaki grafiler üzerindeki koruma alanları işaretlenir. Mantle tedavisinde dikkat edilecek bir nokta da hastaliksız bölgelerin korunmasıdır. Çizilen koruma alanlarına uygun kurşun bloklar kesilmeli, yine tedavi esnasında tiroid loju, larinks, humerus başları, spinal kanal korunması gereken bölgelerdir.(Resim-1)

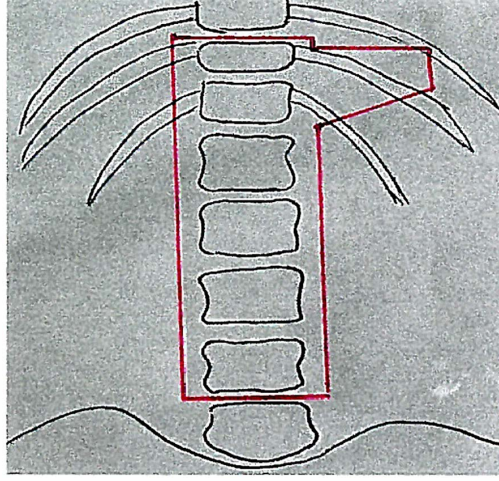


**Resim 1:** İzosentrik teknikle mantle tedaviye alınan bir hastamızın setup filmi.

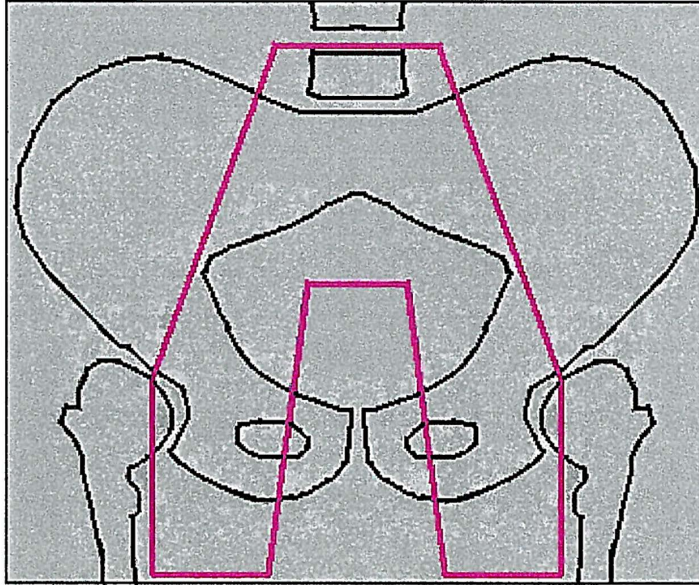
Mantle tedavisine başlamadan önce kritik noktadaki doz dağılımını hesaplamak gerekmektedir. Tedaviye başlamadan önce ve tedavi esnasında belirli aralıklarla port filmleri çekilmelidir.

### 3.Ters Y (inverted Y, Pantolan alan Subdiaframatik alan)

Diafram altı lenf bezi bölgelerini ve dalağı ışınlamak için kullanılan alandır. Kapsadığı lenf bezi bölgeleri; çölyak, paraaortik, iliak, inguinal ve femoral bölgelerdir. Buna ilaveten splenektomi yapılmışlarda dalak sapını; yapılmamışlarda dalağı da içerir.(Şekil 1-2)



Şekil 1: Paraaortik alan şematize edilmiştir.



Şekil 2: İlioinguinofemoral bölge ışınlaması şematize edilmiştir.

Bu alanın üst sınırı mantle alanıyla uygun aralık 'gap' bırakılmış bölgeden başlar, alt sınırı ise obturator foramenlerin altına kadar uzanır. Paraaortik bölgede alan genişliği çocuklarda 6-8 cm arası olup, İV kontrast madde verilip böbreklerin alan dışında kaldığından emin olunmalıdır.

**4.Subtotal Nodal Işınlama (STNI ):** Mantle alanı ile diyafram altının L4-5 vertebra aralığına kadar ışınlanması tekniğidir.

**5.Total Nodal Işınlama (TNI ):** Mantle ve Ters Y alanlarının birlikte kullanılması olup tüm lenf bezesi bölgeleri ve lenfoid dokuları ihtiva eden tedavi alanıdır.

#### **Radyoterapi Dozu:**

Hodgkin hastalığını kontrol dozuna ilişkin elimizde prospektif çalışmalar olmadığından, güvenilir retrospektif çalışmalara dayanarak yaklaşık doz tayini yapılır. Dikkatli çalışmalar sonucu Hodgkin hastalığı için tümörosidal doz 35-44 Gy ve haftalık 7.5-10 Gy olarak belirlenmiştir. Ağırlıklı olarak tedavide karşılıklı alanlar kullanılarak, günlük doz alanların genişliği ve hastanın toleransına göre 1,5-1,8 Gy olarak uygulanır. Ayrıca Alman Hodgkin hastalığı çalışma grubu tarafından 30 Gy 'in uygun bir profilatik tedavi dozu olduğu gösterilmiştir(56).

#### **B.Kemoterapi**

Hodgkin Hastalığı'nda kemoterapi bilinen kötü prognostik faktörlerin varlığında radyoterapi ile birlikte, ileri evrelerde ise (IIIB, IV) tek başına seçkin tedavi modelidir(29).

Kemoterapi, Hodgkin Hastalığının, tüm evrelerinde etkilidir fakat radyoterapinin tek başına başarılı olduğu erken evrelerde hasta toleransını azalttığından , geç yan etkileri ve toksisiteyi arttırdığından bu evrelerde tavsiye edilmemektedir(29,40).

Buna karşılık, kemoterapi erken evrelerde 'B' semptomlarının varlığında, geniş mediasteni olanlarda, radyoterapi ile kombine edildiğinde yineleme riskini azaltır(29).

Bonadona ve arkadaşlarının tavsiye ettiği ABVD şeması, en az MOPP kadar etkili olup, infertilite riski daha düşüktür. Bunun yanında Adriamisin'e bağlı kardiak; Bleomycine bağlı pulmoner toksisite riski vardır. ABVD Doxorubicine, Bleomycine, Vinblastine, Decarbazineden oluşur(58).

Dirençli hücre klonlarının acil önlenmesinde değişik ilaç kombinasyonlarının alterne edilmesi gereklidir. Bu alterne kombinasyonlarda en dikkat çeken, çapraz olmayan dirençli rejim MOPP/ABVD kombinasyonudur(43,58). Bu kombinasyonda aylık MOPP döngüleri ABVD ile alterne edilir. Daha yeni bir uygulama ise MOPP-ABV hibrid programıdır(43,58).

### **C-Kombine Model Tedavi**

Kombine model terapilerin önemli noktaları; tedavinin zamanlaması, ışınlama alanları ve dozları, üst üste eklenen toksisiteler olarak sayılabilir. Tedaviye KT ile başlamak daha mantıklıdır. Bu şekilde özellikle evre III ve IV hastalık için hastalığın tüm bölgelerde tedavisini ve bulky (büyük) kitlenin küçültülmesiyle özellikle mediastende daha uygun radyoterapinin verilmesi gibi avantajları sağlar. Radyoterapi öncesinde kemoterapi verilebileceği gibi split course veya alterne tedavi yaklaşımları da kombine modalite programlarında denenebilir. Kombine modalite çalışmalarında, erişkinler için radyoterapi dozu 20-40 Gy arasında kullanılmaktadır(29,59,60).

### **D-Tedavinin Sonuçları**

Hodgkin Hastalığı RT ve KT'nin ikisine de cevap verir ve değişik programlarda benzer sağkalım oranları elde etmek mümkündür. Buna rağmen relapsız sağkalım ve olası tedavi komplikasyonları açısından farklılıklar mevcuttur(29).

## **Evre I-II Hastalıkta Tedavi**

### **A- Supradiaframatik Evre I-IIA Hastalık**

Evre I-II hastalık pek çok vakada tek başına RT ile efektif olarak tedavi edilebilir. Bu hastaların %90'ında hastalık supradiaframatiktir.

Evre I-IIA hastalıkta geleneksel tedavi radyoterapi olup, bu tedavi ile kür oranı %90'nın üzerindedir(61).

Evre IIA'da hastaların yaklaşık %80'ninde kür sağlanabilir(26,61). Tedaviye kemoterapi ekleneceği zaman laparotomi gerekli değildir. Erken evre ve iyi prognostik faktörlere sahip (sedimentasyon oranının 40'ın altında olması, 50 yaş veya altında olma, lenfositten zengin veya nodüler sklerozan histoloji ve 'bulky' hastalık olmaması) hastalarda evreleme laparotomisi yapılmaksızın yalnız radyoterapi yapılabilir. Bu iyi prognostik faktörlü grupta mantle, paraaortik ve dalak bölgesine RT sonrasında (laparotomisiz) 5-10 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %80'dir(62,63,64).

Tedavi seçiminde erken veya geç toksisite değerlendirmeleri esastır. Subtotal nodal saha radyoterapide, geç toksisite olarak kardiyovasküler hastalıklar ve ikincil malignitelerin (akciğer, meme, gastrointestinal sistem ve sarkomatöz tümörler) daha fazla görülmesi tedaviyi sorgulamaya yöneltmiştir(65,66,67).

Subdiyaframatik hastalıklı hastaların çoğunda ve klinik evre I<sub>A</sub> hastalıkta kemoterapi subtotal nodal saha radyoterapiden ve evreleme laparotomisinden kaçınmak için verilebilir(68).

Evreleme laparotomisi sonrası subtotal lenfoid ışınlama uygulanan serilerde 10 yıllık yaşam oranı %90 ve 10 yıllık relapsız sağkalım ise %75-80 arasında rapor edilmiştir. L<sub>4</sub> seviyesine dek profilaktik ışınlamayı içeren genişletilmiş mantle ışınlama ile buna benzer sonuçlar elde etmek mümkündür(69).

'Bulky' hastalığı olmayan hastada, lenfositten zengin tip ve yalnızca tek taraflı üst boyun bölgesinde (tiroid çentik üzerinde) hastalık olduğunda laparotomi yapılmaksızın tutulmuş alana radyoterapi yapılabilir(70).

'Bulky' hastalık olmayan, nodüler sklerozan tip ve ön mediasten yerleşimli hastalıkta, patolojik evreleme sonrası yalnız mantle saha radyoterapi yapılabilir (21).

EORTC'nin H 6 nolu 'randomize' çalışması ile Stanford'ta yapılan non-randomize bir çalışma sonucu Evre IA-IIA Hodgkin Hastalığında evreleme laparotomisinin tedavide çok az şey katmakta olduğu gösterilmiştir(71).

Başka bir sunuda klinik evre IIA olup yukarı boyun bölgesine sınırlı ve negatif lenfogram olan gruptur. Evreleme laparotomisinden kaçınılabilir ve tedavi sadece supradiaframatik bölgeye sınırlı tutulabilir(29,72). Uygun tedavi mediastiral dozu 30 Gy'e sınırlı bir mantle veya mini mantle (supra mediastinal mantle) ilave ipsilateral preauriküler alan ışınlanması şeklinde olabilir.

**Evre I-IIA supradiaframatik yerleşimli, bulky mediastinal tutulum olmayan hastalıkta tedavi strateji şu şekilde olmalıdır;**

1-Kombine KT ve RT uygulanacaksa

ABVDx4+ Tutulmuş alana RT veya VBMx6+ Tutulmuş alana RT (Radyoterapi 36Gy/20 fraksiyon)(73).

