

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HODGKİN LENFOMALI HASTALARIMIZIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ VE İZLEM SONUÇLARI**

Dr. Sema BÜYÜKKAPU BAY

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ONKOLOJİSİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

KOCAELİ 2013

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HODGKİN LENFOMALI HASTALARIMIZIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ VE İZLEM SONUÇLARI**

Dr. Sema BÜYÜKKAPU BAY

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ONKOLOJİSİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Funda ÇORAPCIOĞLU

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Şükrü HATUN

Etik Kurul Onayı: KOU KAEK 2012/99

KOCAELİ 2013

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa No

İÇİNDEKİLER DİZİNİ	i
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hodgkin Lenfomanın Tarihçesi.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji.....	4
2.3.1. Ailesel Hodgkin Lenfoma.....	4
2.3.2. Epstein-Barr Virus ve Hodgkin Lenfoma İlişkisi.....	5
2.4. Biyoloji.....	6
2.5. Patoloji.....	8
2.6. Hodgkin Lenfomanın Klinik Özellikleri.....	12
2.7. Hodgkin Lenfomanın Laboratuvar Özellikleri.....	15
2.8. Hodgkin Lenfomada İmmun Sistemde Değişiklikler.....	16
2.8.1. Hücresel İmmünitede Bozukluklar.....	16
2.8.2. Humoral İmmün Fonksiyonlarda Bozukluklar.....	17
2.9. Hodgkin Lenfomada Ayırıcı Tanı.....	17
2.10. Tanısal Yaklaşım.....	17
2.11. Evrelendirme.....	19
2.12. Prognostik Faktörler.....	19
2.12.1. Histopatoloji- prognoz ilişkisi.....	21
2.13. Hodgkin Lenfoma Tedavisi.....	22
2.13.1. Evre ve Tedavi Yanıtlarının Dikkate Alındığı Tedavi Yaklaşımı.....	25
2.13.2. Risk Adapte Tedavi.....	25
2.13.2.1. Düşük risk grubunda tedavi.....	26
2.13.2.2. Orta risk grubunda tedavi.....	27
2.13.2.3. Yüksek risk grubunda tedavi.....	27
2.14. Relaps Hastalık.....	27
2.15. Tedavilerin Akut ve Geç Yan etkileri.....	29
2.15.1. Akut Yan Etkiler.....	29
2.15.1.1. Akut radyasyon etkisi.....	29
2.15.1.2. Kemoterapinin erken yan etkileri.....	29
2.15.2. Geç Yan Etkiler.....	30
2.15.2.1. Yumuşak doku ve kemiğin büyüme bozuklukları.....	30
2.15.2.2. Pulmoner sekeller.....	30
2.15.2.3. Kardiyovasküler sekeller.....	30
2.15.2.4. Endokrin sekeller.....	33
2.15.2.5. İkincil malign tümörler.....	34
2.16. Hodgkin Lenfomada Geleceğe Bakış.....	36
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	38
3.2. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Değerlendirilmesi.....	38

3.2.1. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik özellikleri.....	38
3.2.2. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Onkolojik Tedavi Ayrıntıları.....	41
3.2.2.1. Kemoterapi protokolü.....	41
3.2.2.2. Radyoterapi planı.....	42
3.3. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi.....	43
3.4. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Periyodunda Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler Yönünden Değerlendirilmesi.....	44
3.4.1. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Periyodunda Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Erken Yan Etkiler Yönünden Değerlendirilmesi.....	45
3.4.2. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedaviye Bağlı Geç Yan Etkiler Yönünden Değerlendirilmesi.....	46
3.5. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Sonrası Onkolojik İzlemleri.....	46
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri.....	48
4.2. Hodgkin Lenfomalı Hastalara Uygulanan Onkolojik Tedaviler.....	52
4.3. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Sonuçları.....	53
4.4. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Periyodunda Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler Yönünden Değerlendirilmesi.....	61
4.4.1. Akut yan etkiler yönünden değerlendirme.....	61
4.4.2. Geç yan etkiler yönünden değerlendirme.....	61
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	77
7. ÖZET.....	79
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	80
9. KAYNAKLAR.....	81

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABVD:	Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
AML:	Akut myeloid lösemi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
COG:	Amerika Çocuk Onkoloji Grubu
EBV:	Epstein-Barr virüs
EBNA:	Epstein-Barr virüs nükleer antijen
EBER:	EBV “early” RNA antijeni
EFS:	Olaysız yaşam oranı
EKO:	Ekokardiografi
¹⁸ FDG:	18-fluoro-2-deoksiglukoz
G-CSF:	Granülosit koloni stimülan faktör
GM:	Germinal merkez
HL:	Hodgkin lenfoma
HRS:	Hodgkin ve Reed-Sternberg
HSCT:	Hematopoitik kök hücre nakli
IL:	İnterlökin
KHL:	Klasik Hodgkin lenfoma
KT:	Kemoterapi
LCA:	Lökosit “common” antijen
LMP:	Latent membran protein
MDS:	Miyelodisplastik sendrom
MOPP:	Nitrojen mustard, Vinkristin (onkovin), Prednizon, Prokarbazin
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MS:	Mikst selüler

NF- κB: Nükleer faktör kappa B
NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
NS: Nodüler sklerozan
OEPA: Vinkristin, Etoposid, Prednizon, Adriamisin
OPPA: Vinkristin, Prednizon, Prokarbazin, Adriamisin
OS: Genel yaşam oranı
PET: Pozitron emisyon tomografi
POG: Amerikan Pediatrik Onkoloji Grubu
RS: Reed-Sternberg
RT: Radyoterapi
SFOP: Société France Oncologica Pediatrica
TGF-β: Transforming büyüme faktörü- β
TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
TNFR: Tümör nekrozis faktör reseptör
VCA: Viral kapsid antijen
TART: Tutulu alan radyoterapisi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Hodgkin lenfoma ve NHL'deki neoplazik hücrelerin immunfenotipik ve patolojik özellikleri.....	9
Tablo 2. Hodgkin lenfomada yapılan histopatolojik sınıflamalar.....	10
Tablo 3. Hodgkin lenfoma'nın WHO sınıflamasına göre histolojik tipleri.....	10
Tablo 4. Hodgkin lenfomalı hastalarda immün yanıtta değişiklikler.....	16
Tablo 5. Ann-Arbor Evrelemesi.....	20
Tablo 6. Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan kemoterapi rejimleri.....	23
Tablo 7. Erken evre Hodgkin lenfomalı hastalar için hazırlanan POG protokolü (POG 9426).....	26
Tablo 8. İleri evre Hodgkin lenfomalı hastalar için hazırlanan POG protokolü (POG 9425).....	26
Tablo 9. Hodgkin lenfoma'nın WHO sınıflamasına göre alt tipleri ve tanımlayıcı temel özellikleri.....	40
Tablo 10. Ann-Arbor Evrelemesi.....	41
Tablo 11. ABVD kemoterapi protokolü.....	42
Tablo 12. Hodgkin lenfomalı hastaların demografik özellikleri.....	48
Tablo 13. Hodgkin lenfomalı hastaların klinik, histopatolojik özellikleri ve evrelere göre dağılımı.....	49
Tablo 14. Hodgkin lenfomalı hastaların lökosit, hemoglobin, sedimentasyon hızı, serum laktat dehidrojenaz (LDH) değerlerinin özellikleri.....	52
Tablo 15. Hodgkin lenfomalı hastalarda OS ve EFS üzerine etkili faktörlerin multivariate analizi.....	58
Tablo 16. Nüks Hodgkin lenfomalı hastaların genel özellikleri.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Klasik HL'deki Hodgkin ve Reed-Sternberg hücreleri ile NLPHL'deki lenfositik ve histiositik hücrelerin oluşum modeli.....	7
Şekil 2. Evrelemede kullanılan lenf nodu bölgelerinin anatomik lokalizasyonu.....	20
Şekil 3: Hastaların evre ve risk gruplarına göre kombine tedavi planları.....	43
Şekil 4a: Hodgkin lenfomalı hastalarda OS oranı.....	55
Şekil 4b: Hodgkin lenfomalı hastalarda EFS oranı.....	55
Şekil 5a: Erken-geç evrede OS oranı.....	55
Şekil 5b: Erken-geç evrede EFS oranı.....	55
Şekil 6a: Risk gruplarının OS oranı.....	56
Şekil 6b: Risk gruplarının EFS oranı.....	56
Şekil 7a: B semptomu varlığında OS oranı	56
Şekil 7b: B semptomu varlığında EFS oranı.....	56
Şekil 8a: Bulky kitle varlığında OS oranı	57
Şekil 8b: Bulky kitle varlığında EFS oranı.....	57
Şekil 9a: Ekstranodal tutulumda OS oranı.....	57
Şekil 9b: Ekstranodal tutulumda EFS oranı.....	57

1. GİRİŞ ve AMAC

Hodgkin lenfoma (HL) çocukluk çağında erişkinden daha farklı demografik ve klinik özelliklere sahip bir lenfomadır (1). Patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte bugünkü bilgiler ışığında genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkin olduğu düşünülmektedir. Görülme sıklığı ve özellikleri ülkelere ve bölgelere göre değişmektedir (2). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) kayıt sisteminin 2002-2008 yılları arasındaki verilerine göre 11.448 kanserli çocuktan 835'i (%7,3) Hodgkin lenfoma tanısı almıştır (3).

Hodgkin lenfomanın epidemiyolojik özellikleri bölgelerin sosyoekonomik düzeyine göre farklılık göstermektedir. Düşük sosyoekonomik düzeyli bölgelerde 10 yaşın altında, ileri evre ve mikst sellüler (MS) histopatolojik alt tip daha fazla görülürken, sosyoekonomik düzeyi iyi olan bölgelerde adölesan yaş grubunda, daha erken evre ve nodüler sklerozan (NS) alt tip daha sıktır.

Beş yıllık olaysız yaşam oranı yaşa, evreye, prognostik özellikler gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişse de genel olarak %80-%100 arasındadır. Bu yüksek tedavi başarısı beraberinde hastaların uzun süre yaşamalarını ve bu sayede bu hasta grubunda tedaviye bağlı geç yan etkilerin değerlendirilme gerekliliğini getirmiştir. Son yıllarda HL'de eksik ya da fazla tedavinin getirdiği nüks ya da yan etki problemleri nedeniyle riske dayalı tedavi protokolleri gündeme gelmiştir.

Her onkoloji merkezi belirli periyodlarla HL'li hastalarının epidemiyolojik karakteristikleri değerlendirmek ve tedavi başarısını diğer literatür ve merkez sonuçları ile karşılaştırarak, tedavi modalitelerini güncellemek zorundadır. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli ve çevre illerin yanısıra yoğun göç alan bir il olması nedeni ile Türkiye'nin farklı bölgelerinin de hasta özelliklerini yansıtan bir klinikte. Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji B.D.'nin 10 yıllık deneyiminde çocukluk çağı HL'li hastaların demografik, klinik özellikleri ve tedavi ve izlem sonuçları değerlendirilerek ülkemiz verilerine ve literatür sonuçlarına ek veriler ve kıyaslar katmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfomanın Tarihçesi

Hodgkin lenfoma ile ilgili ilk yazı 1832'de Thomas Hodgkin'in "On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen" başlıklı makalesidir (4). 1865'de Sir Samuel Wilks "Hodgkin hastalığı" terimini kullanmıştır (5). Bu hastalığın histolojik özellikleri 1872 de Langhans, 1878'de Greenfield tarafından tanımlanmıştır. İlk defa 1898'de Carl Sternberg ve 1902 de Dorothy Reed tarafından HL tanısında gerekli olan dev hücrelerin mikroskopik ve sitolojik özellikleri tanımlanmıştır (6). Bugün HL'nin malign hücreleri olarak bilinen bu dev hücreler Reed-Sternberg (RS) hücresi olarak isimlendirilmektedir. Reed-Sternberg hücrelerinin mononükleer varyantları Hodgkin hücresi adıyla tanımlanmakta ve bu gruptaki malign hücrelerinin tümünü tanımlamak için Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) isimlendirmesi kullanılmaktadır (7).