2-Subtotal lenfoid radyoterapi (STNI ) uygulanan hastalara tedavi mantle ve paraaortik dalak bölgesini içerir(26,74). Karışık hücreli histolojik tipli hastalarda pelvik nüks, nodüler sklerozan ve lenfositten zengin histolojiye göre daha fazla görülür. STNI de hastaliksız bölgeye 30-36 Gy, hastalıklı bölgeye 35-44 Gy verilebilir. Evreleme laparotomisi yapılmış olanlara ise sadece mantle sahasına radyoterapi yapılmalıdır(21,62,63,64,74).

3-Yalnız Kombine Kemoterapi ise ABVD 4-6 kür şeklinde standart tedavi modalitesi olmayıp çalışma gruplarında uygulanabilir(75).

## **B-Supradiaframatik Evre IB veya IIB Hastalık**

Evre I veya II hastaların %15-20'sinde B semptomu vardır. Eğer evrelemeye laparotomi dahil edilirse patolojik evreli IB veya IIB hastalar tek başına RT ile etkin biçimde tedavi edilebilirler. Eğer laparotomi evrelemesi yapılmadıysa, IB veya IIB hastalık evre III veya IV'e benzer biçimde ele alınmalıdır.

Evre IB veya IIB Hodgkin Hastalığı için yapılmış en geniş çalışma Standford ve Joint Center'da yapılmıştır(76). 180 hasta laparotomi ile evrelenmiş ve tek başına RT(103 hasta) ya da kombine model tedavi (adjuvan KT'yi takiben yapılan RT-77 hasta) ile tedavi edilmişlerdir.

Optimal sonuçlar, mantle ilave paraaortik (subtotal nodal lenfoid) ışınlama ile tedavi edilmiş grupta alınmış olup, 17 yıllık sağkalım ve relapsız hastalık oranları %88 ve %78 bulunmuştur. KT'nin veya pelvik RT'nin eklenmesiyle herhangi bir yarar saptanmamıştır. Bu hastalar içinde ateşi ve kilo kaybı bulunan bir subgrupta, 10 yıllık sağkalım ve relapsız hastalık oranları %57 ve %48 gibi değerlerde bulunmuştur. Bu hastalar laparotomi evrelenmesine gidilmeksizin Evre III veya IV hastalık gibi tedavi edilmelidirler(29).

Standart olarak B semptomları KT için bir endikasyondur. Laparotomi yapılanlarda %30-40 daha ileri evre saptanır. Radyoterapi sonrası bu evrede nüks %25 görülebilir. Kombine kemoterapi olarak da ABVD ve tutulu alan radyoterapisi 36 Gy şeklinde uygulanabilir. Yalnız KT ise standart tedavi değildir.

## **C-Bulky Mediastinal Kitleli Evre I veya II Hodgkin Hastalığı**

Ann-Arbor evreleme kriterleriyle kategorize edilmesi güç olan ve sadece tek modalite terapilerle tedavi edildiğinde kötü sonuçlar veren bir grubu oluşturmaktadır. Eğer kombine model tedavi planlanıyorsa, evreleme laparotomisine gerek yoktur; hatta kontraendikedir; Çünkü evreleme laparotomisinin sağkalıma bir etkisi yoktur. %50'nin üzerinde relaps riskini

kabul etmek uygun olmadığından, bu hastaların KT ve RT kombinasyonları ile tedavi edilmesi gereklidir(77,78,79,80).

KT'nin öncelikle verilmesiyle mediastinal kitle küçültülmeli ve daha düzgün RT alanı (mantle saha) planlamasına olanak sağlanmalıdır. Ek olarak, gizli mikroskobik hastalıkta tedavi edilmiş olur. Bazı programlarda 2-3 kürlük KT uygulansa da sıklıkla en az 6 kürlük KT verilir. KT seçimi sırasında doxorubisin ve bleomycin toksisitesinin, RT ile birlikte daha da arttığı (kardiyak ve pulmoner etki) göz önünde bulundurulmalıdır.

Önerilen RT dozu 25-40 Gy arasında değişmekle birlikte pek çok veri en az 36 Gy'lık dozlardan bahsetmektedir(77,79). KT'ye tam cevap alınmadığında veya KT kürleri azaltıldığında, aralığın üzerindeki dozlara çıkmak gereklidir. Tedavi tüm başlangıç bölgelerine veya basitçe bulky kitlenin olduğu bölgeye (mediastinum) yönlendirilebilir. Eğer tedavi sadece mediastene sınırlandırılırsa, bilateral supraklaviküler alanları da almak uygun olur. RT alanları rezidüel hastalığı uygun sınırla almalıdır; yani KT öncesindeki hastalığın başlangıç volümü alınmaz(29).

Bulky mediastinal Hodgkin Hastalığı olan seçilmiş bir grup için tek başına RT uygun olabilir. Bazı mediastinal kitleler teknik olarak bulky olmakla birlikte, superior mediasten yerleşimi ve komşu organlara yayılım olmaması halinde dikkatli RT planlama ile küratif amaç beklentisi için yüksek doz RT kullanılmasına olanak tanır(81,82).

Profilaktik tüm akciğer RT'si gibi yaklaşımlar içeren özel teknikler denenebilir. Küçültülmüş alan tekniği, ışınlanan akciğer dokusunu minimize etmek için daima kullanılmalıdır. Böyle seçilmiş vakalardaki sonuçlar ile kombine model tedaviyle elde edilen bazı sonuçlar benzerdir.

Bulky mediastinal tutulumu olanlarda kombine kemoterapi olarak 4 kür ABVD, 4 kür MOPP/ABV hibrid ya da MOPP alterne ABVD şemaları uygulanabilir(71,83,84,85). Kemoterapi sonrası tutulmuş alana radyoterapi (mantle saha) uygulanmalıdır.

## **D-Subdiaframatik Evre I veya II Hastalık**

Evre I-II Hodgkin Hastalarının yaklaşık %10'unda hastalık subdiaframatik bölgelere sınırlıdır(42,68). Tedavide lenfanjiografi çok yardımcıdır. Lenfositten zengin histolojisi olan, evre I inguinofemoral hastalığı bulunan kimselere evreleme laparatomisi yapmaya gerek yoktur. Ters Y (dalak veya dalak tutulumu olmadan) tedavi yeterli olabilir(42). Eğer iliak nodlar tutulmuşsa, o zaman uygun tedavi modelini saptamak için evreleme laparatomisi yapılabilir. Alternatif olarak tam ters Y ve dalak alanı tedavisi ardından da proflaktik mantle veya mini mantle alan ışınlanması yapılabilir.

Görüntüleme yöntemleriyle paraaortik tutulum saptandıysa kemik iliği biopsisi yapılır ve tedavi protokolü dalağın, vakaların yaklaşık %40'ında tutulduğu düşünülerek evre III hastalığa benzer bir biçimde tedavi edilir(68). Genel olarak subdiaframatik hastalığın sonuçları supradiaframatik hastalık sonuçlarına eş değerdir(42).

### **Tedavi Komplikasyonları**

#### **A.Akut Yan Etkiler**

Radyoterapinin akut yan etkileri genellikle ciddi olmayıp geriye dönüşümlüdür. Bu yan etkiler geniş saha ve/veya yüksek dozla tedavi edilmişlerde daha sık gözlenmektedir(29).

Akut yan etkiler; oksipital saç kaybı, hafif cilt reaksiyonları , boğazda hassasiyet, koku alma duyusunda azalma, disfaji, kuru öksürük, bulantı kusma ve diare şeklinde sayılabilir. Bu yan etkilerin çoğu semptomatik tedaviye yanıt verir.

Takip programının erken döneminde, mantle RT ile radyasyon pnömonisi, hipotiroidizm, herpes zoster, Lethermitte sendromu ve kserostomi, paraaortik ışınlama sonrası sindirim sistemi bozuklukları, trombositopeni görülebilir. 2000-2500 cGy üstünde doz alanlarda radyasyon nefriti de gelişebilir(29).

## **B.Geç Komplikasyonlar**

Yumuşak doku ve kemik büyüme bozuklukları: Gelişme çağındaki çocuklarda 2500 cGy altındaki dozlarda fazla belirgin değilken; 3500 cGy üstündeki dozlarda önemlidir(86).

Pulmoner sekeller: Mantle RT'nin tamamlanmasından 6-12 hafta sonra radyasyon pnömonisi gelişebilir(56,87). Oluşma riski, ışınlanan akciğer volümüne, total doza ve fraksiyanasyon büyüklüğüne bağlı olarak değişir.

Kardiyak sekeller: Kardiyak sekellerle yine radyoterapi dozuna, volümüne ve fraksiyanasyon büyüklüğüne bağlıdır. Radyoterapiden myokard hem de perikard etkilenebilir. Arteryal hasarlar, koroner arter hastalığı, koroner fibrozis uzun süre yaşayan hastalarda gözlenen yan etkilerdir(87).

### **Endokrin sekeller:**

Hipotiroidi radyoterapiye bağlı bir yan etki olup  $T_3, T_4, TSH$  anormallikleri ile karakteristiktir(29).

Gonadal Fonksiyon Bozuklukları: Hodgkin Hastalarında tanı anında %30-40 oranında gonadal fonksiyon bozukluğu vardır(29,88). Oofereksi yapılmamış ve pelvik ışınlamaya tabi tutulan hastalarda radyoterapiye bağlı sterilite gözlenir.

Pelvik ışınlama süresince testisler kurşun bloklarla korunmasına rağmen 140-300 Gy doz alır. Bu nedenle ters Y ışınlaması sonunda %70-100 azospermi olur(88).

Kadınlarda 800 Gy'lık ışınlama geçici sterilite yaparken, 6 kür MOPP tedavisi kesin sterilite yapar(88). Kemoterapatik ajanlar daha çok Leydig hücrelerini etkileyip fonksiyon bozukluğu yaparken, radyoterapi spermatozomların üzerine etkilidir(88).

MOPP tedavisi her iki cinste de kesin sterilite yapar ve bu sterilite tedavinin total dozuna bağlıdır(88).

Sekonder malignensi uzun dönem Hodgkin Hastalığı takibinde görülebilir. Sekonder malignensi lösemi, lenfoma ve solid tümörleri içerir. Hodgkin Hastalığının tedavisinden sonra sekonder malinite oranı 10.000 olguda 84.4'den fazladır(89).

Lösemi riski özellikle alkalen ajan ve prokarbazine (örneğin MOPP) şeması kullanılan hastalarda tedaviden 3-7 yıl sonra artmaktadır(90).

Sekonder lenfoma olarak da en sık diffüz büyük hücreli tiple karşılaşılır. Bunun da herhangi bir spesifik ajandan çok immunsupresyon altında ortaya çıktığı düşünülmektedir(90).

Sekonder malign tümörler yalnızca KT alan hastalarda çıkmış olsalar bile primer olarak daha çok RT'ye bağlı olduğu düşünülmektedir(90). Lösemiye göre daha geç bir dönemde (7-10 yılda ) ortaya çıkmaktadır. En sık akciğer, meme ve gastrointestinal malignitelerle karşılaşılmaktadır(66,67,91). Bu yüzden bu hastaların sigarayı bırakmaları önerilmeli ve düzenli meme kontrolleri yaptırılmaları gerekmektedir(91).