Başlangıçta Reed ve Sternberg HL'yi malignite olarak düşünmediler. Sternberg hastalığı tüberküloz ile ilişkili, Reed ise tüberküloz ile ilişkisiz inflamatuvar süreç olarak değerlendirdi. Hodgkin lenfomanın nasıl bir enfeksiyöz veya otoimmün hastalık olduğu tartışmaları uzun yıllar sürdü ve 1960'lardaki sitogenetik çalışmalarla RS hücrelerinin malign olduğu gösterildi (8).1902'de, X ışınlarının keşfinden kısa süre sonra HL'nin radyosensitivitesi Pusey tarafından gösterildi (9). 1930'larda radyoterapi (RT) hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlandı (10). Bu hastalık için RT'nin ilk uygulamaları hayal kırıklığı yaratsa da, radyasyon tedavisindeki teknolojik gelişmeler sonucu tek başına RT ile erken evre hastalıkda kür sağlandı (9). 1940'larda 1. ve 2. Dünya Savaşı döneminde nitrojen mustardın güçlü lenfositolitik etki gösterdiği gözlemlendi (11). Sonraki yirmi yılda çalışmalar çarpaz rezistan özellikte olmayan ve toksisitesi farklı kombine anti-neoplastik ajanlarla tedavinin etkin olacağını gösterdi ve HL'de uygulanan ilk etkili sistemik tedavi 1964'de nitrojen mustard, vinkristin (onkovin), prednizon, prokarbazin (MOPP) kombinasyonundan oluştu (12). MOPP tedavisi sonrası sağ kalımın artması yetişkin ve çocuklarda beraberinde AML ve infertilite riskinde artışı da getirdi. Bunun üzerine 1970'lerde

yine çarpaz direnç özelliği göstermeyen ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) tedavi rejimi geliştirildi ve bununla AML ve infertilite riski olmaksızın, etkili sistemik tedavi sağlandı (13). Erişkin yaş grubunda ilk zamanlarda ABVD, MOPP rejimine yanıt vermeyen hastalarda kurtarma kemoterapisi olarak kullanılmışsa da lökomojenik ve gonadal toksik etkisinin olmaması ve tedavi sonuçlarının MOPP rejimine göre daha başarılı olması nedeniyle, ABVD'li KT HL'de standart tedavi rejimleri arasına girmiştir. Bununla birlikte adriamisinin kardiyoksik yan etkisi çocuklardaki kullanımını sınırlandırmıştır (14).

1980'lerde araştırmacılar tedavi stratejilerini çocukların spesifik özelliklerini karşılayacak şekilde modifiye ettiler (15,16). Bu tarihlerden itibaren standart doz RT ve KT sonrası görülen tedavi sekelleri nedeni ile çocukluk yaş grubunda her iki tedavi modalitesini de kullanan, ancak dozları ve ilişkili yan etkileri azaltılmış tedavi protokolleri ile ilgili çalışmalar başlamıştır. Hodgkin lenfoma, kombine KT ve RT protokollerinin uygulanması ile kür sağlanan ilk malignitedir (17).

Tıptaki teknolojik gelişmelerin en çok katkı sağladığı kanserlerden biri HL'dir. Nüks ve refrakter vakalarda hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin uygulanması son 20 yıldaki önemli gelişmelerden biridir. Hodgkin lenfomada son 10 yılda atılan en büyük adımlar; geç yan etkilerin önlenmesi adına uygulanan risk adapte tedaviler ve evrelemede pozitron emisyon tomografinin (PET) kullanılmasıdır (18).

2.2. Epidemiyoloji

Hodgkin lenfoma çocukluk çağında en sık görülen lenfoma tiplerinden biri olup, gelişmiş ülkelerdeki sıklığının 3-4/100.000 olduğu bilinmektedir. Hodgkin lenfoma bimodal yaş dağılımı gösterir ve bu coğrafi ve etnik farklılıklar içerir. Gelişmiş ülkelerde HL'nin yaşa bağlı insidansında 20'li yaşlarda ve 50 yaşından sonra iki pik dönemi görülürken, gelişmekte olan ülkelerdeki ilk pik daha erken ve adölesan dönemden öncedir (19). Hatta epidemiyolojik çalışmalarda ortaya çıkan çarpıcı sonuç; HL'nin epidemiyolojik olarak 3 alt grupta incelenmesi gerektiğidir. Buna göre HL; çocukluk (14 yaş altı), genç erişkin (15-34 yaş) ve erişkin lenfoması olarak gruplandırılır. Hodgkin lenfoma 5 yaş altında nadir görülür. Çocukluk dönemi HL

düşük sosyoekonomik düzeyli, kalabalık ailelerde daha fazla görülürken; genç erişkin form gelişmiş ülkelerde yüksek sosyoekonomik düzeylilerde daha fazla görülmektedir (20). Hodgkin lenfomanın çocukluk formu erkek çocuklarda hafif olarak daha sık olmasına rağmen adölesan yaş grubunda cinsiyet dağılımı eşittir (21-23). Düşük sosyoekonomik düzeyli ve kalabalık yaşayan, kardeş sayısı fazla olan toplum ve kültürlerde çocukluk çağı HL'sinde artış eğilimi olduğu belirlenmiştir. Tersine, genç erişkin formu ise endüstriyalize ülkelerde yüksek sosyoekonomik düzey ile ilişkilidir. Histolojik alt gruplar da tanı anındaki yaşa ve sosyoekonomik düzeye göre farklılıklar göstermektedir. Mikst sellüler tip küçük çocuklarda daha yaygın iken, NS tipin insidansı gelişmiş ülkelerde genç erişkin yaşta daha fazladır.

2.3. Etiyoloji

Hodgkin lenfomanın etiyojisini aydınlatma yönelik çalışmalar sürmektedir. Bu konudaki yeni literatür verileri ve gelişmeler aşağıda özetlenmiştir.

2.3.1. Ailesel Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfomalı bireylerin ait oldukları ailelerde hastalığın sıklığındaki artış, etyolojide genetik yatkınlık veya aynı etiyojik ajana yaygın maruziyetin önemi yönünden dikkat çekicidir. Etkilenmiş ailelerde yapılan çalışmalar HL ile spesifik insan lökosit antijeni (HLA) arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır (24). Çalışmalarda etkilenmiş aile üyelerinde HLA A1, B5, B18 ile HL ilişkisi rapor edilmiştir (25). Bu bağlamda 1. derece akrabalar, monozigot ikizler, kardeşler, ebeveyn-çocukdan oluşan bir çok vaka grubu bildirilmiştir (26,27). Genel populasyona göre hasta çocukların anne-baba ve kardeşlerinde risk 2-5 kat (erkek kardeşler arasında 8, kız kardeşler arasında 11 kat) artmıştır (28). Çalışmalar cinsiyete bağlı risk farkını seks kromozomlarındaki psödootozomal gen bölgesi ile açıklamaktadır (29). Genom tarama analizlerinde HL ailelerinde 4. kromozom üzerinde potansiyel resesif duyarlılık geni olduğu saptanmıştır. Son çalışmalar belli HLA genotiplerinde primer Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu sonrası gelişen mononükleozis gelişimi ile de ilişkili olduğunu göstermiştir ve HL gelişimi bu EBV pozitif hastalarda HLA A1 genotipini taşıyanlarda daha sıktır (30-32). Bu araştırmalar HL etiopatogenezinde genetik yatkınlığın öneminin çevresel faktörlerin etkisi ile daha belirgin hale

geldiğini vurgulamaktadır. İmmun sistemi bozuk kişilerde HL daha sık görülmektedir. İmmun yetmezlik herediter (ataksi telenjiektazi), infeksiyöz (HIV) veya iatrojenik ajanlar nedeni ile olabilir (33).

2.3.2. Epstein-Barr Virus ve Hodgkin Lenfoma İlişkisi

Epstein-Barr virüs, HL epidemiyolojisinde ve etiyolojisinde en çok araştırılan ve suçlanan virusdur. Hodgkin lenfomanın epidemiyolojik karakteristikleri, hastanın tanı yaşına göre etyolojinin farklı olduğunu düşündürmektedir (26). Genç erişkin formda enfeksiyon ajanlarına gecikmiş maruziyet HL'nin gelişimi için risk faktörü iken, enfeksiyon ajanlarına erken ve yoğun maruziyet çocukluk çağı HL gelişiminde risk oluşturur. Epstein-Barr virüs antikor titresini yüksek HL'li hasta gruplarında yapılan çalışmalar EBV aktivasyonunun artması ile HL gelişimi arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. "In situ" hibridizasyon yöntemi ile EBV genomları ve EBV "early" RNA antijenleri (EBER1, EBER2) RS hücrelerinde gösterilmiştir (34,35). Epstein-Barr virüs ile ilişkili vakalarda virus RS hücrelerinde latent gen ürünleri üretir (36,37).

Tanı anında EBV pozitif olanlarda genellikle relapsda da aynı EBV suşu persiste eder (36). Epstein-Barr virüs ile enfekte RS hücreleri ve onun varyantları latent membran protein 1 (LMP1), LMP2A ve Epstein-Barr nükleer antijen 1 (EBNA-1) ekspres etmelerine rağmen EBNA-2, viral kapsid antijen (VCA) veya "early" antijen (EA) ekspres etmezler (37-39). Epstein-Barr virüs LMP1 ekspresyonu HL histolojik subtipine göre farklılık gösterir. Özellikle HIV ilişkili lenfositten fakir HL'nin tümünde, mikst sellüler tipin %75'inde, lenfositten zengin tipin %40-45'inde, nodüler sklerozan tipin %10-40'ında, nodüler lenfosit predominant HL'nin (NLPHL) ise nadir vakalarında EBV pozitifliği saptanmıştır (40,41).

Reed-Sternberg hücreleri ve HL'de saptanan EBV subtipleri coğrafi olarak da farklılık gösterir. Epstein-Barr virüs tip 1 suşu özellikle Birleşik Krallıkta, Güney Afrika ve Avustralya'da, EBV tip 2 ise özellikle Mısır'da bulunmaktadır. İki EBV suşu ile enfekte vakaların %21'inde altta immün yetmezlik varlığı gösterilmiştir. Epstein-Barr virüs pozitif tümör genomları sıklıkla 10 yaş ve altı çocuklarda ve gelişmekte olan ülkelerde saptanmıştır. Epstein-Barr virüs ilişkili HL insidansı etnik

kökene göre de farklılık göstermektedir. Bir çalışmada HL'li Asyalı çocukların %93'ünde, İspanyolların %86'sında, Kazakların %46'sında ve Afrika kökenli Amerikalıların %17'sinde EBV pozitifliği saptanmıştır (7).

Epstein-Barr virüs'ün HL patogenezi ve biyolojisindeki rolü net değildir. Enfekte HRS hücreleri yüksek düzeyde LMP1 ekspresyonu eder ve bu viral protein aktive tümör nekrozis faktör reseptör (TNFR) süper ailesi üyesine benzer. Bu şekilde etkisini çeşitli apoptotik sinyaller ve nükleer faktör kapp B (NF-κB) gibi büyüme yolağı sinyallerinde değişikliklerle gösterir (42,43). Nükleer faktör kapp B yolağı HRS hücrelerinde aktive olur (44).

Latent membran protein 1 ekspresyonu ayrıca hücre bcl2'nin, interleükin (IL)-10 ve majör histocompatibilite faktör (MHC) class 1 proteinlerinin bazı hücrelerde "up"-regülasyonu ile de ilişkilidir. Epstein-Barr virüs pozitif HL'li vakalarda IL-10 düzeyleri, EBV spesifik sitotoksik T hücrelerinin sayısı ve MHC class 1 molekül ekspresyonu artmıştır (45). Hodgkin Reed-Sternberg hücreleri anormal değişiklik gösteren B grubu lenfositlerdir. Bütün bu bilgiler ışığında EBV bazı HL'li vakaların patogenezi direkt olarak tek başına veya diğer karsinojenlerle birlikte rol oynamaktadır.