## GEREÇ ve YÖNTEM

SSK Okmeydanı Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Ocak 1974-Aralık 1997 tarihleri arasında başvuran ve hemen ardından düzenli takiplerine gelen 320 Hodgkin hastası retrospektif olarak taranarak, evre I-II supradiaframatik hastalığı olan 113 hasta değerlendirilmiştir. Bu sırada hastalara mantle radyoterapi tedavisi olarak, farklı iki yöntemin uygulandığı gözlenmiştir. Hastalardan 42 tanesine sadece ön alandan mantle RT uygulanırken, 71 hastaya da ön-arka alandan mantle radyoterapi gördüğü anlaşılmıştır. Bunun üzerine genel Hodgkin Lenfoma değerlendirmesi yanında bu iki grup tedavi gören hastalar kendi aralarında ve literatür ile istatistiksel olarak kıyaslanmıştır.

Çalışma serimizi oluşturan toplam 113 hastaya sadece radyoterapi veya birlikte kombine olarak kemoterapi uygulanmıştır. Çalışmamızda bu hastaların dağılım özellikleri, evreleme ve tedavi yöntemleri, yineleme bölgeleri ve oranları, evrelere ve tedavi şekillerine göre sağ kalım süreleri incelenmiş, elde edilen veriler literatür bulguları ile karşılaştırılmıştır.

İncelemeler sırasında, 53 hastanın takiplerine çeşitli nedenlerle gelemediği saptanmıştır. Periyodik kontrollerine gelmeyip takipten çıkan bu hastalarla iletişim kurabilmek için hasta ve yakınlarına telefon veya mektupla ulaşılmaya çalışılmış, cevap alınamayanların ise bağlı buldukları nüfus il müdürlükleri veya köy muhtarlıkları ile yazışarak hastaların yaşayıp yaşamadıkları öğrenilmeye çalışılsa da toplam 5 hastadan hiçbir haber alınamadığından hastalar eksitus olarak kabul edilmişlerdir. En kısa hasta takibi 36 ay en uzun takip ise 285 aydır. Median takip 89 aydır.

Hastaların özellikleri ve tedavi yöntemleri bulgular bölümünde incelenerek tablolar halinde sunulmuştur.

Sağ kalım analizi olarak Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır(20).

Ki-kare testi kullanılarak anlamlılık değerlendirilmesi yapılmıştır (20).

## BULGULAR

### Hasta Dağılımı:

Çalışmaya, toplam 113 hasta; 1974-1997 yılları arasında kliniğimize başvuran ve düzenli takipleri olan, supradiaframatik evre I-II hastalığı olan, Hodgkin Lenfomalı 320 hasta içinden seçilmiştir (%35). Bu yıllar içinde Hodgkin Lenfoma, bize başvuran tüm kanserlerin yaklaşık %1.4'ünü oluşturmaktadır.

### Yaş:

Median yaş, grup 1 ve 2 için sırasıyla 33 ve 34 bulunmuştur.

### Cinsiyet:

Tablo 3'de hastalarımızın cinsiyet dağılımları gösterilmiştir.

**Tablo 3:**

	Grup 1		Grup 2	
<b>Erkek</b>	24	57,1	39	54,9
<b>Kadın</b>	18	42,9	32	45,1

Pearson ,05240 1 ,81894

### Histoloji:

Tablo 4'de hastaların histolojik dağılımı, gruplara ve evrelere göre gösterilmiştir.

**Tablo 4:**

HISTOLOJİ	Grup 1		Grup 2	
<b>L. zengin</b>	8	19,0	20	28,2
<b>Nodüler</b>	10	23,8	22	31,0
<b>Mikst</b>	23	54,8	27	38,0
<b>L. fakir</b>	1	2,4	2	2,8

Pearson 3,05492 3 ,38324

### **Evreleme Çalışmaları:**

Bütün hastalarımız Ann-Arbor evreleme sistemine göre evrelemeye tabi tutuldular. Bunun için hastalara rutin olarak tam bir fizik muayene sonrası PA ve lateral toraks grafisi, şüpheli bulunanlara mediastinal tomografi yapılmıştır. Üst servikal lenf bezi büyümesi olanlarda nazofarenks bölgesinin, özellikle waldeyer halkasının ayrıntılı muayenesi yapılmıştır. Bunlara ilaveten, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı (ESR), serum fibrinojen ve bakır seviyesi, kan biyokimyası, karaciğer fonksiyon testleri ve evre IIB'de kemik iliği biopsisi yapılmıştır. Klinik evreleme sırasında, hiçbir hastaya lenfanjiografik yöntemle araştırma yapılmamıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan, sadece bir tanesine evreleme laparotomisiyle patolojik evreleme yapılmıştır. Diğer hastalarımızın tümünün batın değerlendirmesi bilgisayarlı tomografi ile klinik evreleme şeklinde olmuştur.

### **Evre:**

Tüm bu çalışmaların neticesinde olgularımızın evrelere göre dağılımı. Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5:**

<b>EVRE</b>	<b>Grup 1</b>		<b>Grup 2</b>	
<b>IA</b>	11	26,2	15	21,1
<b>IB</b>	2	4,8	6	8,5
<b>IIA</b>	14	33,3	20	28,2
<b>IIB</b>	15	35,7	30	42,3

Pearson

1,31858

3

,72473

### Tedavi:

Kombine tedavi uygulanan hastalarımızın çoğuna 3 kür kemoterapi ardından radyoterapi ve radyoterapiden iki hafta sonra 3 kür kemoterapi daha uygulanmıştır. Diafram altı ışınlanan hastalara ise 3 kür kemoterapi+Mantle RT+2-3 hafta ara+diafram altı ışınlaması+ 3 kür kemoterapi olacak şekilde kombine bir tedavi uygulanmıştır.

Tablo 6'da kemoterapi tedavisi uygulama oranları gösterilmiştir.

**Tablo 6:**

GRUP 1	IA		IB		IIA		IIB	
Almamış	8	72,7			10	71,4		
Almış	3	27,3	2	100	4	28,6	15	100,0

$$\chi^2=21,424 \quad p=0,000$$

GRUP 2	IA		IB		IIA		IIB	
Almamış	13	86,7	3	50,0	7	35,0	1	3,3
Almış	2	13,3	3	50,0	13	65,0	29	96,7

$$\chi^2=31,896 \quad p=0,000$$

### Radyoterapi:

Grup I'deki hastalara, 8 MV foton tek ön alandan bölüs kullanılarak uygulanmıştır. Grup II'deki hastalara ise Co 60 cihazı ile ön-arka alandan mantle RT tedavisi uygulanmıştır. Hastalar 160-200 cGy arasında değişen dozlarda ve her gün olmak şartıyla haftada 5 gün tedavi görmüşlerdir. Hastalara uygulanan ortalama RT dozu 36 Gy dir. Ayrıca grup I'de 17, grup II'de 23 hastaya mantle tedavisine ek olarak STNI yapılmıştır.

Tablo 7'de bu uygulamanın dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 7:**

STNI	Grup 1		Grup 2	
-	25	59,5	48	67,6
+	17	40,5	23	32,4

Bu tedavilerin bitiminde rest tümörü kalan hastalara, ilave tedavi (boost) uygulandı.

## SONUÇLAR

### Yinelemeler:

**1-Evre Yineleme İlişkisi:** Tablo 8'de gruplara göre evre yineleme ilişkisi gösterilmiştir.

**Tablo 8:**

Yineleme	Grup 1		Grup 2	
Yok	27	64,3	51	71,8
Var	15	35,7	20	28,2

Tablo 9'da ise yinelemelerin alan içinde mi yoksa dışında mı olduğu gösterilmiştir.

**Tablo 9:**

	Grup 1		Grup 2	
Yok	27	64,3	51	71,8
İç	2	4,8	11	15,5
Dış	13	31,0	9	12,7

Tablo 10'da STNI alan hastaların histolojik dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 10:**

Grup 1	STNI(-)		STNI(+)	
	L.zengin	3	37,5	5
Nodüler	7	70,0	3	30,0
Mikst	14	60,9	9	39,1
L.fakir	1	100,0		

$$\chi^2=2,76 \quad p=0,430$$

Grup 2	STNI(-)		STNI(+)	
	L.zengin	13	65,0	7
Nodüler	17	77,3	5	22,7
Mikst	17	63,0	10	37,0
L.fakir	1	50,0	1	50,0

$$\chi^2=1,55 \quad p=0,671$$

Tablo 11'de STNI sağkalım ilişkisi verilmiştir.

**Tablo 11:**

GRUP 1	Ortalama survi	SD	MEDIAN	P
STNI = -	177,4	24,6		
STNI = +	190,4	24,6		,5451

GRUP 2	Ortalama survi	SD	MEDIAN	P
STNI = -	173,02	19,9		
STNI = +	168,1	28,1	174	,9065

Her iki grup için evre ve nüks oranları aşağıdaki tablo 12-13'de verilmiştir.

**Tablo 12:**

GRUP = 1	IA		IB		IIA		IIB	
Yok	5	45,5	2	100	11	78,6	9	60,0
Nüks var	6	54,5	-		3	21,4	6	40,0

$$\chi^2=4,175 \text{ p}=0,243$$

**Tablo 13:**

GRUP = 2	IA		IB		IIA		IIB	
Yok	11	73,3	5	83,3	16	80,0	19	63,3
Nüks var	4	26,7	1	16,7	4	20,0	11	36,7

$$\chi^2=2,139 \quad \text{p}=0,544$$

Tablo 14 –15 te kemoterapi nüks ilişkisi verilmiştir.

**Tablo 14:**

GRUP I	ortalama	SE	Median	p
Yok	205,36	25,84		
Var	106,41	11,86		0,4106

**Tablo 15:**

GRUP II	ortalama	SE	median	p
Yok	139,97	14,27		
Var	171,39	19,68	174,0	0,9065

Tablo 16-17'de ise kemoterapi sağkalım ilişkisi verilmiştir.

**Tablo 16:**

GRUP I	ortalama	SE	Medyan	p
Yok	250	25,48	282	
Var	183,48	11,10		0,4261

**Tablo 17:**

GRUP II	ortalama	SE	Medyan	p
Yok	154,68	11,97		
Var	196,77	16,53		,8031

### Geç komplikasyonlar:

Hastalarımızda rastladığımız sekonder maligniteler ise 3 hastada akciğer kanseri, 1 hastada hemanjiyosarkom, 1 hastada larinks karsinomu, 1 hastada nörofibromatozis, 1 hastada tiroid karsinomu şeklindeydi.

### Ölümler

Ölüm oranları Tablo 18'te verilmiştir.