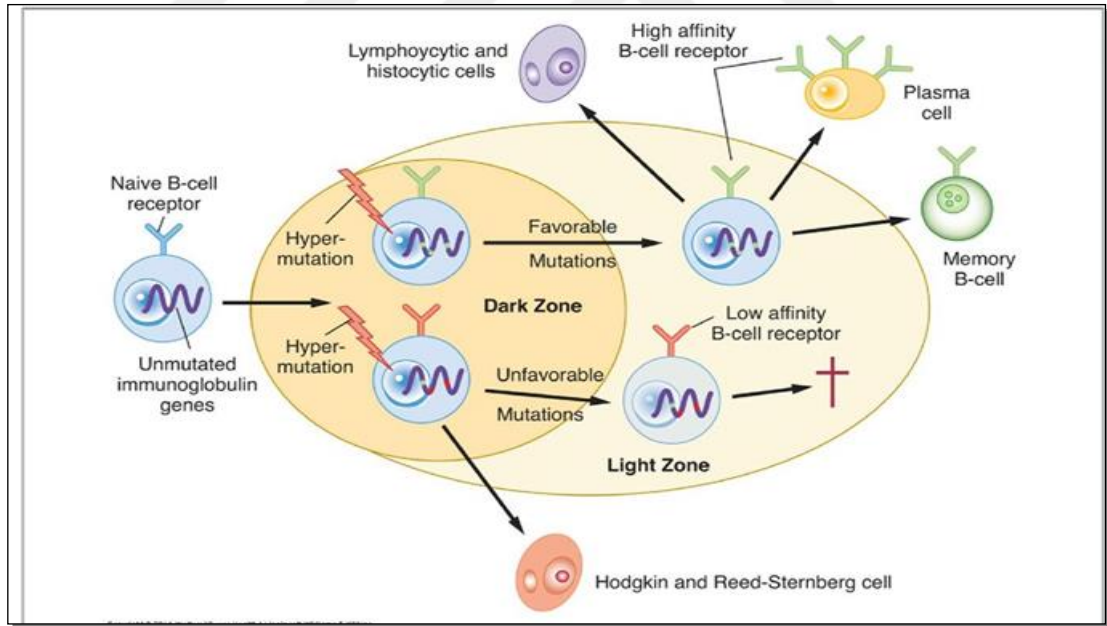
2.4. Biyoloji

Hodgkin lenfoma, az sayıda klonal tümör hücresi (HRS hücreleri, lenfositik ve histiositik [L&H] hücreler ve bunların diğer morfolojik varyantları) ile karakterize B hücre kökenli bir lenfomadır. Bunlar T lenfosit rosetleri ve polimorf inflamatuvar hücreler ile çevrilidir ve tümü tümör dokusunu oluşturur (46,47).

Mikrodiseksiyon ve tek hücre polimeraz zincir reaksiyon (PCR) tekniği ile benign poliklonal inflamatuvar hücrelerden tümör hücrelerinin oluşumu analiz edilene kadar neoplastik hücrelerin gerçek kökeni bilinmiyordu. Bu çalışmalar HL malign hücrelerinin en az 3 farklı klonal hücreden köken aldığını göstermiştir (Şekil 1) (48). Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL)'de tümör hücreleri (L&H) germinal merkezden (GM) veya GM sonrası B hücrelerinden oluşur, immunoglobülin variable (Ig V) gende yeniden düzenlenmeler gösterir. Bu neoplastik hücreler B hücrelerine spesifik molekülleri ["cluster differentiation antigen" (CD)19, CD20,

CD79a, J zinciri, PAX5 gibi] azalmış düzeyde de olsa eksprese ederler. Klasik HL'de (KHL) tümör hücreleri (HRS) GM kökenli B hücreleri olmakla birlikte ek olarak kırılma mutasyonları göstererek kendilerinin daha önce fonksiyonel olan Ig V gen kodlama kapasitesini bozarlar. Germinal merkezdeki böyle hücrelerin apoptoza gitmesi gerekirken HRS hücreleri çeşitli mekanizmalarla apoptozdan kaçmaktadırlar. Apoptozun inhibisyonunda çeşitli genetik ve moleküler değişiklikler rol oynar. Hodgkin ve RS hücre yüzeyindeki CD 30 molekülünün yüksek miktarda ekspresyonunun bu mekanizmalardan biridir (49).

Klasik HL vakalarının az bir kısmında (%2), HRS hücreleri sitotoksik T lenfosit immunfenotip özelliği göstermektedir. Bu B hücre genotipindeki varyasyonlar veya T hücre reseptörü beta gen yeniden düzenlenmeleri ile ilişkili olabilir (49-52). Böylece HL tek tip B hücreli neoplazmdır ve bu bilgiden sonra Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "Hodgkin hastalığı" terimi, HRS hücrelerinin gerçek orjini ile ilgili eksik bilgi yansıtması nedeni ile terk edilmiştir (53,54).



Şekil 1: Klasik HL'deki Hodgkin ve Reed-Sternberg hücreleri ile NPLHL'deki lenfositik ve histiositik hücrelerin oluşum modeli (48)

Hodgkin lenfomanın biyolojik olarak farklı olan 2 alt tipinin morfolojik ve immünfenotipik özellikleri tanımlanmıştır. Klasik HL alt tipinde HRS hücreleri ve

multinükleer varyantları sıklıkla B lenfositlere farklılaşmada eksik immünofenotipik karakter gösterir. Moleküler değişiklik sonucu olarak HRS hücrelerinde lökosit “common” antijen (LCA; CD45), CD20, C79a, J zinciri ve BCL6 negatiftir. Bunlar karakteristik olarak CD15 (LeuM1) ve CD30 (Ki-1) eksprese ederler. Klasik HL'nin inflamatuvar infiltratı tipik olarak T ve B lenfositler, histiositler, granülositler ve sıklıkla eozinofilleri barındırır. Nodüler sklerozan alt tipinde fibrozis bulunur. Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfomada L&H hücreleri moleküler ve immünofenotipik olarak B lenfositlere farklılaşma özelliği gösterirler ve CD45, CD20, C79a, J zinciri ve BCL6 eksprese ederler, CD15 ve CD30 eksik eksprese edilir. Nodüler büyüme paterni gösterirler, fibrozis yaygın değildir, EBV nadiren tanımlanmıştır.

CD30 antijeni ilk olarak HRS hücrelerinde Ki-1 monoklonal antikoru kullanılarak saptanmıştır (55). CD30 sıklıkla çeşitli T ve B lenfositlerden salınır ve T hücre aktivitesinde anahtar rol oynar. CD30 ayrıca çeşitli T hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL) hücrelerinde de eksprese edilir (55).

CD30 molekülü bir membran glikoproteinidir ve TNFR ailesi içinde yer alır. Bu ekstraselüler reseptör molekülü sitokin regülasyonunda direk veya indirek olarak görev alır (56). CD30 ekspresyonunun KHL'deki rolü net değildir. Yüksek serum CD30 ve CD25 düzeylerinin ileri evre hastalık, B semptomu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (57,58).

Hodgkin lenfomada neoplastik hücreler tarafından çeşitli sitokinler üretilmektedir. Sitokin üretimindeki farklılıklar 2 ana HL alt grubunda da göze çarpar ve farklı histolojik görünüm ve klinik özellikler ile sonuçlanır. Klasik HL'nin histopatolojik özellikleri, eozinofili ve kollajen sklerozu; IL-4, IL-5, eotaksin, IL-6, IL-7, IL-13, TNF, transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi sitokinlerin üretilmesi ile ilişkilidir. Sitokinler tarafından regüle edilen adezyon molekülleri HRS hücreleri ve komşu T lenfositlerin birbirleri ile etkileşiminde ve hastalığın metastaz oluşturmada etkilidir. Sistemik semptomlar sıklıkla serumdaki yüksek IL-6 düzeyi ve TGF etkisi ile ilişkilidir (59).

2.5. Patoloji

Hodgkin lenfoma dışındaki malignitelerde neoplazm özellikle malign hücrelerden oluşur ve tümörün kaynaklandığı hücreye göre isimlendirilir ve gruplandırılır. Hodgkin lenfomada ise; sitokin salınımı sonucu oluşan veya proliferasyona uğrayan çok sayıda benign inflamatuvar hücre (histiositler, plazma hücreleri, lenfositler, eozinofiller, nötrofiller) ve fibrozis lenf nodu büyümesi ve tümöral kitle gelişiminden sorumludur. Toplam hücre popülasyonunun %0,1-10'unu malign hücreler oluşturur ve bu nedenle lenf nodunun yapısının tümüyle görülmesi tanısal açıdan şarttır (53).

Tipik formuyla HL benzer morfolojik özellik gösteren bazı NHL alt tiplerinden (T hücresinden zengin büyük B hücreli lenfoma, anaplastik "large cell" lenfoma) ve benzer hücresel içerik gösteren benign lenfoid hiperplazilerden (enfeksiyöz mononükleozis, GM'nin progresif transformasyonu) ayırt edilmesi morfolojik olarak güç olsa da günümüzde yaygın olarak kullanılan immunhistokimyasal boyalar ile kolay hale gelmiştir (60-62). Bununla birlikte patolojik özellikleri HL ve diffüz büyük B hücreli lenfomadan ayırd edilemeyen ve bu nedenle gri zon lenfoması olarak isimlendirilmiş bir B hücreli NHL tipi hala sınıflamada ve tanıda karışıklık yaratmaktadır (63,64)

Tablo 1'de iki ana HL subtipinde ve HL ayırıcı tanısında önemli olan NHL tiplerinde neoplastik hücrelerin temel immunfenotipik özellikleri görülmektedir.

Tablo 1: Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfomadaki neoplastik hücrelerin immunfenotipik ve patolojik özellikleri

Tümör tipi	CD45 (LCA)	CD15 (LeuM1)	CD30 (Ki-1)	CD20	EMA	ALK	Büyüme paterni
HL, klasik tip (HRS hücresi)	-	+	+	-/+	-	-	Nodüler, difüz
HL, nodüler LP (L&H hücre)	+	-	-	+	-/+	-	Nodüler -/+ difüz
T hücresinden zengin büyük	+	-	-	+	-/+	-	Difüz

B hücreli lenfoma							
Anaplastik large cell lenfoma	+	-	+	-	+	-/+	Difüz, interfoliküler, sinusoidal

Klasik HL'nin neoplastik hücreleri (HRS hücreleri), klasik RS hücreleri ve onların mononükleer (Hodgkin hücreleri) ve multinükleer varyantlarından oluşmaktadır. Klasik RS hücresi büyüktür ve bazofilik çok dar sitoplazma ve 2 nükleus içerir. Bu hücreler kalın nükleer membrana, soluk kromatine, 2 büyük eozinofilik nükleolusa sahiptir. Nükleoluslar karakteristik olarak büyüktür ve sıklıkla büyüklükleri komşu lenfositler kadardır.

Nodüler lenfosit predominant HL'deki neoplastik hücreler L&H hücreleridir. Bunlar büklüm halinde, lobüle nükleuslu, ince nükleer membranlı, soluk kromatinli, birden fazla sayıda küçük bazofilik nükleoluslu tipik mononükleer hücrelerdir.

Hodgkin lenfomanın sınıflaması temel olarak sadece malign hücrelere göre değil ayrıca benign inflamatuvar infiltrasyona, fibrozis varlığına ve RS hücrelerinin immunomorfolojik özelliklerine göre de yapılmıştır. Non-Hodgkin lenfomada çok sayıda sınıflama yıllar içerisinde oluşturulmasına rağmen HL'de bir kaç şema yapılmış ve bu şemalar NHL'nin aksine uzun yıllar aynı kalmıştır. İlk histolojik sınıflama 1944'de Jakson ve Parker tarafından yapılmıştı (65). Bugünkü HL'nin WHO histolojik sınıflaması büyük oranda Lukes-Butler sınıflama şemasının Rye modifikasyonudur (66). Tablo 2'de HL'de günümüze kadar yapılan histopatolojik sınıflamalar gösterilmiştir (17).

Tablo 2: Hodgkin lenfomada yapılan histopatolojik sınıflamalar

Jackson ve Parker(1944)	Lukes ve Butler (1966)	Rye (1966)	REAL/WHO (1994,2001,2008)
<u>Paragranüloma</u>	<u>Lenfositik ve/veya histiositik nodüler</u>	Lenfosit predominant	<u>Nodüler lenfosit predominant</u>
	<u>Lenfositik ve/veya histiositik diffüz</u>	Lenfosit predominant	Lenfositten zengin klasik HL
<u>Granüloma</u>	<u>Nodüler sklerozan</u>	<u>Nodüler sklerozan</u>	<u>Nodüler sklerozan</u>
	<u>Miks selüler</u>	<u>Miks selüler</u>	<u>Miks selüler</u>
<u>Sarkoma</u>	<u>Diffüz fibrozis retiküler</u>	Lenfositten fakir	Lenfositten fakir

WHO sınıflamasında HL klinik ve biyolojik özelliklerine göre 2 ana alt sınıfa ayrılmaktadır (Tablo 3) (54).

Tablo 3: Hodgkin lenfoma'nın WHO sınıflamasına göre histolojik tipleri

Histopatolojik alt tip
Nodüler lenfosit predominant HL
Klasik HL
Nodüler sklerozan
Mikst selüler
Lenfositten zengin
Lenfositten fakir

Nodüler lenfosit predominant HL'de, tümörün en azından bir kısmı nodüler yapı gösterir. Neoplastik nodüller klasik L&H hücreleri içerir ve birçok benign B lenfositler, histiositler ve epitelooid histiositler içerisinde nadiren klasik HRS hücreleri bulunur. Nodüleritenin varlığı ile diffüz büyüme paterni gösteren T hücrelerinden zengin B hücreli lenfomadan ayırıcı tanının yapılması sağlanabilmektedir (60).

Hastaların %10-15'ini NLPHL oluşturur, erkeklerde daha sıktır ve klinik olarak lokalize hastalık şeklinde prezente olur.