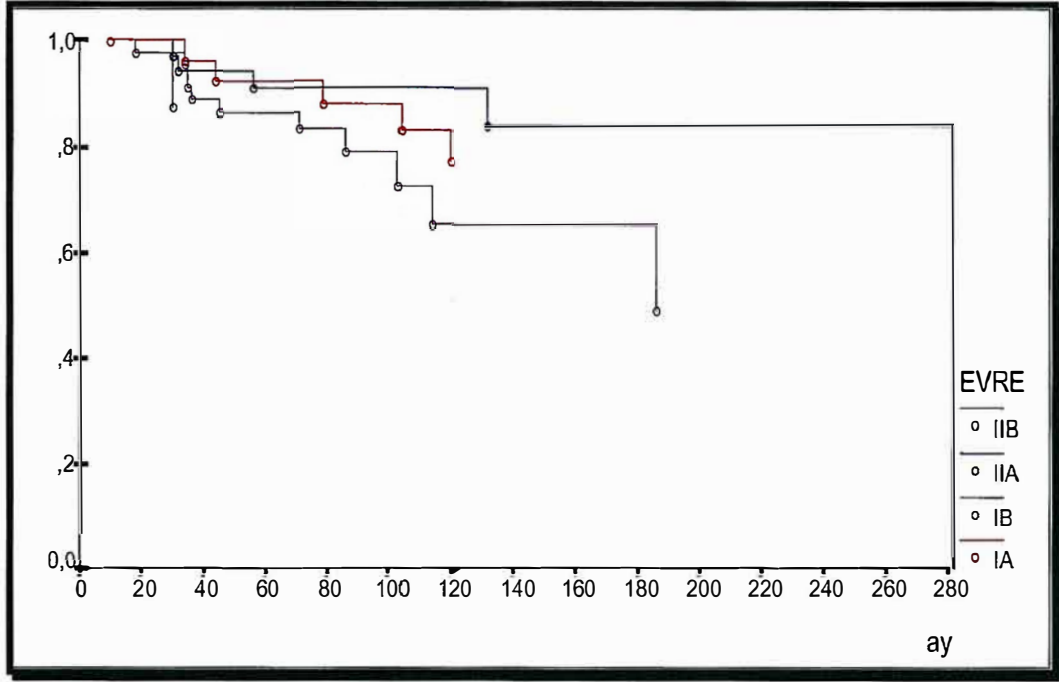
**Tablo 18:**

	Grup 1		Grup 2	
Yaşayan	36	85,7	55	77,5
Ölen	6	14,3	16	22,5

$$\chi^2=1,14 \quad p=0,285$$

## Sağkalım:

Tüm hastalarımız için sağkalım gruplara ve evrelere göre Grafik 1'de gösterilmiştir.



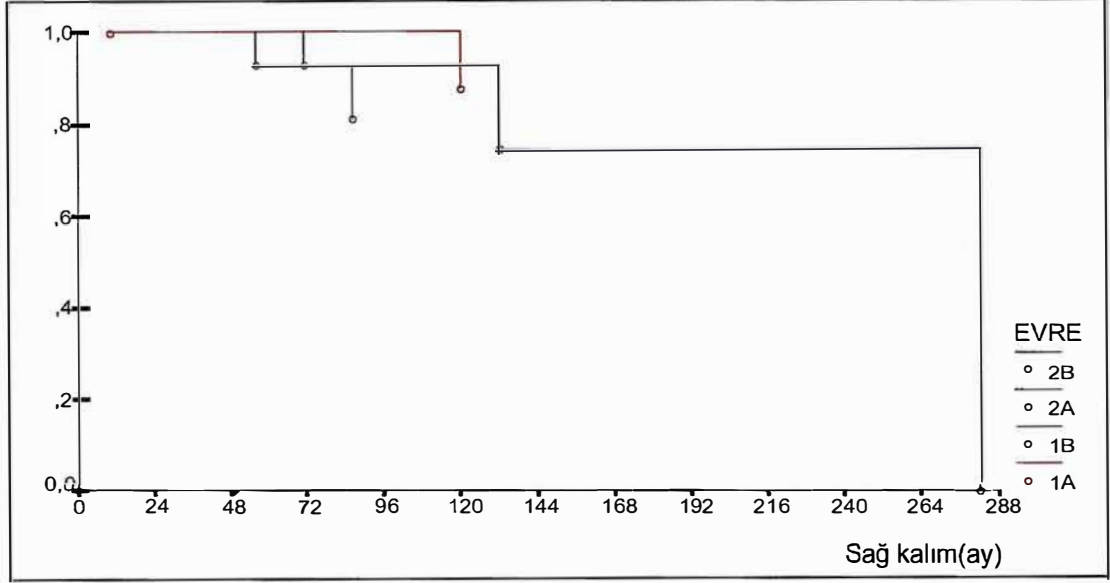
**Grafik 1**

Grup 1'in 5 yıllık sağkalımı %77.18, 10 yıllık sağkalımı ise %70.88'dir.

Grup 2 için 5 yıllık sağkalım %71.33, 10 yıllık sağkalım ise %67.16'dır.

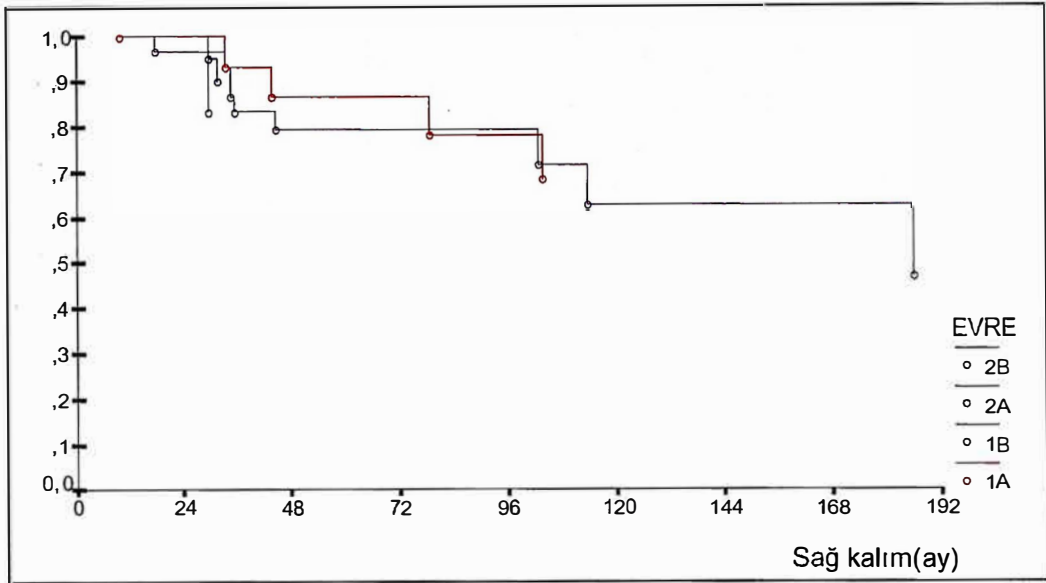
Her iki grup için istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

Grafik 2 ve 3'te ise her iki grup için evre sağkalım dağılımı verilmiştir.



**Grafik 2**

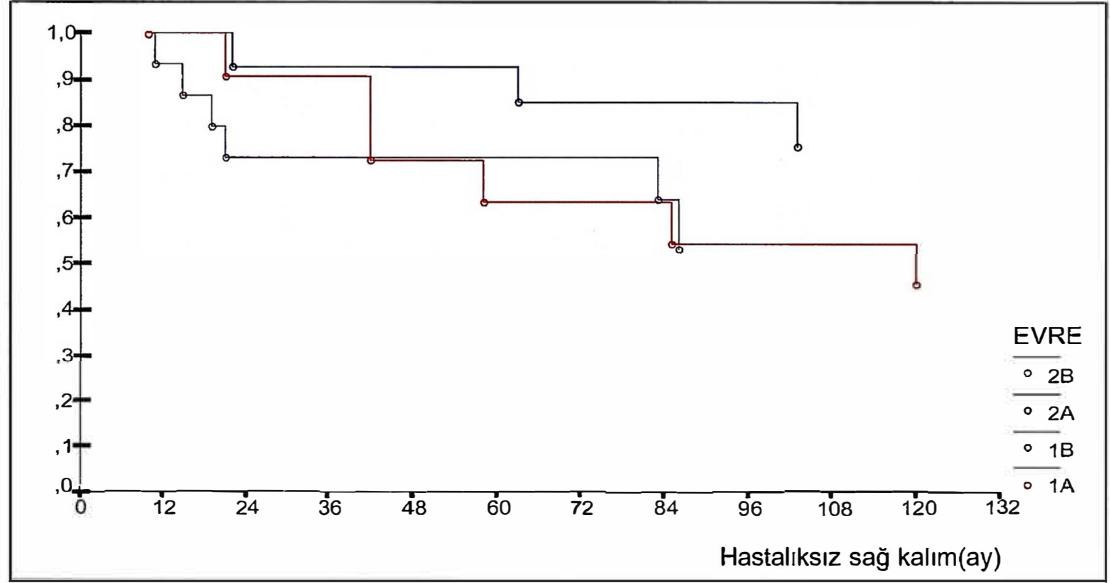
**Grup I**



**Grafik 3**

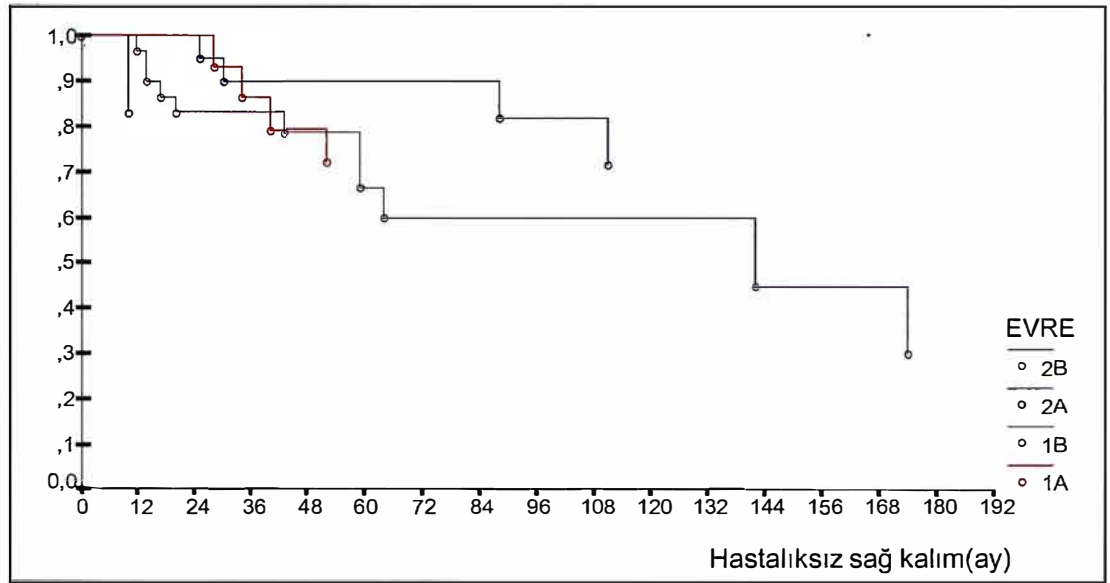
**Grup II**

Her iki grup için hastaliksız sağkalım süreleri dağılımı grafik 4 ve 5'te verilmiştir.



**Grafik 4**

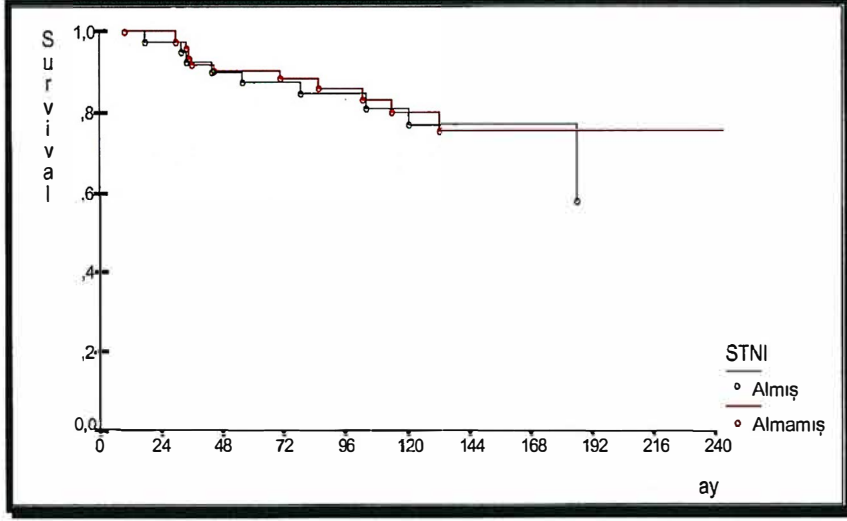
**Grup I**



**Grafik 5**

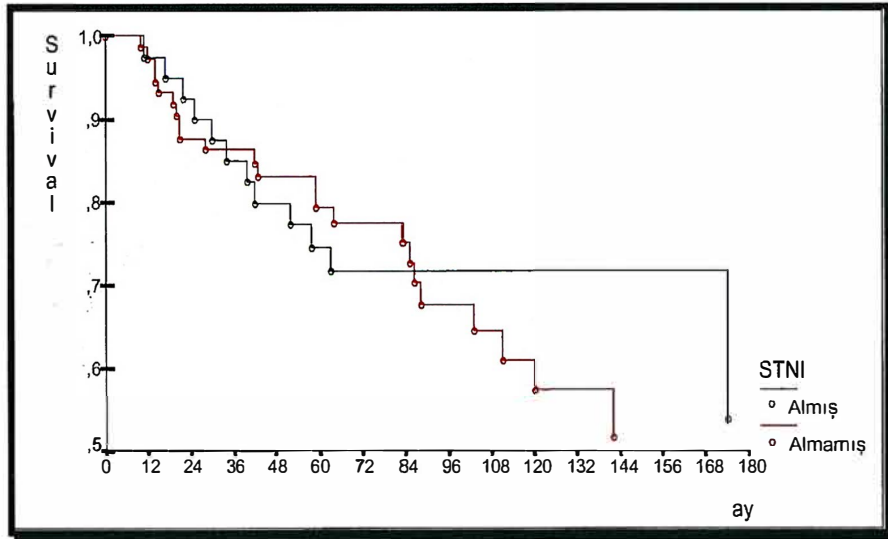
**Grup II**

Grup I ve Grup II için sadece mantle tedavi görenlerle STNI tedavi görenler arasındaki sağkalım farkları Grafik 6 ve 7'de gösterilmiştir.



**Grafik 6**

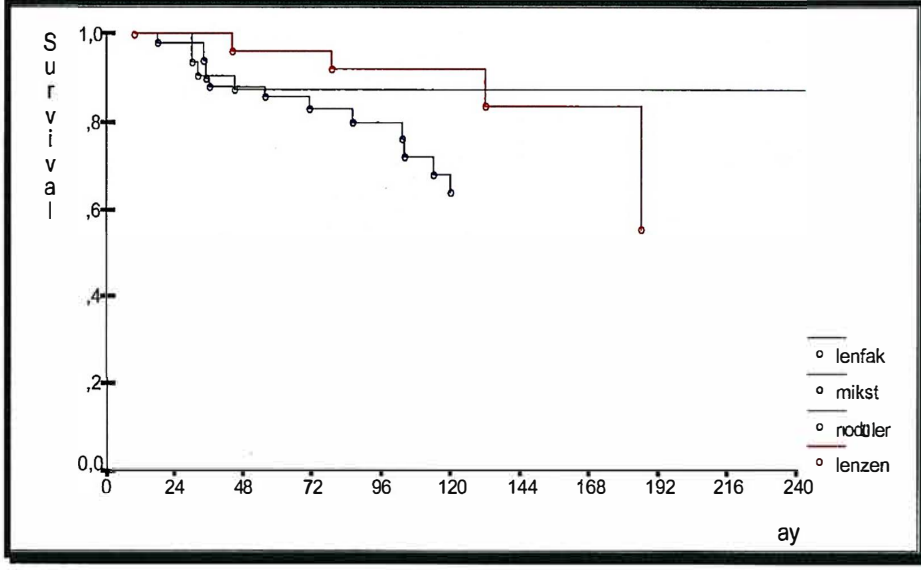
**Grup I**



**Grafik 7**

**Grup II**

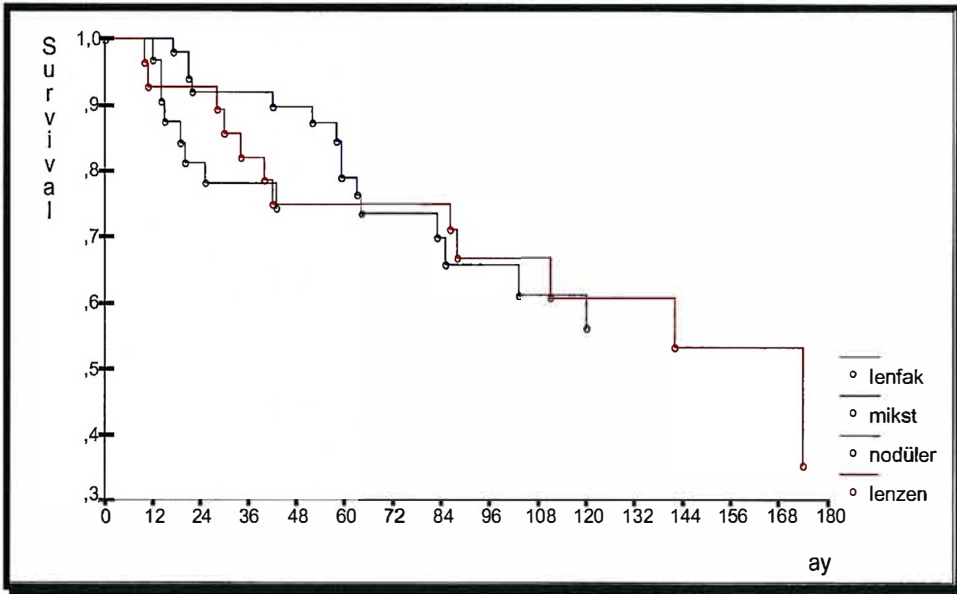
Grup 1 histoloji-sağkalım farklılıkları Grafik 8'de gösterilmiştir.



Grafik 8

Grup I

Grup 2 histoloji sağkalım ilişkisi Grafik 9'da verilmiştir



Grafik 9

Grup II

## TARTIŞMA

Hodgkin Hastalığı lenfatik sistemin malign bir tümörüdür. Ancak hastalığın teşhis ve tedavisinde gerçekleşen aşamalar sonucu hastalık tedavi edilebilir bir özellik kazanmıştır. Özellikle Evre I-II lokalize hastalık küratif olarak kabul edilmektedir. Hastalığın kürabilitesi ve sağkalım oranlarının artmasıyla birlikte, bu en etkin tedâvi yöntemlerinin hastalarda doğurabileceği erken ve geç yan etkiler ile birlikte hayat kalitesi tartışılır olmuştur. Ayrıca küçük yaşta bu hastalığa tutulan ve önünde uzun bir hayat olan çocuklarda bu yan etkileri en aza indirmek hedef olmuştur.

Hodgkin Hastalığının yaş gruplarına göre, sıklığında bimodal bir dağılım dikkati çekmektedir. İlk pik, az gelişmiş ülkelerde adolesans öncesine denk gelirken, gelişmiş ülkelerde yirmili yaşlarda görülmektedir. Genç erişkinde yüksek sosyo-ekonomik düzey, risk faktörü olarak belirtilmektedir. Hodgkin Hastalığı 10 yaşın altındaki çocuklarda nadirdir(29). İkinci pik 70-80 yaşlarında görülür.

Hodgkin Hastalığının ABD'de beyazlar arasındaki yıllık insidansı, yaklaşık 100.000 'de 3'tür(27). Ekonomik olarak az gelişmiş ülkelerde bu sıklık azalmaktadır.

John Hopkins Üniversitesi'nin bir çalışmasında çocukluk çağı Hodgkin Hastalarının %85'ini erkek hastaların oluşturduğu bildirilmektedir(30).

Çalışmamıza aldığımız her iki grup hastada, yaş grubu olarak ilk yükselme adölesan döneme denk gelmektedir. Bu da az gelişmiş ülkelerdeki istatistiklerle uyumlu bulunmuştur(29). Ancak ikinci pik gelişmiş ülkelerde 70-80 yaş civarında olmasına rağmen bizim çalışmamızda bu 45-50 arası yaşlar civarındadır. Bu da çalışmamızı dahil ettiğimiz yıllardaki ülkemizin yaş ortalamasının gelişmiş ülkelere göre çok düşük olmasıyla açıklanabilir(92).

Median yaş çalışmamızda 34'tür. Literatürde median yaş 26'dır. Bu uyumsuzluk çocuk hastaları çalışmamıza dahil etmemiş olmamızla açıklanabilir.

Çalışmamıza dahil olan erkeklerin kadınlara oranı 1,26 olup literatürdeki 1,33'lük oranla istatistiksel olarak uyumlu bulunmuştur(29,92).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda, belirgin bir mikst histoloji üstünlüğü vardır. Ancak literatürde (29,43) nodüler sklerozan tip (%65), en sık görülen tiptir. Bunun bir nedeni, bizdeki diğer histolojik tiplere uymayan olguları, karışık hücreli tipe dahil etme eğiliminden kaynaklanmaktadır. Bu klasifiye edilemeyen olgular 'sınıflandırılmayanlar' olarak kabul edilmesi gerekir. Esas en önemli sebep ise, ülkemizde de gelişmekte olan ülkelerdeki gibi enfeksiyon ajanlarla diğer tiplere göre daha fazla etiyolojik ilişkisi olan mikst tipin, en sık görülmesidir. Özellikle EBV enfeksiyonu, bu tipin gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır(9,29,32,33,34,35).

Evreleme Hodgkin Hastalığında çok önemli olup, üzerinde dikkatlice durulması gerekmektedir. Patolojik evrenin saptanıp, buna uygun tedavi modelinin seçilmesinin en uygun tedavi yaklaşımı olduğu çalışmalarda vurgulanmaktadır(41,93). Tıptaki son yıllarda gözlenen gelişmeler, özellikle görüntüleme tekniklerinin ilerlemesiyle birlikte Hodgkin Hastalığı'nın evrelemesinde de bir takım yeni görüşler doğmasına yol açmış ve evreleme sırasında çok yardımcı olmuştur. Ancak yinede Hodgkin hastalığında diyafram altı hastalığın araştırılması hekimleri oldukça zorlayan bir konu olmuştur. Fizik muayenin yardımcı olmadığı bu bölgenin tetkikinde evreleme laparotomisi, lenfanjiografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans'ın yeri bir hayli önemlidir(47). Bu yöntemler arasında tartışmalar odaklanmıştır.

Evreleme laparotomisinin, diyafram altı hastalığın tespitinde en gerçek neticeyi verdiği bilinmektedir(47,93).