Klasik HL, klasik morfoloji ve immunfenotipi ile HRS hücreleri içerir. Bu grup doku yapısı, fibrozis, inflamatuvar infiltratif hücre özelliklerine göre 4 alt sınıf içerir.

Nodüler sklerozan KHL'nin gelişmiş ülkelerde en yaygın alt tipidir ve adolesanların %70'inde, daha küçük çocukların ise %40'ında görülür (67). Lenf nodları; nodüler büyüme paterni, kollajen bantlar ve laküner hücreler içerir. Geniş, fibroblasttan fakir, kollajen bantlar en azından bir nodülü çevreler. Bu fibrotik yapı genellikle kalınlaşmış lenf nodu kapsülü ile ilişkilidir. Değişken sayıda HRS hücreleri, zeminde küçük lenfositler, eozinofiller ve diğer neoplastik olmayan inflamatuvar hücreleri içerir. Bu alt tipteki HRS hücreleri diğer tipteki KHL'ye göre daha küçük lobüle nükleus ile daha az belirgin nükleolus içerme eğilimindedir. Formalin ile fikse edilmiş dokularda HRS hücrelerinin sitoplazması sıklıkla sitoplazmik membranın retraksiyonunu gösterir, böylece hücreler lakun içinde oturuyor görünümündedir. Bu nedenle bu hücreler laküner hücreler olarak isimlendirilir. Skleroz çok belirgindir ve bu şekilde tümörün nodüler yapısı etkilenmiş lenf nodunun makroskopik bakısında da kolaylıkla görülebilir. Bu tip alt servikal, supraklaviküler, mediastinal lenf nodlarını tutma eğilimindedirler. Kollajenin fazla olması nedeni ile özellikle mediastendeki lezyonların hasta tedaviye cevap verse de radyolojik görüntüsünün normale dönmesi yavaş olabilir.

Klasik HL'nin MS alt tipinde HRS hücreleri ve onun varyantları sıklıkla çok sayıdadır. Tümör genellikle diffüzdür veya belli belirsiz nodüler büyüme paterni gösterir ve fibrozis önemli düzeyde değildir. İnflamatuvar içeriği lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller ve histiositler oluşturur. Fokal nekroz görülebilir. Bu alt tip hastaların yaklaşık %30'unda görülür ve 10 yaş ve altı çocuklarda daha sıktır (68,69). Sıklıkla ileri evre ve ektranodal tutulumla prezente olur (67).

Lenfositten fakir alt tip çocuklarda nadirdir fakat HIV ile enfekte kişilerde yaygındır. Çok sayıda büyük malign hücre, birçok Reed-Sternberg hücresi ve birkaç lenfosit varlığı karakteristik özelliğidir. Yaygın fibrozis ve nekroz sıktır. HIV pozitif kişilerde sıklıkla EBV de pozitifdir (70).

Lenfositten zengin alt tipinde karakteristik olarak klasik HRS hücreleri ve çok sayıda küçük B lenfosit bulunur. Nodüler veya daha az sıklıkla diffüz büyüme paterni gösterebilir. Nodüler varyantın nodülleri ilgili dokunun büyük kısmını kaplamaktadır, böylece nodüller arası T zonu azalmıştır veya yoktur. Nodüller küçük lenfositlerden oluşmuştur ve GM barındırabilir, bu GM genellikle ekzantrik lokalize olmuştur ve nispeten küçüktür veya regresedir. Hodgkin Reed-Sternberg hücreleri genellikle genişlemiş “mantle” tabakasında bulunur ve HRS hücrelerinin bir kısmı mononükleer laküner hücrelere veya NLPHL’deki “popcorne” hücrelerine benzeyebilir. Bu alt tip NLPHL ile kolaylıkla karıştırılabilir. Yakın zamanda, daha önce NLPHL olarak tanı konulan vakaların yaklaşık %30’unun lenfositten zengin KHL olduğu saptandı. İmmunfenotip çalışmaları bu nadir formun NLPHL’den ayırt edilmesi için sıklıkla gereklidir (71). Bu alt tip tüm HL’lerin %5’ini oluşturur ve 30 yaşından sonraki yaşlarda daha sık görülür. Mediastinal kitle ve evre III hastalık ile geliş sıklığı daha fazladır (72).

2.6. Hodgkin Lenfomannın Klinik Özellikleri

Hastaların çoğu (%60-80) ağrısız servikal veya supraklaviküler lenfadenopati ile gelirler. Etkilenen lenf nodu inflamatuvar nedenli büyüyen nodlardan daha serttir, lastik kıvamındadır, eğer hızlı büyümüş ise palpasyonla hassastır. Lenf nodlarının ≥ 5 cm boyut kazanması “bulky” hastalık olarak tanımlanır (46,47,73).

Hastaların en az üçte ikisi çeşitli derecelerde mediastinal tutulum ile gelirler. Bu da non-prodükatif öksürük veya nadiren de olsa trakeobronşial bası semptomlarına neden olabilir. Mediastinal lenfadenopati anatomik olarak prevasküler, aortapulmoner, paratrekeal, subkarinal, posterior mediasten lenf nodlarını tutabilir. Posteroanterior akciğer grafisinde mediastinal kitlenin genişliği, T₅₋₆’ncı interkostal aralıktan geçen transvers çapın üçte birine eşit veya daha büyükse mediastinal kitle “bulky” hastalık olarak tanımlanır (47,73). Non-Hodgkin lenfoma kadar sık olmamakla birlikte büyüyen lenf bezlerinin hava yollarına ve venöz dönüş baskı yapması ile süperior vena kava sendromu gelişebilir. Bu hastalarda dispne, öksürük yakınmaları başlar, boyun venleri dolgun, yüz ödemli görünümdeydir. Küçük çocuklarda mediastinal lenfadenopatinin normal veya geniş timusdan ayırt edilmesi güç olabilir. Nadiren

aksiller veya inguinal lenfadenopati ilk bulgu olabilir. Primer hastalığın diyafragma altındaki bölgeden başlaması nadirdir ve vakaların yalnızca %3'ünü oluşturur (74).

Spesifik olmayan sistemik semptomlar yorgunluk, iştahsızlık, hafif kilo kaybı olabilir. Üç spesifik konstitüsyonel semptom (B semptomları) prognoz ile ilişkilidir. Bunlar nedeni açıklanamayan üç günü geçen 38 °C üzerinde ateş, 6 ay içinde nedeni açıklanamayan \geq %10 kilo kaybı ve gece terlemesidir (75).

Kaşıntı diğer bir sistemik semptomdur ve kaşıntı ile hafif veya ciddi deri soyulması görülebilir. Klasik B semptomu olarak değerlendirilmese de bazı çalışmalar kötü prognostik özelliğe sahip B semptomlarıyla benzer önemde olduğunu göstermektedir (75-77).

Hodgkin lenfoma ile ilişkili diğer sık olmayan sendrom alkolün indüklediği ağrıdır (77). Ağrı sıklıkla nodal genişlemenin olduğu bölgelerde alkol alımından birkaç dakika sonra olmaktadır. Alkol ilişkili ağrı HL'nin tedavisi ile düzelmektedir.

Hodgkin lenfomalı hastaların %30-40'ında dalak tutulumu görülür. Karaciğer tutulumu %2 vakada görülmektedir ve dalak olmadan tek başına tutulum nadirdir. Dalak büyüklüğü tutulum ile orantılı değildir. Karaciğer boyutu ve fonksiyonu da karaciğer tutulumunun direk göstergesi değildir. Tümör depositlerinin boyutunun 1 cm'nin altında olabilmesi nedeni ile organ büyüklüğü ile tutulum orantılı değildir. Bilgisayarlı tomografi ve MRG'de dalak ve karaciğerdeki boyut artışı ile anormal dansitenin bulunması tutulumun göstergesidir. Sarılık varlığı kötü prognostik özelliktir (78). Dalak tutulumu olan hastaların ortalama %50'sinde paraaortik ve dalak hilusundaki lenf bezleri de tutulmuştur. Dalak ve karaciğer tutulumu en fazla lenfositten fakir tipte görülür (46,47,73).

Pulmoner hastalık olguların %17'sinde görülür. Mediastinal veya hiler lenf bezleri tutulmadan pulmoner tutulum olmaz. Mediastinal ve hiler lenf nodları hastalığın akciğerlere yayılması için yol oluşturur. Pulmoner tutulumda komşuluk yolu ile yayılım, peribronkovasküler hastalık, subplevral yayılım ile birlikte plak tarzında plevra kalınlaşması veya efüzyon ile intraparakimal (nodüler veya alveolar) tutulum görülebilir. Mediasten veya hilustaki lenfatiklerin obstrüksiyonu nedeniyle plevral

efüzyon gelişebilir. Ancak bunun görülme sıklığı NHL'de olduğu kadar fazla değildir (46,73).

Hodgkin lenfomada primer kemik tutulumu nadirdir. Bununla birlikte hastalık seyri sırasında %5-20 hastada görülebilir (79). Tutulum ile birlikte kemik ağrıları mevcuttur. Hastaların büyük bölümü evrelendirme çalışmaları sırasında belirlenir. En büyük komplikasyon vertebra tutulumunda kollaps nedeniyle spinal kompresyon gelişmesi ve tümörün epidural mesafeye yayılmasıdır (46,47). Geleneksel olarak direk grafi ve Tc-99m kemik sintigrafisi kemiğin tutulu bölgesini saptamada kullanılmakla birlikte erişkinlerde yapılan çalışmalarda FDG-PET'in kemik tutulumunu göstermede daha sensitif ve spesifik olabileceği gösterilmiştir (80).

Hodgkin lenfomanın başlangıçta kemik iliği tutulumu ile gelmesi sık değildir ve nadiren izole ektranodal hastalık olarak görülür. Kemik iliği tutulum paterni diffüz veya fokal olabilir ve sıklıkla geri dönüşümlü fibrozis şeklindedir. Kemik iliğinin tutulumunun değerlendirilmesinde sadece aspirasyon yeterli değildir. Kemik iliği biopsisi evre III-IV hastalar, B semptomu olanlar veya hastalığın tekrarladığı vakalarda yapılmalıdır (46).

Kutanöz manifestasyonlar çocukta nadirdir. Bunlar spesifik cilt lezyonları veya paraneoplastik lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Nodal bölgeye eşlik eden cilt lezyonları hastaların %0,5-7,5'inde görülebilir. Hematojen yayılım, alttaki noddan direk yayılım veya bölgesel lenfatik tıkanıklık sonucu oluşabilir. Eritematöz nodül veya papül şeklindedirler. Yaygın cilt tutulumu kötü prognoz ile ilişkilidir.

Paraneoplastik cilt lezyonları sitokin sekresyonuna bağlı olarak nonspesifik eritematöz, ürtikeryal, veziküler veya büllöz karakterde olabilir. Tanıda mevcut olan lezyonlar tedavi ile geçer ve relapsda tekrarlar. Çeşitli nedenlere bağlı olarak bacakların anteriorunda oluşabilen eritema nodosum benzeri inflamatuvar nodüller HL'de de oluşabilir ve tedaviye yanıt verir, relapsdan aylar önce haberci lezyonlar olarak ortaya çıkabilir (47).

Hodgkin lenfomada olguların %13'ünde böbrek tutulumu görülebilir. Tutulum diffüz, nodüler formda veya mikroskopik olabilir. Renal ven trombozu, hiperkalsemi, hiperürisemiye bağlı olarak renal disfonksiyon gelişebilir. Hodgkin lenfoma ile

glomerülonefrit beraberliği iyi tanımlanmıştır, minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom en sık görülen formudur. Bunun dışında membranöz glomerülonefrit, fokal glomerüloskleroz, membranoproliferatif glomerülonefrit de görülebilir. Nefrotik sendrom genellikle hastalığın erken döneminde veya tanıdan önce gelişir ve HL'nin tedavi edilmesiyle birlikte iyileşir. Eğer relaps gelişirse nefrotik sendrom tablosu da tekrarlar. Nefrotik sendrom en sık MS alt tipde görülür (46,47,73).

Hematolojik bulgular olarak HL'de eozinofili sıklıkla görülür. Eozinofili evre ve histoloji ile ilgili değildir. Reed-Sternberg hücrelerinden salınan IL-5 ile eozinofili açıklanmaya çalışılmaktadır. Pozitif coombs testi ile birlikte hemoliz görülebilir ve bunlar sıklıkla ileri evre ve sistemik bulguları olan HL'li hastalardır. İmmün trombositopeni HL'li hastaların %1-2'sinde görülebilir. Trombositopeni HL tanısından önce, birlikte veya tanıdan sonra gelişebilir. Hodgkin lenfoma ile birlikte trombotik trombositopenik purpura da tanımlanmıştır. Otoimmün nötropeni tanıdan önce HL'li hastalarda görülebilir (46).