Evreleme laparotomisinin, endikasyon sahasını iyi seçmek, fayda-zarar dengesini iyice belirlemek gerekmektedir. Diyafram altı incelemesinin en

gerekli olduğu vakalar, neticenin tedavi Őeklimizi etkileyeceği, hastayı yoğun tedaviden kurtaracak olgulardır(41,93). Ancak tedavi Őekli olarak kōtū pnognostik faktōrler mevcutsa ve hastalara radyoterapi kemoterapi kombinasyonu planlanıyorsa evreleme laparotomisi yapılmasına gerek yoktur.

İntraabdominal ve intratorasik hastalığın araştırılmasında bilgisayarlı tomografinin yeri çok önemlidir. Batında ise özellikle manyetik rezonans uygulanabilir. Bu yöntemlerin stūnlūđū uygulamadaki kolaylık ve komplikasyon riskinin olmamasıdır(29,47).

Lenfografi, bilgisayarlı tomografinin yetersiz kaldığı lenf bezlerinin tetkikinde en emin yöntem olup %80-90 doğruluk payı olduğu bildirilmektedir(41,93). Ayrıca bezelerin tek tek i yapısını göstererek, tedavi sonrası durumu göstermede etkili olur. Laparotomi yapılacaksa biyopsi alınacak bezelere kılavuzluk eder. Ancak lipid pnömonisi riski ve özellikle çocuklarda reaktif bezeler olma olasılığı yüzünden yalancı pozitiflik bu yöntemin en büyük handikabıdır. Esas en önemli problem ise bu konudaki yetiŐmiŐ uzman sayısının çok az olmasıdır ve yöntemin uygulanmasındaki zorluklar sebebiyle, günümüzde pek yapılamamasıdır.

Bizim serimizdeki hiçbir hastamıza da lenfanjiografi bu nedenlerden dolayı uygulanamamıŐtır. Evreleme laparotomisi ise sadece 1 hastaya uygulanabilmiŐtir. Hastaların tamamının batın incelemesi bilgisayarlı tomografi tekniğiyle yapılmıştır. Bu da bir eksiklik olarak kabul edilebilir.

Galyum sintigrafisi, mediastinal ve hiler nodların tutulumunda 'bulky' hastalığı olan hastaların tedavileri öncesinde veya tedavi sonu değerlendirilmelerinde kullanılmak üzere yapılabilir(45,46). Ancak bu yöntem de hastalarımızın hiç birisinde tatbik edilememiŐtir.

Hastalara uygulanan mantle radyoterapi tedavisi, grup I deki hastalara 8MV fotonla tek n alandan bols kullanılarak, grup II deki hastalara ise Co60 cihazı ile n ve arkadan günde 160-200 cGy arasında değişen dozlarda her gün olmak kaydıyla haftada 5 gün ortalama 36 cGy olarak verilmiştir. Grup I'de mediasteninin eksik olan dozu arkadan tamamlanmıştır. Her iki grubun

sonuçları birbiriyle ve grup II'nin literatür sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Grup I ile ilgili ise herhangi bir literatür bulunamamıştır.

Evre I-II hastalık tek başına RT ile tedavi edilebilen bir hastalıktır. Evre I-II A'da geleneksel tedavi RT olup kür oranı %90'dır. 10 yıllık yinelemesiz sağkalım %75-80 olarak rapor edilmiştir(61,69).

Evre IIA'da ise hastaların yaklaşık %80'inde kür sağlanabilir. Tedaviye kemoterapi ekleneceği zaman, laparotomi gerekli değildir. Erken evre ve iyi prognostik faktörlere (sedimentasyon oranınının 40'ın altında olması, 50 yaş veya altında olma, lenfositten zengin veya nodüler sklerozan histoloji ve 'bulky' hastalık olmaması) sahip hastalarda evreleme laparotomisi yapılmaksızın yalnız radyoterapi yapılabilir. Bu iyi prognostik faktörlü grupta mantle, paraaortik ve dalak bölgesine RT sonrasında (laparotomisiz) 5-10 yıllık hastalısız sağkalım oranı %80'dir(62,63,64).

Subdiyafrenatik; hastalıklı hastaların çoğunda ve klinik evre IA hastalıkta kemoterapi subtotal nodal saha radyoterapiden ve evreleme laparotomisinden kaçınmak için verilebilir(68).

Evreleme laparotomisi sonrası subtotal lenfoid ışınlama uygulanan serilerde, 10 yıllık yaşam oranı %90 ve 10 yıllık yinelemesiz sağkalım ise %75-80 arasında rapor edilmiştir. L<sub>4</sub> seviyesine dek proflaktik ışınlamayı içeren genişletilmiş mantle ışınlama ile buna benzer sonuçlar elde etmek mümkündür(69).

'Bulky' hastalığı olmayan hastada, lenfositten zengin tip ve yalnızca tek taraflı üst boyun bölgesinde (tiroid çentik üzerinde) hastalık olduğunda laparotomi yapılmaksızın tutulmuş alana radyoterapi yapılabilir(70).

'Bulky' hastalık olmayan, nodüler sklerozan tip ve ön mediasten yerleşimli hastalıkta, patolojik evreleme sonrası yalnız mantle saha radyoterapi yapılabilir(21).

EORTC H6 nolu 'randomize' çalışması ile Stanford'ta yapılan non-randomize bir çalışma sonucu Evre IA-IIA Hodgkin Hastalığında evreleme laparotomisinin tedaviye çok az şey katmakta olduğuda gösterilmiştir(29).

Başka bir sunuda klinik evre IIA olup yukarı boyun bölgesine sınırlı ve negatif lenfogram olan gruptur.Bu grupta evreleme laparotomisinden kaçınılabilir ve tedavi sadece supradiaframatik bölgeye sınırlı tutulabilir(29,72). Uygun tedavi,mediastinal dozu 30 Gy'e sınırlı bir mantle veya mini mantle (supra mediastinal mantle) tedavisine ilave ipsilateral preauriküler alan ışınlaması şeklinde olabilir.

Bizim serimizdeki her 2 grup içinde oranlar benzerdir. Grup I evre IA için 5 yıllık sağkalım %83.3 evre IIA için %68.10 10 yıllık sağkalım ise sırasıyla %77.78 ve %58.92'dir. Grup II için ise sırasıyla 5 yıllık sağkalım %61.90, %90.0 10 yıllık sağkalım ise yine sırasıyla %67.60, %89.74'tür.

Bu sonuçlar literatür ile istatistiksel olarak uyumlu olup, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım arasında gözükten farkın bir nedeni de ilk beş yıl kontrollere gelen ancak daha sonra takipten çıkan her iki gruptan toplam beş hastaya bağlı olduğu düşünülmüştür.

Standart olarak B semptomları varlığı kemoterapi için bir endikasyondur. Laparotomi yapılanlarda %30-40 daha ileri evre saptanır. Radyoterapi sonrası %25 oranında bu evrede nüks görülebilir(75,84). Kombine kemoterapi olarak da ABVD ve tutulu alan 36 Gy şeklinde radyoterapi uygulanabilir. Yalnız kemoterapi ise standart tedavi değildir.

Evre IB veya IIB Hodgkin Hastalığı için yapılmış en geniş çalışma Standford ve Joint Center'da yapılmıştır(76). 180 hasta laparotomi ile evrelenmiş ve tek başına RT(103 hasta) ya da kombine model tedavi (adjuvan KT'yi takiben yapılan RT -77 hasta) ile tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmada 10 yıllık sağkalım oranı %38 yinelemesiz sağkalım oranı %78 bulunmuştur ancak bu hastalar içinde ateşi ve kilo kaybı olan bir subgrupta 10 yıllık sağkalım ve yinelemesiz sağkalım oranları %57 ve %48 olarak bildirilmiştir. Bizim

çalışmamızda da grup I deki IB-IIB hastalarımız için 5 yıllık sağkalım sırasıyla %100.0 ve %81.47 10 yıllık sağkalım ise sırasıyla %100.0 %76.47 grup II için ise 5 yıllık sağkalım sırasıyla %83.3 %54.46 10 yıllık sağkalım ise sırasıyla %81.62 %47.45 olarak bulunmuştur. Bizim her iki çalışma grubumuzun da bu açıdan literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

B semptomları olan hastalar, Ann-Arbor evreleme kriterleriyle kategorize edilmesi güç olan ve sadece tek modalite terapilerle tedavi edildiğinde kötü sonuçlar veren bir grubu oluşturmaktadır. Eğer kombine model tedavi planlanıyorsa evreleme laparotomisine gerek yoktur; hatta kontraendikedir. %50'nin üzerinde relaps riskini kabul etmek uygun olmadığından bu hastaların kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları ile tedavi edilmesi gereklidir(77,78,79,80).

Kemoterapinin öncelikle verilmesiyle mediastinal kitle küçültülmeli ve daha uygun RT alanı (mantle saha) planlamasına olanak sağlanmalıdır. Ek olarak gizli mikroskobik hastalıkta tedavi edilmiş olur. Bazı programlarda 2-3 kürlük KT uygulansa da sıklıkla en az 6 kürlük KT verilir. KT seçimi sırasında doxorubisin ve bleomycin toksisitesinin RT ile birlikte daha da arttığı (kardiyak ve pulmoner etki) göz önünde bulundurulmalıdır.

Önerilen RT dozu 25-40 Gy arasında değişmekle birlikte pek çok veri en az 36 Gy'lık dozlardan bahsetmektedir(77,79). KT'ye tam cevap alınamadığında veya KT kürleri azaltıldığında aralığın üzerindeki dozlara çıkmak gereklidir. Tedavi tüm başlangıç bölgelerine veya basitçe bulky kitlenin olduğu bölgeye (mediastinum) yönlendirilebilir. Eğer tedavi sadece mediastene sınırlandırılırsa bilateral supraklaviküler alanları da almak uygun olur. RT alanları rezidüel hastalığı uygun sınırla almalıdır; yani KT öncesindeki hastalığın başlangıç volümü alınmaz(29).

Bulky mediastinal Hodgkin Hastalığı olan seçilmiş bir grup için tek başına RT uygun olabilir. Bazı mediastinal kitleler teknik olarak bulky olmakla birlikte, superior mediasten yerleşimi ve komşu organlara yayılım olmaması

halinde dikkatli BT planlama ile küratif amaç beklentisi için yüksek doz RT kullanılmasına olanak tanır(81,82).

Bulky mediastinal tutulumu olanlarda kombine kemoterapi olarak 4 k r ABVD, 4 k r MOPP/ABV hibrid ya da MOPP alterne ABVD Şemaları uygulanabilir(70,83,84,85).

Literatürde(43) mantle tedavisi sonrası gözlenen yinelemeler genellikle hastalığın çıkıŐ bölgesi olan boyunda gözlenmektedir. Bu bölgenin saha kenarına tekabül etmesi nedeniyle doz düşüşleri de (94,95) göz önünde bulundurulurak özellikle büyük kitlesi olan hastalarda bu bölgenin ilave dozlarla 'boost' doyurulması gerekmektedir (93).