Hodgkin lenfomada en çok görülen endokrin bozukluk hiperkalsemidir (%1-5). Sıklıkla ileri evre hastalarda görülür ve kötü prognoz işaretidir. Hiperkalseminin etiolojisinin 1,25(OH)₂ D₃ vitamin düzeyinin değişmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Yükselmiş D vitamini düzeyleri ve hiperkalsemi rölaps ile birlikte olabilir ve kemoterapiyi takiben normal düzeylere iner. Non-malign makrofaj infiltrasyonu artmış D vitamini kaynağından sorumlu tutulmaktadır. Hiperkalsemi paratiroid hormon ilişkili peptidin aşırı üretimi ile de ilgili olabilir ve indometazin ile kalsiyum düzeyinin düşmesi nedeniyle prostoglandin sentezinin de hiperkalsemide rolü olabileceğini düşündürmektedir (73).

Nörolojik fonksiyon bozuklukları genellikle geç bulgulardır (46,73). Santral nöroaksis tutulumu epiduraldir ve bası semptomları oluşturabilir. Bunlar sinir sisteminin tutulum bölgesine göre değişir. İntrakranial tutulum ile birlikte kafa içi basınç artış semptom ve bulguları ortaya çıkabilir veya hemiparezi, duyu defektleri, fokal kasılmalar veya nadiren papil ödemi gibi fokal nörolojik bulgular görülebilir. Kafa tabanı tutulumunda kranial sinir paralizileri gelişir.

Hodgkin lenfomaya eşlik eden spesifik paraneoplastik sendromlar sıklıkla otoimmünite ile birlikte ve tümör hücrelerinin nöronlardaki moleküllere benzeyen antijenleri ekspres etmesi sonucunda ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Subakut serebellar dejenerasyon, limbik ensefalit, subakut nekrotik myelopati, subakut motor nöropati, Guillain Barre sendromu ve santral pontin myelinolizis HL'de tanımlanan paraneoplastik nörolojik sendrom ve bulgulardır (46,47,73).

2.7. Hodgkin Lenfomanın Laboratuvar Özellikleri

Hematolojik ve biyokimyasal parametreler non-spesifiktir ve hastalığın yaygınlık derecesi ile korelasyon gösterebilir. Periferik kan yaymasında nötrofilik lökositoz, lenfopeni, eozinofili, monositoz olabilir. Hastalığın başlangıcında çocuklarda mutlak lenfosit sayısı genellikle normaldir (81). Anemi ileri evre hastalığı gösterebilir ve genellikle demir depolarının bozulmuş mobilizasyonu ile ilişkilidir (82).

Retiküloendotelyal sistem aktivitesini yansıtır şekilde eritrosit sedimentasyon hızı, serum bakır ve ferritin düzeyleri artabilir (83). C-reaktif protein karaciğerde sentezlenen diğer bir akut faz reaktanıdır, prognoz açısından önemli bulunmaktadır. Bu non-spesifik testler tanı anında yüksek ise tedavi yanıtını değerlendirmede yararlı olabilir.

2.8. Hodgkin Lenfomada İmmün Sistemde Değişiklikler

Hodgkin lenfomalı hastalar tanı anında çeşitli immün sistem bozuklukları gösterebilirler ve bu durum tedavi süresince ve sonrasında da devam edebilir (Tablo 4) (84).

Tablo 4: Hodgkin lenfomalı hastalarda immün yanıtta değişiklikler

	Aktif hastalık	Tedavi sonrası
Antijenle uyarılan antikor yanıtı	Normal	Geçici baskılanabilir
Nötrofil fonksiyonları		
Kemotaksis	Azalmış	Azalmış
Metabolik aktivite	Azalmış	Azalmış
Gecikmiş tip aşırı duyarlılık cilt testleri	Anerjik	Reaktif
E-rozet formasyonu	Azalmış	Azalmış
Mitojenle uyarılan T hücre proliferasyonu	Azalmış	Azalmış
Uyarılmış mikst lenfosit proliferasyonu		
Otolog	Azalmış	Azalmış
Allojenik	Azalmış	Azalmış
Supresör monositlere duyarlılık	Artmış	Artmış
Supresör T hücrelerine duyarlılık	Artmış	Artmış
CD ₄ /CD ₈	Azalmış	Azalmış
Doğal öldürücü hücre sitotoksitesi	Azalmış	–

2.8.1. Hücresel İmmün Fonksiyonlarda Bozukluklar

Hodgkin lenfomalı hastaların hücresel immünitelerinde bozukluk karmaşıktır. Bu hastalarda tanıda ve remisyonda da T hücre fonksiyon defektinin ısrar ettiği

belirlenmiştir. Tedavi edilmemiş hastalarda doğal öldürücü hücreler aracılığı ile olan sitotoksitate baskılanmıştır (81). Hücrel immün defektin supresör monosit ve T hücrelerine karşı artmış duyarlılık sonucu olduğu, ayrıca anormal IL-2 yapımının da bunda katkısının bulunduğu düşünülmektedir. İleri evre hastalarda T lenfosit defektleri kalıcıdır. Başarılı bir tedaviden sonra diğer immünolojik parametreler normale dönse de T hücre fonksiyonlarındaki bozukluk yıllarca kalabilir (46,47,73).

2.8.2. Humoral İmmün Fonksiyonlarda Bozukluklar

Tedaviyi takiben B lenfosit fonksiyonları geçici olarak azalabilir. Hem T hem de B lenfositlerin baskılanması nedeni ile ileri evre HL'li hastalarda lenfositopeni gözlenmiştir (46,47,73). Salınan sitokinlerin interaksiyonunun yoğun inflamatuvar infiltrasyondan, inefektif anti-tümör yanıtından ve hücrel immün defektten sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.9. Hodgkin Lenfomada Ayırıcı Tanı

Hodgkin lenfoma benzer klinik ile prezente olan (lenfoblastik lenfoma, mediastinal kitle ile gelen primer büyük B hücreli lenfoma) veya benzer histolojik görünümdeki (CD 30+ anaplastik "large cell" lenfoma) diğer malign lenfomalardan ayırd edilmelidir. Bununla birlikte NHL'de genel olarak lenf nodlarının büyüme paternleri HL'den daha hızlıdır.

Yumuşak doku sarkomları ve germ hücreli tümörler boyun veya mediastende metastatik adenopati ile gelebilirler, lenfadenopatinin enfeksiyöz nedenleri de (EBV, atipik mikobakteri, histoplazmozis, toksoplazmozis) ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Hodgkin lenfomayı ayırd etmede güçlük yaratan diğer benign durum germinal merkez progresif transformasyonudur (85). Diğer bir tanısız zorluk ise asemptomatik hastada mediastinal kitlenin persistan normal timusdan ayırd edilmesidir. Timus 10 yaşındaki çocukta en büyük boyuta ulaşır ve tümörden ayırd edilmesi toraks BT veya MRG'de timusun yapısal özellikleri ile olur (86). Bununla birlikte kesin tanı yalnızca biopsi ile kesinleştirilebilir (87).

2.10. Tanısal Yaklaşım

Tanısal yaklaşımda önemli adımlar anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, fonksiyonel ve anatomik görüntülemelerdir. Eksizyonel lenf nodu biopsisi tanı koymada tercih edilen yöntemdir. Bu şekilde malign HRS hücrelerinin spesifik histolojik subtip içerisinde değerlendirilmesine olanak sağlanır. Fizik muayene ile oluşan bütün nod alanlarının değerlendirilmesi önemlidir, böylece boyuttaki değişiklikler kaydedilebilir. Boyun tomografisi her zaman lenf nodu değerlendirilmesi açısından önerilirse de çocuklarda tiroide yüksek doz radyasyon maruziyetine neden olması yönünden MRG tercih edilmelidir. Akciğer direkt grafisi, mediastinal bölge ve intratorasik yapıların değerlendirilmesinde ilk adımdır. Pulmoner parankim, göğüs duvarı, plevra, perikard sıklıkla tutulan ektranodal alanlardır ve BT ile değerlendirilmelidir. Diyafragma altı hastalığın varlığı sıklıkla BT ile değerlendirilir. Splenik tutulum HL'li hastaların %30-40'ında görülür ve dalak büyüklüğü hastalığın tutulum derecesi ile ilişkili olmayabilir.

Karaciğerin büyüklüğünün ve fonksiyonunun değerlendirilmesi tutulumun değerlendirilmesi açısından belirleyici bilgiler vermez. Organ büyüklüğü ile tutulum derecesi korele değildir, çünkü tümör tutulumu 1 cm'den küçük olabilir görüntüleme yöntemleri ile görülmeyebilir. Ultrasonografi, MRG ve BT ile karaciğer veya dalakta anormal dansitelerin varlığı gösterilebilir. Bununla birlikte sadece histolojik değerlendirme kesin sonuç sağlayabilir (78).

Günümüzde fonksiyonel nükleer görüntülemeler HL'li hastalarda tanısal amaçlı rutin görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Pozitron emisyon tomografi lenfomalarda evreleme ve takipte fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak galyum (Ga-67) sintigrafisinin yerini almıştır (88-93). Bu tetkikte radyoaktif glukoz analogu olan 18-fluoro-2-deoksiglukoz'un (¹⁸FDG) tutulumu tümörün proliferatif aktivitesi ile koreledir. Diğer görüntüleme yöntemlerinin az volümlü hastalıklarda duyarlılıklarının düşük olması, normal büyüklükteki lenf nodunda tümör tutulumunun gösterilememesi, tedavi sonrası rezidü kitlede fibröz ve nekrotik doku ile aktif tümörün ayırt edilememesi nedeni ile bu sınırlamaların üstesinden fonksiyonel görüntüleme yöntemi olan ¹⁸FDG-PET kullanılarak gelinebilmiştir ve bugün HL'nin tedavi öncesi evrelemesi, tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki cevabın değerlendirmesinde rutin olarak kullanılmaktadır (94,95).

Literatürde hastaların tanı anındaki ¹⁸FDG-PET ile klasik görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda %10-54 vakada evrede değişiklik olduğu saptanmıştır (96-98). Hodgkin lenfomalı çocuklarda tedavi sonrası rezüdü kitle varlığında BT veya MR ile nekrotik veya fibröz dokunun canlı doku ile ayırt edilemediği ve rezüdü kitlenin özelliğini göstermede FDG-PET'in üstün olduğu gösterilmiştir (99).

Hodgkin lenfomada primer kemik tutulumu nadirdir, bununla birlikte hastalık seyri boyunca %5-20 hastada oluşabilir (100). Kemik ağrısı ve serum alkalin fosfataz düzeyinde artma olan çocuklarda kemikler değerlendirilmelidir. Geleneksel olarak direk grafi ve Tc-99m metilendifosfanat (MDP) kemik sintigrafisi ile kemik tutulumu değerlendirilebilir. Bununla birlikte yetişkin çalışmalarında FDG-PET'in kemik tutulumunu göstermede daha sensitif ve spesifik olduğu saptanmıştır (101).

Başlangıçta kemik iliği tutulumu yaygın değildir ve ektranodal hastalığın izole tutulum bölgesi olarak nadiren görülür. Kemik iliğindeki infiltrasyon paterni diffüz veya fokal olabilir ve sıklıkla reversibl ilik fibrozisi ile birlikte dir. Kemik iliğinin tutulum açısından değerlendirilmesinde tek başına aspirasyon yeterli değildir. Kemik iliği biopsisi tipik olarak evre III, IV hastalıkta veya B semptomu olanlarda veya hastalığın tekrarladığı hastalarda yapılmalıdır. Pozitron emisyon tomografinin kemik iliği tutulum bölgesini göstermede ve bu sayede biyopsi bölgesinin belirlenmesinde yönlendirici olacağı düşünülmektedir (102).

2.11. Evrelendirme

İleri evre hastalık dışında HL komşu ardışık lenf nodları boyunca ilerler (77). Bugün kullanılan Ann-Arbor evreleme sistemi 1971'de düzenlenmiştir (Tablo 5) (95). Evrelemede kullanılan lenf nodu bölgelerinin anatomik lokalizasyonu şekil 2'de gösterilmiştir (103). Bu evreleme sisteminde A, B, E subgrupları klinik özelliklere göre tanımlanmıştır. "A", asemptomatik hastalığı; "B", nedeni açıklanamayan üç günü geçen 38 °C üzeri ateşi, 6 ay içinde nedeni açıklanamayan %10 kilo kaybını ve gece terlemesini içerir. "E" ise ekstralenfatik yayılımı gösterir. Dalağı tutan hastalık "S" grup olarak adlandırılır.

2.12. Prognostik Faktörler

Hodgkin lenfomanın tedavisindeki ilerlemeler prognostik faktörlerin önemini azaltmıştır. Tedavi yaklaşımları değiştikçe ve iyileştikçe prognostik faktörler de değişmiştir (46,47). Bununla birlikte bu faktörler risk gruplarına göre hastaların belirlenmesinde, tedavi başarısının ön görünümünde ve hastalığın doğal histolojisi ve biyolojisi gibi konuların daha iyi anlaşılabilmesi açısından halen kullanılmaktadır.

Prognostik faktörler esas olarak 2 grupta toplanmaktadır.

1- Hasta ile ilgili olanlar (yaş ve cinsiyet)

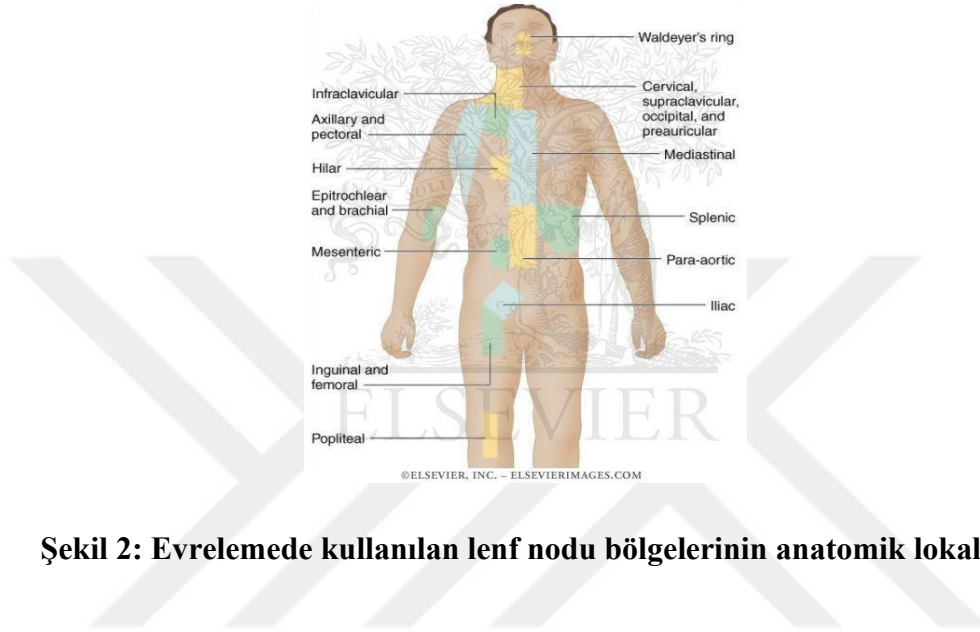
2- Tümör ile ilişkili olanlar (patolojik alt tip, hastalığın yaygınlık derecesi, lenf nodu kitlesinin boyutu, laboratuvar özellikleri).

Hodgkin lenfoma için prognostik faktörler hastaların ilk prezentasyonunda veya tedavi sırasında değerlendirilmektedir. Günümüzde değişik çalışmalarda HL'li çocuklar için kullanılan prognostik faktörler (46,47,73):

Tablo 5:Ann-Arbor Evrelemesi

Evre	Özellikleri
Evre I	Tek lenf nodunun veya lenfoid yapının (örneğin dalak, timus, Waldeyer halkası) veya tek ekstralenfatik bölge tutulumu (I _E)
Evre II	Diafragmanın aynı tarafında iki / daha fazla lenf nodu tutulumu veya diafragmanın aynı tarafında bir lenf nodu ve bitişik lokalize ektranodal tutulum (II _E)
Evre III	Diyafragmanın iki tarafında lenf nodu bölge tutulumları (III), beraberinde dalak tutulumu (III _S) veya lokalize bitişik bir ektranodal tutulum (III _E) veya ektranodal ve dalak tutulumunun birlikte olması (III _{SE})
Evre IV	Bir veya birden fazla ektranodal organ veya dokunun diffüz veya dissemine tutulumu. Bu duruma lenf nodu tutulumu eşlik edebilir veya etmez.

Not: Klinik özelliklere göre her evrede alt grup oluşturulmuştur. Bunlardan A: asemptomatik hastalığı, B: en az 3 ardışık gün $>38\text{ C}^0$ ateş varlığı, 6 ay içinde nedeni açıklanamayan vücut ağırlığının $\geq \%10$ azalmayı ve belirgin gece terlemesini, E: bitişik nodal hastalıktan minimal ekstra lenfatik yayılımı, S: dalak tutulumunu göstermektedir.



Şekil 2: Evrelemede kullanılan lenf nodu bölgelerinin anatomik lokalizasyonu

- Klinik evre I/II ve multimodal tedavi alan hastalar için

Periferik ve mediastinal “bulky” hastalık

Tutulmuş bölgelerinin sayısı

B semptomları

Eritrosit sedimentasyon hızı

Histopatolojik subtip

Cinsiyet

- Klinik evre III/IV hastalık ve erken evre olmasına karşılık beraberinde B semptomları bulunan hastalar için

“Bulky” hastalık varlığı

Histopatolojik alt tip

Ekstranodal yayılım ve organ tutulumu

Laboratuvar bulguları: Anemi, lökositoz, lenfopeni, hipoalbüminemi

- Relaps gösteren ve/veya yüksek doz tedavi ile birlikte hematopoietik kök hücre tedavisi yapılan hastalar için kullanılan prognoz kriterleri

İlk tedavinin yoğunluğu

Radyoterapi uygulanmış olması

İlk tedaviye yanıt

İlk remisyonun süresi

Kurtarma tedavisine yanıt

Relapsda belirlenen evre

Relapsda ‘‘bulky’’ hastalık

Ekstranodal relaps

Relapsda B semptomlarının eşlik etmesi

2.12.1. Histopatoloji- prognoz ilişkisi

Nodüler lenfosit predominant HL diffüz tip özelliği taşıyorsa yavaş seyirlidir. Relaps çok nadirdir. Hastaların %10’unda B hücreli non-Hodgkin lenfomaya transformasyon gelişebilir. Nodüler lenfosit predominant HL diffüz tip özelliği gösteriyorsa ve relaps gelişirse daha agresif bir histopatolojik özellik kazanır. Bu grupta hastaların yaşam süreleri kısaldır (46,47,73).

Lenfositten fakir HL olumsuz prognoza sahiptir, en agresif histopatolojik alt tiptir. İleri yaşlarda ve erkeklerde daha fazla görülür. Sıklıkla evre III-IV olduklarında tanı alırlar (46,73).

Lenfositlerin anormal hücrelere oranı ile ilişkili olarak prognoz etkilenmektedir. En iyi prognoz lenfosit predominant histopatolojik alt gruba aittir (lenfosit

predominant> nodüler sklerozan> mikst sellüler> lenfositten fakir). Yaşın prognoz üzerine etkisine bakıldığında küçük çocuklarda yaşam oranı ileri yaş hastaları göre daha iyidir (47,73).

2.13. Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Pediyatrik HL'de KT ve RT uygulaması 30 yılı aşkın sürede modifikasyona uğramıştır. Yüksek doz, geniş alan ışınlamasından veya agresif multiajan sistemik kemoterapiden bugün kombine tedavi seçeneklerine gelinmiştir. Bu değişimin nedeni standart doz ışın ve alkilatör orjinli kemoterapi ile önemli yan etkiler görülmüş ve sonrasında sınırlı kemoterapi ile sınırlı alanda düşük doz radyoterapiye geçilmiştir.

Bugün HL'li pediyatrik hastaların tedavi yaklaşımı risk ilişkili kemoterapi ve düşük doz (20-25 Gy) tutulu alan radyoterapisi olarak özetlenebilir. Hodgkin lenfomada standart kemoterapi 6 kür MOPP-MOPP türevleri ve ABVD-ABVD türevleridir (Tablo 6). Seçilmiş bir hasta grubunda sadece kemoterapi ile birlikte kürabilite sağlanabilir. Sadece kemoterapi uygulanması ile radyoterapiye bağlı büyüme geriliği, tiroid ve kardiyopulmoner disfonksiyonlar, radyoterapiye ikincil malignite gelişimi gibi sorunların önlenmesi sağlanır.

MOPP ilk etkili sistemik kemoterapi protokolüdür. Protokol içinde yer alan alkile edici ajan mekloretoamin, sekonder akut myeloid lösemi (AML), prokarbazin ise infertilite gelişmesinden sorumlu tutulmuştur. MOPP kemoterapi protokolünün lökomojenik ve gonadlar üzerine olan etkilerinin azaltılmasına yönelik olarak mekloretoamin protokol dışı bırakılarak yeni MOPP türevleri geliştirilmiştir (Tablo 6). MOPP temelli protokollerin kullanılmaya başlaması ile birlikte 15 yıllık kümülatif sekonder AML sıklığı %4-8 olarak belirlenirken siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizon içeren COPP protokolünün kullanılması ile bu sıklık <%1 değerine inmiştir (73,103,104).

ABVD kombine kemoterapisinin geliştirilmesi ile MOPP protokolüne göre daha iyi hastaliksız yaşam sürelerine ulaşılması sağlanmış ve aynı zamanda sekonder lösemi ve infertilite riskinde artış görülmemiştir. Bununla birlikte ABVD protokolünde yer alan bleomisin pulmoner fibrozis ve kronik pnömoni gelişme riskinde artışa neden olabilir. Bleomisin kümülatif dozları 400 U/m² üzerine çıktığında özellikle pulmoner

komplasyonlar artış göstermektedir. Hodgkin lenfomalı çocuklarda bleomisin dozları 60-100 U/m² arasında değişmekte ve bu dozlarda asemptomatik pulmoner bozukluklar ve diffüzyon kapasitesinde azalma görülebilmektedir. Bleomisin tedavisi sırasında pulmoner fonksiyonlar monitörize edilmeli ve eğer pulmoner fonksiyonlarda önemli azalmanın geliştiği belirlenirse bleomisin uygulamasına son verilmelidir. Bu şekilde ilerleyici pulmoner hasarın gelişme riski azaltılabilir. Kardiopulmoner toksisitenin azaltılmasına yönelik olarak birçok ABVD türevi protokoller geliştirilmiştir (Tablo 6) (46,47,73).

Tablo 6: Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan kemoterapi rejimleri (7)

	İlaçlar	Doz	Uygulama yolu	Gün
MOPP ve türevleri				
MOPP (Donaldson 1987)	Mekloretamin	6 mg/m ²	IV	1,8
	Vinkristin	1,4 mg/m ²	IV	1,8
	Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	1-15
	Prednizon	40 mg/m ²	PO	1-15
COPP (Baez 1997)	Siklofosfamid	600 mg/m ²	IV	1,8
	Vinkristin	1,4 mg/m ²	IV	1,8
	Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	1-15
	Prednizon	40 mg/m ²	PO	1-15
OPPA (Schellong 1996)	Vinkristin	1,5 mg/m ²	IV	1,8,15
	Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	1-15
	Prednizon	60 mg/m ²	PO	1-15
	Doksorubisin	40 mg/m ²	IV	1,15

ChIVPP (Shankar 1997)	Klorambusil	6 mg/m ²	PO	1-14
	Vinblastin	6 mg/m ²	PO	1-15
	Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	1-14
	Prednizon	40 mg/m ²	PO	1-14
ABVD ve türevleri				
ABVD (Santoro 1982)	Doksorubisin	25 mg/m ²	IV	1,15
	Bleomisin	10 U/m ²	IV	1,15
	Vinblastin	6 mg/m ²	IV	1,15
	Dakarbazin	375 mg/m ²	IV	1,15
OEPA (Schellong 1996)	Vinkristin	1,5 mg/m ²	IV	1,8,15
	Etoposid	125 mg/m ²	IV	3-6
	Prednizon	60 mg/m ²	PO	1-15
	Doksorubisin	40 mg/m ²	IV	1-15
VAMP (Donaldson 2002)	Vinblastin	6 mg/m ²	IV	1,15
	Doksorubisin	25 mg/m ²	IV	1,15
	Methotreksat	20 mg/m ²	IV	1,15
	Prednizon	40 mg/m ²	PO	1-14
VBVP (Landman-Parker 2000)	Vinblastin	6 mg/m ²	IV	1,8
	Bleomisin	10 U/m ²	IV	1
	Etoposid	100 mg/m ²	IV	1-5
	Prednizon	40 mg/m ²	PO	1-8