Grup I ve grup II karŐılaŐtırıldıđında her iki grubun alan içi ve alan dışı yineleme oranlarında istatistiksel farklılık gösterilememiŐtir (alan içi grup I %4.8, grup II'de %15.5, alan dışı grup I %31, grup II %12.7). Bunun sonucu olarak tek  n alandan 8 MV foton bolus kullanılarak uygulanabileceği kanaati düşünülmüştür. Ancak periferik doz düşüşleri göz önüne alınarak bu bölgelere ilave boost tedavisi uygulanabilir. Ayrıca yüzeyel lenf bezleri pozitifliği durumunda bolus kullanımının gerekliliği zorunludur(94,95).

K r sağlanmış olgularda majör yan etki olarak kemoterapiye bağlı sekonder hemotolojik neoplazmlar, solid tümörler (radyoterapinin ilavesi ile bu risk artar) radyoterapiye bağlı büyüme ve gelişme bozuklukları her iki tedavi modeline bağlı gonadal hasar bildirilmektedir(15,17,88). Kemoterop tik kombinanslardan en sık kullanılan MOPP tedavisi ile her iki cinste de büyük oranda sterilite oluŐmaktadır. Ayrıca MOPP ile AML riski de fazladır.

Sekonder malignensi uzun dönem Hodgkin Hastalığı takibinde görülebilir. Sekonder malignensi lösemi, lenfoma ve solid tümörleri içerir. Hodgkin Hastalığının tedavisinden sonra sekonder malinite oranı 10.000 olguda 84.4'den fazladır(89).

Sekonder malign tümörler yalnızca KT alan hastalarda çıkmış olsalar bile primer olarak daha çok RT'ye bağlı olduğu düşünülmektedir(90). Bu

tümörler lösemiye göre daha geç bir dönemde (7-10 yılda ) ortaya çıkmaktadır. En sık akciğer, meme ve gastrointestinal malignitelerle karşılaşılmaktadır. Bu yüzden bu hastaların sigarayı bırakmaları önerilmeli ve düzenli meme kontrolleri yaptırılmaları gerekmektedir(65,67,91).

İkinci primer tümörler bizim serimizde her iki grup için toplam 3 akciğer karsinomu, 1 hastada hemanjiosarkom, 1 larinks karsinomu, 1 hastada nörofibratozis, 1 hastada troid karsinomu şeklinde gelişmiştir. Literatürde de en sık sırasıyla akciğer karsinomu, meme karsinomu ve gastrointestinal malinitelerde bahsedilmektedir(65,67,91). Bu bakımdan da literatürle uyumludur.

## ÖZET

Bizim yaptığımız bu çalışma daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamış olmasına rağmen, her iki yöntemin eşit olabileceği üzerine olan genel kanaat üzerine başlatılmıştır. Biz çalışmamızda 8 MV fotonla bolüs kullanarak sadece tek ön alan mantle ışınlama ile Co 60 ile ön arka alandan yaptığımız haftada beş gün, gündē tek fraksiyon halinde 160-200 cGy/gün, toplam 36 Gy ışınlamaları eş bulduk. Ancak 8 MV ile yapılan tedavide periferde olabilecek doz düşüşleri göz önünde bulundurularak bu bölgelere gerektiğinde boost tedavisi ile tamamlanmıştır. Ayrıca mediasteninin eksik kalabilecek dozu arka alandan tamamlanmalıdır. Tek ön alandan mantle ışınlamalar özellikle hasta yoğunluğu fazla olan kliniklerde simülasyon ve setup kolaylığı sağlayacağı ve bu yüzden rahatça uygulanabileceği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

- 1.Kaplan HS: On the natural history treatment and prognosis of Hodgkin Disease Harvay Lectures. 1968, 1969 New York Academic Press, 1970. pp.215.
- 2.Hodgkin T. On some morbid apperences of the absorbent glands and spleen Med. Chir Trans 1832, 17 68-114.
3. Reed DM: On the pathological changes in Hodgkin's Disease with especial reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins Hosp Rex 1902, 10, 133-196.
- 4.Pussey W.A. Cases of Sarcoma and of Hodgkin's Disease treated by exposures to X-Rays. A. preliminary JAMA 38.168. 1902.
- 5.Sullivan M.P. (MD): Hodgkin's Disease in children Hematology/Oncology Clinics of Nort America Vol. 1. No.4, pp:603-620 December 1987.
- 6.Donaldson S.S. Whitaker S.J. Polowman P.N. Link M.P and Malphas J.S stage I-II pediatric Hodgkin's Disease: Long-term follow-up demonstrates equivalent survival rates following different management schemes, J. Clin. Oncol 8: 1128-1137, 1990.
- 7.Tan C. MD, Jenfs B.MD, Chan K.W. MBBS, Lesser M. PhD, Mondora A. BA, and Exelby P.MD. Hodgkin's Disease in children. Cancer S1: 1720-1725, 1993.
- 8.Tubiana M., MD, Henry - Amar M. M.Sc. Hayat M. MD, Burgers M.MD and Van Der Schueren MD: The EORTC: The role of Radiotherapy. Int. J. Radiation Onc. Biol. Vol 10, 197-210, 1984.
- 9.Foon KA, Fisher RI, Lymphomas Beutler E, Lictman MA, Collier BS, Kipps TJ (eds) Williams Heomatology fifth Edition Mc Grav Hill, inc. 1995, 1076-1096.

10. Borret A. MD, FRCR, Crennan E, MB, BS, FRACR, Barness J. Msc, Martin J. FRCP and Radford M. MD, FRCF: Treatment of clinical stage I Hodgkin's Disease by local radiation therapy alone. *Cancer* 66: 670-674. 1990.

11. Behrendt H. MD, Van Bunningen B.N.F.M., MD, Van Keevmen E.F, MD: Treatment of Hodgkin's Disease in children with or without radiotherapy *Cancer* 59: 1870-1873, 1987.

12. Gehan E.A., PhD, Sullivan M.P. MD, Fuller L.M MD, Johnston J., BA, Kennedy P. BA, Fryer C., MD, Gilchrist G.S. MD, Hays D.M. MD, Hanson W, PhD, Haller R. MD, Jenkin R.D.T. M.D, Kung F., MD, Sheehan W. MD, Tefft M., MD, Tem berg J. MD and Wharan M. MD: The intergroup Hodgkin's Disease in Children (a study of stages I and II) *Cancer* 65: 1429-1431, 1980.

13. Mill W.B. MD, Dalmer-Hanes L.A. MD, Purdy J.A PhD, Tillack W.T. MD, Reinhard E.H. MD, Loeb V. MD, Parnel D.N, MD, Penkoste M.A. BA and Fransilla K.O., MD: Extended field radiation therapy in Hodgkin's Disease (Analysis of failures) *Cancer* 40: 2896-2904. 1977.

14. Ruffer U, Sieber M, Tesch, Engert A, Diehli VI. In *Biology. Staging and treatment of Hodgkin's Disease* Pangalis GA (ed): Malignant lymphomas: Biology and Treatment. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1995: 59-69.

15. Constine L.S. MD, Donaldson SS. MD, McDougali I.R. MB, CNB, PND, Cox R, S PHD, Link M.P. MD, and Kaplan H.S. MD: Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's Disease. *Cancer* 53: 878-883, 1984.

16. Green D.M. MD, Brecher M.L., MD, Lindsay A.N. MD, Yakan D. MD, Voorhes M.L. MD, Mac Gillvary M.H. MD and Freeman A.I. MD: Gonadal function in pediatric patients following treatment for Hodgkin Disease. *Medical and Pediatric Oncology* 9: 235-244, 1981.

17.Meadows A.T. MD Obringier A.C. PhD, Marrero O.F. MD Green D. MD. Voute P.A. MD, Morris Jones MD Greenberg Mank, MD, Baum E. MD and Rugmann F.MD: Second Malignant neoplasm's following child hood Hodgkin's Disease: Treatment and splenectomy as risk factors, Medical and Pediatric Oncology 17: 477-487, 1989.

18.Valegussa P. Santora A. Fossati-Bellani F. Bonfi A and Bonadonna second acute Leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's Disease Journal of Clin Oncol Vol 4. No: 6 830-837. June 1986.

19.Donaldson S.S. MD Glatstein E.MD, Rosenberg S.A. MD and Kaplan M.S. MD: Pediatric Hodgkin's Disease II. Cancer 37: 2436-2447, 1976.

20.Altman D.G. Analysis of survival times in: Altman D.G editor: Practical statistics for medical research London 1991. Chapman and Hall pp: 365-394.

21.Leibenhout MH, Hoppe RT, Efron B, Halpern J, Nielsen T, Rosenberg SA:Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. J. Clin Oncol 7: 81-91 1989.

22.Cosset JM, Henry-Amor M, Meerwaldt JH, Carde P et al: The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. Eur J. Cancer 28: 1847-50 1992.

23.Mauch P, Larson O, Osteen R, et al: Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. J. Clin Oncol 8:257-65, 1990.

24.Hassenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease international Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Eng J Med 1998 Nov; 339 (21): 1506-11514.

25.Loffler M, Mauch P, MacLennan K, Specht L, Henry-Amor M: The Second International Symposium on Hodgkin's Disease. Workshop 1: Review on prognostic factors. Ann Oncol 1992 Sep: 3 Suppl 4, 63-6.

26. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, et al: Radiation therapy in clinical stage I and II Hodgkin's disease. The Principles Margaret Hospital Lymphoma Group. Eur. J. Cancer 1992, 28 A (11) 1841-6.
27. Hessol NA, Katz MH, Liv JV, Buchbinder SWP, Rubino CJ, Hoimberg SD increased incidence of Hodgkin Disease in homosexual men with HIV infection. Ann Intern Med 1992, 117: 309-311.
28. Ülker Sürreya; Dirgerin Sesi 2000; 10: 16-20 Hodgkin Hastalığının Histopatolojisi.
29. Perez C.A. Brady L.W. Editors Hodgkin's Disease and Richard T. Hoppe Principles and Practice of Radiation Oncology. J.B. Lippincott Company. Philadelphia pp: 1963-2011, 1997.
30. Grufferman S. Deizell E: Epidemiology of Hodgkin Disease. Epidemiologic Reviews Copyright 1984 by The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health. Vol. 6. 1984.
31. Sutow W.W. Chan R.C: Irradiation and Chemotherapy in Pediatric Tumors J. Pediatr. 86: 254. 1975.
32. Rosenthal DS. Eyre HJ. Hodgkin's disease and Non Hodgkin's lymphomas in Murphy GP, Lawrence W, Rayman EL editors. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology 2<sup>nd</sup> edition Atlanta: American Cancer Society. 1995 p.451-469.
33. Belkaid Mİ, Briere J. Djebbara Z, Beldjord K, Andriev JM, Colonna D. Comparison of Epstein – Barr virus markers in Reed-Sternberg cells in adult Hodgkin's disease tissues from an industrialized and a developing country. Leukemia and Lymphoma 1995; 17: 163-168.
34. Zarate – Osorno A, Roman LN, Kinguna DW, Meneses-Gorcía A, Jaffe ES. Hodgkin's disease in Mexico. Prevalance of Epstein-Barr virus sequences and correlations with histologic Subtype. Cancer 1995; 75: 1360-1366.