DBVE (Schwartz 2002)	Vinkristin	1,5 mg/m ²	IV	1,15
	Etoposid	100 mg/m ²	IV	1-5
	Bleomisin	10 U/m ²	IV	1,15
	Doksorubisin	25 mg/m ²	IV	1,15
VEPA (Friedmann 2002)	Vinblastin	6 mg/m ²	IV	1,15
	Etoposid	200 mg/m ²	IV	1,15
	Prednizon	40 mg/m ²	PO	1-14
	Doksorubisin	25 mg/m ²	IV	1,15
Yoğun doz MOPP/ABVD kombinasyon türevleri				
COPP/ABV (Nachman 2002)	Siklofosamid	600 mg/m ²	IV	1
	Vinkristin	1,4 mg/m ²	IV	1
	Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	1-7
	Prednizon	40 mg/m ²	PO	1-14
	Doksorubisin	35 mg/m ²	IV	8
	Bleomisin	10 U/m ²	IV	8
	Vinblastin	6 mg/m ²	IV	8
DBVE-PC (Schwartz 2002)	Doksorubisin	25 mg/m ²	IV	1,2
	Bleomisin	5 U/m ²	IV	1
		10 U/m ²	IV	8
	Vinkristin	1,4 mg/m ²	IV	1,8
	Etoposid	125 mg/m ²	IV	1-3

	Prednizon	40 mg/m ²	PO	1,7
	Siklofasamid	800 mg/m ²	IV	1
BEACOPP (Kelly 2002)	Bleomisin	10 U/m ²	IV	8
	Etoposid	200 mg/m ²	IV	1-3
	Doksorubisin	35 mg/m ²	IV	1
	Siklofosamid	1200 mg/m ²	IV	1
	Vinkristin	2 mg/m ²	IV	8
	Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	1-7
	Prednizon	40 mg/m ²	PO	1-14
Standford V (Horning 2002)	Mekloretamin	6 mg/m ²	IV	1,15
	Vinblastin	6 mg/m ²	IV	1,15
	Doksorubisin	25 mg/m ²	IV	1
	Etoposid	60 mg/m ²	IV	15,16
	Vinkristin	1,4 mg/m ²	IV	8,22
	Bleomisin	5 U/m ²	IV	8,22
	Prednizon	40 mg/m ²	PO	Diğer günler

Protokol içinde etoposid, alkile edici ajanlar ve antrasiklinlerin birlikte kullanılması tedavi yanıtını artırmıştır. Tedavi protokolünde etoposid ve doksorubisinin birlikte yer alması AML riskinde artış alabileceği endişesini getirmekle birlikte, bu risk alkile edici ajanlara bağlı gelişebilecek AML riskinden farklı bulunmamıştır. Hodgkin lenfomalı hastalarda tedaviye ikincil AML'nin özellikleri arasında primer

tanıdan sonra geçen sürenin kısa olması, monoblastik ve myelomonoblastik histoloji ve MLL genini içine alan 11q23 translokasyonu bulunmaktadır (46,47).

Günümüzde HL’de modern tedavi yaklaşımı evre-yanıt ilişkili tedavi veya risk adapte tedavi yaklaşımı olarak iki temel üzerinde planlanmaktadır (46,47,73).

2.13.1. Evre ve Tedavi Yanıtlarının Dikkate Alındığı Tedavi Yaklaşımı

Amerika Pediatrik Onkoloji Grubu (POG) HL’li çocuklarda 2 yeni çalışmayı bitirmişlerdir (73). Bunlardan biri erken evre (evre IA, IIA, IIIA) Hodgkin lenfomalı hastalar için planlanmış bir protokoldür (POG 9426). İkinci protokol ileri evre (evre IIB, IIIB, IV, büyük lenf bezleri ile prezente olan) Hodgkin lenfomalı hastalar için hazırlanmıştır. Erken evre hastalar için planlanan protokol Tablo 7’de gösterilmiştir. İki kür DBVE uygulanmasından sonra tam remisyon elde edilmiş ve FDG-PET/galyum taraması sonucu negatif olarak değerlendirilmiş hastalarda tutulu alan radyoterapisi (25Gy) uygulanarak tedavi tamamlanmıştır.

İleri evre hastalar için uygulanan protokol ise Tablo 8’de gösterilmiştir (POG9425). Üç kür DBVE-PC verilmesinden sonra tam remisyon sağlanan ve FDG-PET/galyum taraması sonucu negatif olan hastalara tutulu alan radyoterapisi 21 Gy verilerek tedavi tamamlanmıştır. Parsiyel yanıt elde edilen hastalar için ilave 2 kür daha DBVE-PC verilmesini takiben tutulu alan radyoterapisi 21 Gy uygulanarak tedavi kesilmiştir. Erken evre hastalarda 3 yıllık olaysız yaşam (EFS) ve genel yaşam (OS) oranları %88,8, %97,6; ileri evre hastalar için 3 yıllık EFS ve OS oranları %86,5 ve %92,5 bulunmuştur (73).

2.13.2. Risk Adapte Tedavi

Çocuk ve adolesan HL’li hastalarda tanıda belirlenen bazı özellikler dikkate alınarak risk adapte tedavi grupları düzenlenmiştir (46,47,73). Bu parametreler:

B semptomlarının varlığı

Mediastinal veya periferik “bulky” lenf bezleri

Komşu doku veya organlara ektranodal yayılım

Tutulu lenf nodu bölgelerinin sayısı

Evre

Tablo 7: Erken evre Hodgkin lenfomalı hastalar için hazırlanan POG protokolü (POG 9426) (73)

İlaçlar	Doz	Günler
D: Doksorubisin	25 mg/m ²	1,15
B: Bleomisin	10 U/m ²	1,15
V: Vinkristin	1,5 mg/m ²	1,15
E: Etoposid	100 mg/m ²	1-5
G-CSF	5µg/kg/gün	6-13

Tablo 8: İleri evre Hodgkin lenfomalı hastalar için hazırlanan POG protokolü (POG 9425) (73)

İlaçlar	Doz	Günler
D: Doksorubisin	30 mg/m ²	1, 2
B: Bleomisin	10 U/m ²	1, 8
V: Vinkristin	1,4 mg/m ²	1, 8
E: Etoposid	75 mg/m ²	1-5
P: Prednizon	40 mg/m ²	1-10
C: Siklofosamid	800 mg/m ²	1
G-CSF	5µg/kg/gün	

2.13.2.1. Düşük risk grubunda tedavi:

Bu grupta evre I-II lokalize hastalıklı, B semptomu ve “bulky” hastalığı olmayanlar yer almaktadır. Bu gruptaki hastalar erken evre hastalar gibi tedavi edilebilir. Radyoterapinin kullanılmadığı tedavi yaklaşımları ile uzun süreli toksisite azaltılmaya çalışılmaktadır. Çok merkezli Alman-Avusturya Pediatrik non-randomized (GPOH-HD95) çalışmasında düşük risk grubunda radyoterapi uygulanmaksızın başarılı sonuçlar elde edilmiştir (105). Bu çalışmada kız çocukları için OPPA (vinkristin, prednizon, prokarbazin, adriamisin), erkek çocukları için OEPA (vinkristin, etoposid, prednizon, adriamisin) protokolleri 2 kür uygulanmıştır. Tam remisyon sağlandıktan sonra 2 kür daha verilerek (toplam 4 kür) tedavi tamamlanmıştır.

Amerika Çocuk Onkoloji Grubu (COG) düşük risk grubundaki çocuk ve adolesan HL’li hastalarda başlattığı AVPC (adriamisin, vinkristin, prednizon, siklofosamid) kemoterapi protokolü çalışmasını hala sürdürmektedir. Radyoterapi düşük risk grubunda yapılmamaktadır (106).

2.13.2.2. Orta risk grubunda tedavi:

Bu grupta lokalize hastalık (Evre IA-IIA) olmasına karşılık aşağıda belirtilen olumsuz kriterlerden biri veya birden fazlasına sahip hastalar ve evre IIIA hastalar bu grup içinde yer almaktadır.

Orta risk grubu için dikkate alınan olumsuz klinik prezentasyon özellikleri:

B semptomlarının bulunması

“Bulky” adenopati

Hiler adenopati

3-4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu

Komşu ektranodal yapılara yayılım

Bu risk grubunda yer alan çocuk ve adolesan hastalar, ABVD ve MOPP rejimleri esas alınarak hazırlanan kemoterapi protokolleri ile etkili bir şekilde tedavi

edilmektedirler (Tablo 6). Kemoterapiye düşük doz radyoterapinin eklenmesi ile daha başarılı sonuçların alındığı gösterilmiştir.

Orta risk HL'li hastalar için COG'un çalışmasında (AHOD0031) uygulanan ABVE-PC (adriamisin, bleomisin, vinkristin, etoposid, prednizon, siklofosfamid) protokolünde erken tedavi yanıtı esas alınarak ilaç dozları artırılmakta veya azaltılmaktadır. Protokolün amaçları arasında kür oranlarından taviz vermeden tedavilerin geç yan etkilerinin azaltılması bulunmaktadır (106).

2.13.2.3. Yüksek risk grubunda tedavi:

İleri evre (evre IIIB ve IV) olarak değerlendirilen hastalar bu grup içinde yer alırlar. Kemoterapi protokolleri orta risk grubu ile benzer olmakla birlikte kür sayısı daha fazladır ve tüm hastalara tutulu alan radyoterapisi (20-25 Gy) uygulanır.

2.14. Relaps Hastalık

Hodgkin lenfomada relapsların büyük bölümü ilk 3 yıl içinde görülür. Bununla birlikte tanıdan 10 yıl sonra relaps gelişen hastalarda vardır. Hodgkin lenfomalı çocuklarda tedavi sonuçları çok iyi olduğundan büyük hasta gruplarında relaps tedavilerinin araştırılması konusunda imkanlar sınırlıdır (47,73).

Relaps geliştikten sonra tedavi ve prognoz, ilk tedavi modeli ve relaps zamanına bağlıdır. Sadece RT alan ve relaps gösteren hastaların %50-80'i kemoterapi veya kombine tedavilerle kurtarılabilir. Bir yıl veya daha uzun devam eden ilk remisyondan sonra gelişen relapslarda, standart çoklu ajan KT ve RT ile çocukların %40-50'sini kurtarmak mümkün olabilir. Bununla birlikte tedaviye bağlı olarak gelişen sekeller ve ikincil malignite riski yaşam süresini olumsuz etkiler. Tedavi sırasında refrakter hastalık gelişen hastalar veya tedavinin tamamlandığı ilk yıl içinde relaps gösteren hastalarda konvansiyonel tedavi yaklaşımlarına yanıtlar iyi değildir ve multipl relapslar gelişir. Bu yüksek risk grubundaki hastalar için myeloablative konsolidasyon tedavisini takiben hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) uzun süreli remisyon sağlamak açısından en iyi tedavi seçeneğidir (46,47,73). Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları relaps gösteren çocuk ve adölesan Hodgkin lenfomalı hastalarda genel yaşam oranlarının %30-60 arasında değiştiğini göstermektedir

(46,73). Yüksek doz kemoterapiye bağı gelişen akut morbidite ve mortalitenin özellikle daha önceki dönemlerde çok yoğun tedavi alan hastalarda görülme riski yüksektir.

Transplantasyonla ilişkili mortalitede hastaların yaklaşık %10'unda görülür ve sıklıkla enfeksiyon, kardiyopulmoner veya neoplazik komplikasyonlarla birlikte (46,47).

Transplantasyondan sonra 5 yıla kadar relaps riski olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle hastaların hem remisyonun devamı hem de geç tedavi sekelleri açısından dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

İleri evre ve olumsuz prognostik özellikleri olan çocukluk çağı HL'li hastalarda bile konvansiyonel tedavi ile prognoz iyi olduğundan HSCT'nin ilk tedavi seçeneği olması konusu halen tartışmalıdır. Günümüzde HSCT yaklaşımı relaps veya primer konvansiyonel tedaviye (alkile edici ajanlar dahil olmak üzere) dirençli hastalar için tercih edilmektedir. Çalışma grupları çocuklarda prognostik faktörleri, optimal hazırlama rejimleri ve kök hücre nakli için en uygun zaman konusundaki araştırmalarını sürdürmektedirler. Geçmişteki allojeneik transplantasyonla birlikte transplantasyona bağı mortalitenin yüksek olması nedeniyle relaps HL'li hastalar için otolog HSCT tercih edilmektedir. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimleri ile uygulanan allogeneik transplantasyonlarda kabul edilebilir oranda transplantasyona bağı mortalite geliştiği gösterilmiştir (46,47,73). Non-myeloablative hazırlama rejimlerinde fludarabin veya düşük doz total vücut ışınlanması kullanılmaktadır. Allojeneik nakilde amaç graft versus lenfoma etkisinin sağlanmasıdır. Bu yaklaşım kullanılarak elde edilen tedavi sonuçlarına ait bilgiler değişik hazırlama rejimleri kullanılarak tedavi edilmiş küçük heterojen hasta gruplarına aittir. Karar verilmesi konusunda daha fazla izlem süresi ve hasta sayısına ihtiyaç vardır. Epstein-Barr virüs ile birlikte olan Hodgkin lenfomalı hastalar için EBV-LMP1 spesifik T lenfosit sitotoksik klonları ile adaptif immunoterapi çalışmaları halen devam etmektedir (107,108).