35. Jarret AF, Armstrong AA, Alexander E, Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma *Ann Oncol* 1996. 7(suppl: 4) 55-510.
36. Delabie J, Tierens A, W.G. Weisenburger DD, Chan WC, Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: Lineage and clonality determination using a single-cell assay. *Blood* 1994; 84: 3291-3298.
37. Tamaru J, Hummel M, Zemlin M, Kalvelage B, Stein H. Hodgkin's disease with a B-cell phenotype of ten shows a VDJ rearrangement and somatic mutations in the VH genes. *Blood* 1994; 84: 708-715.
38. Dürkop H, Latza V, Hummel M et al. Molecular cloning and expression of a new member of the nerve growth factor receptor family that is characteristic for Hodgkin's disease. *Cell* 1992, 68: 421-427.
39. Gruss HJ, Brach MA, Drexler HG et al. Interleukin-1 expressed by primary and cultured Hodgkin and Reed-sternberg cells. *Cancer Research* 1992; 52: 1026-1031.
40. Rosen PJ. Hodgkin's Disease and Malignant Lymphoma in Casciato D.A. MD and Cowits B.B MD; editors: *Monographs of Clinical Oncology*, Little, Bown and Company Boston/ Toronto 1988, pp 305- 323
41. Brecher M.L (MD): Malignant lymphomas in children and adolescent, *Seniors in Surgical Oncology* 2: 147-155, 1986.
42. Krikorian J.G, Portlack C.S and Mauch P.M: Hodgkin's Disease presenting below the diaphragm :A. Review, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 4, No.10 (October). pp 1551- 1562, 1986.
43. De-vita V.T. M.D. Hellman S. MD Jaffe ES. Hodgkin's Disease in: De Vita editor: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott, pp1819-1858, 1997.

44. Doll D.C Ringerberg Q.S Anderson S.P Hewett J.E. Larbro J.W Bone marrow Biopsy in the initial staging of Hodgkin's Disease, Medical and Pediatric Oncology 17: 1-5. 1985
45. King, Robert J, Reiman and Leonard R. Prosnite. Prognostic importance of Restaging Gallium Scans Following Induction Chemotherapy for Advanced Hodgkin's Disease J. Clin Oncol 12: 306-11, 1994.
46. Salloum E, Brand DS, Caride VJ et al: Gallium Scans in the Management of Patients With Hodgkin's Disease: A Study of 101 Patients j. Clin Oncol 15: 21, 1997 pp518-527.
47. Castellino RA. Hoppe RT. Blank N et al. Computed tomography, lymphography, and staging laparotomy. Correlations in initial staging of Hodgkin disease. AJR Am. J. Roentgenol 143; 37-41, 1984.
48. Andrieu J.M, Colonna P. Maladie de Hodgkin. Cancerologie Aujourd' hui 1997;6: 2028
49. Lister TA, Crowther D. Sutcliffe SB, Glatstein E Canellos GP, Young RC. Roesenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meetig. J. Clin Oncol 1989;7:1630, Errata J.Clin Oncol 1990,8:1602
50. Dalggleich A.G Mc Elwain t. A viral Etiology For Hodgins Disease? Aust NE Med 16: 823-837;1986
51. Lukes RJ, Butler JJ: The pathology nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 31: 1063-1083, 1996.
52. Harris NL, Jaffe ES, Stein it et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international Lymphoma Study Group Blood 1994 Sep 1, 84(5): 1361-92.

- 53.Harris NL; The many faces of Hodgkin's disease around the world what have we learned from its pathology? *Ann Oncol* 1998, 9 Suppl 5: 545-56.
- 54.Franklin J, Tesch H, Hansmann ML, Diehl V: Lymphocyte predominant Hodgkin's disease pathology and clinical implication. *Ann Oncol* 1998, 9 Suppl 5, s: 39-44.
- 55.Weich SK. Leukemias and lymphomas. In: Perry editor. The chemotherapy source book. Baltimore Williams & Wilkins 1992.p 1094-1110
- 56.Carmel RJ, Kaplan HS: Mantle irradiation in Hodgkin's disease: An analysis of technique, tumor eradication and complications *Cancer* 37: 2813-2825.1976
- 57.Duhmke E, Diehl V. Loeffler M, et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40Gy extended field radiotherapy alone. *Int J. Radial Oncol. Biol Phys*:305-310,1996
- 58.Bonadonna G: Chemotherapy Strategies to improve the control of Hodgkin's disease. The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture, *Cancer Res.* 42:4309-4320, 1982.
- 59.Hoppe RT. Portlock CS Glatstein E, et al: Alternating chemotherapy and irradiation in the treatment of advanced Hodgkin's disease *cancer* 43: 472-481.1979
- 60.Sallaum F, Doria R, Farber L, et al: Combined modality therapy in previously untreated patients with advanced Hodgkin's disease. A 24 year follow-up study *Cancer J Sci Am* 1: 267-273, 1995.
- 61.Mauch PM. Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease *Blood* 1994, Jan 15, 83(2), 318-29.
- 62.Horning SJ. Early stage Hodgkin's disease can we have our cake eat it, too? *Ann Oncol* 1996, Feb, 7(2): 115-7.

- 63.Noordijk Em, Carde P, Mandard AM, et al. Preliminary results of the EORTC- GPMC controlled clinical trial H 7 in early-stage Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 5: s107-s112, 1994.
- 64.Abrahamsen AF, Hannisdal E, Nome O, et al: Clinical stage I and II Hodgkin's disease: Long-term results of therapy without laparotomy. Experience at one institution *Ann Oncol* Feb, 7(2): 145-50.
- 65.Birdwell SH, Hancock SL, Varghese A, et al: Gastrointestinal cancer after treatment of Hodgkin's Disease: *Int J-Radiol Oncol Biol. Phys* 37: 67-73, 1995.
- 66.Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT: Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *Semin Radiol Oncol* 6: 225-242, 1996.
- 67.Van Leeuwen FD, Klokman WJ,Stowall M, et al: Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J. Nail Cancer Inst* 87: 1530-1537, 1995.
- 68.Leibenhaut MH, Hoppe RT, Varghese A, et al: Subdiaphragmatic Hodgkin's disease: Laparotomy and treatment results in 49 patients *J. Clin Oncol* 5: 1050-1055,1987
- 69.Farah R. Ulmann J, Griem M, et al: Extended mantle radiation therapy for pathologic stage I and II Hodgkin's disease. *J. Clin Oncol*: 6: 1047-1052,1988
- 70.Rusell KS, Hoppe RT, Colby TV, et al: Lymphocyte predominant Hodgkin's disease Clinical presentation and results of treatment *Radiother Oncol* 1: 197-205, 1984.
- 71.Carde P. Hagenbeek A, A. Hayat M, et al. Clinical staging versus laporotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease; The H 6 twin randomized trials from the EORTC Lymhoma Cooperative Groop *J. Clin Oncol*: 11: 2258-2272, 1993.
- 72.Sutcliffe SB Gospodarowicz MK, Bergsagel PE, et al: Prognostic groups for management of localized Hodgkin's disease. *J. Clin Oncol*. 3:393-401,1985

73.Horning SJ, Hoppe RT, Mason J, et al: Stanford-Kaiser Dermanente GI study for clinical stage I to II A Hodgkin's disease subtotal lymphoid irradiation versus vinblastine, methotrexate and bleomycin chemotherapy and regional irradiation. J. Clin Oncol 1997, May, 15(5), 1736-44.

74.Zanini M, Viviani S, Santora A, et al: Extended field radiotherapy in favorable stage IA-IIA Hodgkin's disease (prognostic role of stage). Int J. Radiat. Oncol Biol Phys 1994 Nov, 15, 30(4): 813-9.

75.Rueda A, Alba E, Ribells N et al: Six cycles of ABVD in the treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma, pilot study. J. Clin Oncol 1997, Mar 15(3): 1118-22.

76.Crinkovich MJ, Leopold K, Hoppe RT et al stage I to IIB Hodgkin's disease. The combined experience at Stanford University and the joint Center for Radiation Therapy. J. Clin Oncol J: 1041-1049, 1987.

77.Behar RA, Horning SJ, Hoppe RT: Hodgkin's disease with bulky mediastinal involvement: Effective management with combined modality therapy: Int J Radial Oncol Biol Phys: 25771-776 1993

78.Hoppe RT: Coleman CN Cox RS et al The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy. The Stanford experience Blood 59: 455-465,1982

79.Leslie NT, Mauch PM Hellmann S. Stage I A to II B Supradiaphragmatic Hodgkin's disease: Long-term survival and relapse frequency: Cancer 55: 2072-2078,1985

80.Longo DL, Russo A, Duffey PL, et al Treatment of advanced stage massive mediastinal Hodgkin's disease The case for combined modality treatment J. Clin Oncol 9: 227-235,1981

81.Behar RA, Hoppe RT: Radiation therapy in the management of bulky mediastinal Hodgkin's disease. Cancer 66 75-79-1990

- 82.Hoppe RT: Treatment planing in the radiation therapy of Hodgkin's disease. From Radial Ther. Oncol 21: 270-287,1987
- 83.Klimo P, Connors JM: An update on the Vancouven experience in the management of advanced Hodgkin's disease treated with the MOPP/ABV Hybriv program. Semin Hemat 25: 34-40, 1988.
- 84.Viviani S, Banodonna G, Santoşo A, et al: Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten year results. J. Clin Oncol 1996 May, 14(5): 1421-30.
- 85.Longo DL, Glatstein E, Duffey PL et al: Alternating MOPP and ABVD chemotherapy plus mantle field radiation therapy in patients with massive mediastinal Hodgkin's disease J. Clin Oncol 1997 Nov: 15(11) 3338-46.
- 86.Donaldson SS, Kaplan HS.: Complications of treatment of Hodgkin's disease in children, Cancer Treat Rep 66: 977-989, 1982.
- 87.Castellino RA, Glatshain E, Turbow MM, et al, Latent radiation injury of lungs or heart activated by steroid withdrawal. Ann. Intern Med. 80: 593-595.
- 88.Dane Wood MD Grochow LB MD: Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. Fertility and sterility Vol. J No: 4 April 1986
- 89.Hancock SL, Hoppe RT: Long term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease Semin Radiol Oncol 6: 225-242, 1996.
- 90.Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson GV, et al: Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment. Analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. Br. Med J. 304: 1137-1143, 1992.
- 91.Hancock SL Tucker MA, Hoppe RT: Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease J. Nail Cancer Inst. 85: 25-31, 1993.

92. Akkaya A, Öztekin İ, Özgün D. Hodgkin Hastalığında histopatolojik tipler ve epidemiyoloji GATA Bülteni; 21: 487-493, 1979.

93. Specht L, Horwich A, Ashley S: Salvage of relapse of patients Hodgkin's disease in clinical stages I or II who were staged with laparotomy and initially treated with radiotherapy alone. A report from the international database on Hodgkin's-Disease Int J. Radiat Oncol Biol Phys 30: 805-811, 1994

94. Bilge N.: Okkan S. İş. A: Total nodüler ışınlarla uygulanan Hodgkin'li hastalarda lokal residiv Orta-1. CTS Tıp Fakültesi Dergisi Cilt II, Sayı I. 58.1980.

95. Kemikler G: Hodgkin Hastalığının mantle tarzı radyoterapisinde enstitümüzde ve yabancı merkezlerde uygulanan ışınlama teknikleri. C60 ve 10 MV linear cihazlarında hesaplama ve ölçüm yöntemlerinin mukayesesi, koruyucu blokların doz dağılımına etkileri. İstanbul Üniv. Onkoloji Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi İstanbul- 1988.

96. Bonfante V, Santora A, Viviani S, et al: Out-come of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. J. Clin Oncol 1997, Feb 15(2) 528-34.