2.15. Tedavilerin Akut ve Geç Yan etkileri

2.15.1. Akut Yan Etkiler

2.15.1.1. Akut radyasyon etkisi:

Işının kısa süreli yan etkisi genellikle ciddi değildir. Düşük doz ve tutulu alan ışınlanmasının kemoterapi ile kombine tedavi içinde kullanılması iyi tolere edilmektedir. Kombine tedavi programı içindeki radyasyonun potansiyel toksisitesi ışın bölgesindeki ciltte hafif eritem veya hiperpigmentasyon ile sınırlı olabilir. Boyun bölgesine yüksek doz ışın sonrası radyasyon bölgesine giren oksipital alanda geçici olarak parsiyel saç incilmesi olabilir.

Waldeyer bölgesine geniş, hafif doz ışın uygulanması hafif disfaji ve tat bozukluğuna neden olabilir. Granülositopeni veya trombositopeni olabilir fakat genellikle primer kemoterapiye bağlı kemik iliği supresyonu sonucu oluşur. Lhermitte sendromu boyun fleksiyona getirildiğinde sırttan aşağı ve ekstremitelere doğru yayılan elektrik çarpması hissi olup nadirdir ve nörolojik disfonksiyon bulgusu değildir. Genel olarak akut radyasyon etkileri sınırlı ve geri dönüşümlüdür (73).

2.15.1.2. Kemoterapinin erken yan etkileri:

Çok ajanlı kemoterapiler bulantı ve kusmaya neden olabilir. Nitrojen mustard, vinkristin, doksorubisin subkutan dokuya yayılırsa ciddi lokal doku hasarı yapabilir. Vinblastin ve dakarbazin enjeksiyonu sırasında lokal yanma hissi olabilir. Çeşitli derecelerde geri dönüşümlü alopesi olabilir. Vinkristine bağlı nörotoksisite, doksorubisine bağlı kardiyotoksisite, bleomisine bağlı pulmoner toksisite görülebilir (46,47).

Çok ajanlı kemoterapilerin en yaygın doz sınırlayıcı akut toksisiteleri miyelosupresyondur. Nötropeni dönemindeki ateşli hastalar hastaneye yatırılarak antibiyotik tedavisi almalıdırlar. Daha önceki yıllarda evreleme amaçlı splenektomi yapılmış veya splenik radyoterapi almış olan hastalara proflaktik antibiyotik verilmelidir. Pnömonokok, *Haemophilus influenzae* ve meningokok aşılı ciddi bakteriyel enfeksiyon riskini azaltmak amacı ile yapılmalıdır. Herpes zoster ve varisella enfeksiyonları HL'li hastaların %35'inde görülür. Bu sıklık tedavi yoğunluğu ile direk ilişkilidir (109).

2.15.2. Geç Yan Etkiler

2.15.2.1. Yumuşak doku ve kemiğın büyüme bozuklukları:

Aksial iskelete ışın alan çocuklarda oturma yüksekliğı ile boy yüksekliğı arasında orantısız etkilene meydana gelmektedir (110). Tüm spinal bölgeye yüksek doz (>33 Gy) radyoterapi alan prepubertal çocuklarda belirgin boy kısalığı görülmüştür (111). Farklı araştırmalarda kemoterapi ile birlikte düşük doz tutulu alan radyoterapisinin klinik olarak belirgin kemik büyüme bozukluğu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (112). Yüksek doz ışın sonrası görülen diğerkas-iskelet anormallikleri toraks apeksinde daralma, boyun yumuşak dokularında atrofi, klavikuların kısalmasıdır. Nadiren retroperitoneal fibrozis, brakial pleksopati olabilir. Yüksek doz radyoterapi ile femur başında avasküler nekroz görülebilir (113).

2.15.2.2. Pulmoner Sekeller:

Yüksek doz RT sonrası akut ve kronik pulmoner komplikasyonlar sık görülmesine rağmen bugün radyasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis, spontan pnömotoraks nadirdir (114). Bununla birlikte günümüzde ışın ve ABVD tedavisi sonrası önemli oranda asemptomatik pulmoner disfonksiyon görülmektedir (115,116). Ayrıca grade 3 ve 4 pulmoner toksisite 12 siklus ABVD ve sonrasında 21 Gy ışın alan hastaların %9'unda rapor edilmiştir (117). ABVD ilişkili toksisite bleomisin nedeniyle oluşan fibrozis veya doksorubisin uygulaması sonrası görülen radyasyon "recall" pnömonisi ile ilişkili olabilir. Pulmoner venooklüsiv hastalık nadiren görülür ve bleomisin kemoterapisi ile ilişkilendirilmiştir (118).

2.15.2.3. Kardiyovasküler Sekeller:

Tedavide kullanılan KT ve RT kalp ve kan damarları üzerine toksik etki yapmasına rağmen semptomatik sekel yaygın değildir. Bunlar konjestif kalp yetmezliğı ile birlikte kardiyomyopati, akut perikardit, perikardial efüzyon, kronik konstrüktif perikardit, miyokard infarktüsü ile sonuçlanan koroner arter hastalığı, aritmi, iletim bozukluğu ve kapak disfonksiyonlarıdır (119). Bunların dışında embolik hastalık veya vasküler tıkanma nedeniyle de periferel vasküler hastalıklar oluşabilmektedir (120,121). Antrasiklin kümülatif dozlarının ve radyoterapi dozlarının azaltıldığı

tedaviler ile akut toksisite sıklığı azalmıştır. Bununla birlikte gecikmiş subklinik kardiovasküler zedelenme uzun sağ kalım sağlanan hastaların yaşamlarının 3.-4. dekadlarında belirgin hale gelebilmektedir.

Radyoterapiye bağlı kardiyak zedelenme total doz, volüm ve fraksiyon dozu ile ilişkilidir. Perikard, miyokard, iletim sistemi, kapaklar ve arterial damarlar etkilenebilir. Kardiyak disfonksiyon asemptomatik radyolojik anormallikten, hayatı tehdit eden hastalıklara kadar değişebilir. Yüksek doz (>40 Gy) “mantle”/kalp ışınlaması sonrası kardiyak hasar insidansı en az %10-%15’dir (114,121). Kardiovasküler hastalıklar için genel risk faktörleri arasında antrasiklin kümülatif dozu ve tipi, radyoterapi tekniği, yaş, obezite, hipertansiyon, aile hikayesi, anormal lipoprotein düzeyleri, sigara içiciliği yer almaktadır (119). Çocuklarda aterosklerotik risk faktörleri de incelenmelidir. Artmış vücut yağları, hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyleri, sol ventrikül sistolik performansı, duvar kalınlığı gibi özellikler tedavinin tamamlanmasından 5 yıl ve daha fazla yaşayan hastalar için önemlidir. Çocuk ve adolesan yaş grubunda modern RT teknikleriyle tedavi edilen HL’li hastalarda çok sık olmayarak klinik bulgu veren kardiovasküler hastalıklar gelişebilir. Total RT dozu ve fraksiyonlarının azaltılması, kalp bölgesinin korunması, kalp bölgesine RT volümünün sınırlandırılması ile birlikte eski tekniklerle karşımıza çıkan uzun dönem sekellerinin riski azalmıştır, ancak hastaların longitudinal bir izleme alınması gereklidir (46,47,73).

Stanford’un yaşayan çocuk HL’li hastalarına ait serisinde perikardiektomi gerektiren kardiyak risk oranını 7. yılda %4 olarak bildirilmiştir (122). Prematüre koroner arter hastalıkları ve akut miyokard infarktları pediatrik HL’den iyileşen hastalarda bildirilmiştir (46). Tanı yaşının küçüklüğü bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Stanford’un serisinde 20 yaşından önce 30 Gy üzerinde mediastinal radyoterapi alan hastalarda akut miyokard infarktına bağlı mortalite riskinin 45 kat arttığı görülmüştür (122). Radyasyon volümlerinin azaltılması ve kalp bölgesini koruyucu önlemlerin alınması ile birlikte radyasyona bağlı kalp hasarı riski büyük ölçüde azalmıştır. Stanford’un 192 çocuk HL’li hastayı içeren serisinde kemoterapi ve düşük doz ve volümde RT uygulanan hastalarda miyokard infarktüsüne bağlı ölüm bildirilmemiştir (46,122).

Yüksek doz ‘‘mantle’’ radyoterapi alan ve uzun yaşama sürelerine kavuşan hastalarda görülen diğer kardiovasküler sekeller arasında arterial hasarlanma, büyük venlerde gelişme bozuklukları, koroner fibrozis, aterosklerozun artması yer almaktadır. Günümüzde düşük doz ve volümde mediastinal radyoterapi ve kalp bölgesinin korunması gibi tedbirlerin alındığı modern tedavi yaklaşımlarından sonra kardiovasküler sekel risklerinin azalması beklenmektedir (46).

Hodgkin lenfomalı hastalarda kardiovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olan en önemli kemoteropetik ajanlar vinka alkaloidleri, alkile edici ajanlar ve antrasiklinlerdir. Vinblastin ve bleomisin kombinasyonu alan az sayıda hastada irreversibl mikrovasküler hasarlanmaya bağlı Raynaud’s hastalığı tanımlanmıştır. Kök hücre nakli yapılan erişkin ve çocuk hastalarda siklofosfamidin kümülatif yüksek dozlarına bağlı miyokard üzerine olumsuz etkileri görülmüştür. Siklofosfamid ile birlikte antrasiklin ve radyoterapinin kullanılması bu komplikasyonun gelişme riskini artırmaktadır (46,123,124).

Kardiak disfonksiyon en yaygın olarak antrasiklinler, özellikle de doksorubisin kullanılmasından sonra gelişmektedir. Akut toksisiteler arasında sinüzal ve supraventriküler taşikardi, prematüre ventriküler kompleksler görülebilir. Daha ciddi aritmiler (ventriküler taşikardi, ani ölüm gibi) nadirdir. Bu bozuklukların kronik kardiyomiyopati ile ilişkisi yoktur. Konjestif kalp yetmezliği ile perikardial efüzyon ve diffüz miyokardial hasar akut olarak görülebileceği gibi progresif bir seyirle erken mortalite ile sonuçlanabilir. Erişkinlerde konjestif kalp yetmezliğinin sıklığı kümülatif doksorubisin dozu 550 mg/m^2 üzerine çıktığı zaman artış gösterir. Küçük çocuklar antrasiklin tedavisine daha duyarlıdır, çünkü antrasiklinlerin kalp kası hücrelerinin büyümesi üzerine olumsuz etkileri vardır. Mediastinal radyoterapi ile diğer kemoteropetik ajanların birlikte kullanılması gereken durumlarda antrasiklinlerin kümülatif dozlarının düşürülmesi gerekir ($350\text{-}400 \text{ mg/m}^2$) (73).

Antrasiklinlerin uygulama şeklinin de kardiyomiyopati gelişmesinde etkili olduğu görülmüştür. Daha küçük dozlarda haftalık uygulama veya sürekli infüzyon şeklinde verilmesi ile konjestif kalp yetmezliği riski, yüksek dozlarda ve 3 hafta aralıklarla verilmesine göre daha düşüktür. Geç olarak ortaya çıkan dekompanzasyon faktörleri arasında hamilelik-doğum, viral enfeksiyonlar, egzersizler, alkol ve ilaçlar, büyüme

hormonu kullanılması yer almaktadır. Günümüzde kullanılan 3-4 kür ABVD protokolü ile kümülatif doksorubisin dozu 150-200 mg/m²'ye ulaşmaktadır (125). Bununla birlikte uygulanan düşük doz RT ile klinik olarak bulgu veren semptomatik kardiyak hastalık riski düşüktür (46,47,73).

2.15.2.4. Endokrin Sekeller:

Boyun bölgesine RT alan hastalarda tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyinin ölçülmesi sonucunda hastalarda %4-79 oranında hipotiroidi geliştiği belirlenmiştir (126-128). Preadolesan dönemde tiroid bezi yetişkinlerden daha hassastır. Hipotiroidi gelişiminde radyasyon dozu önemlidir. Boyun bölgesine 26 Gy'den az ışın alanlarda tiroid bozukluğu gelişme riski %17, radyoterapi dozu 26 Gy ve üzerinde ise risk %78 bulunmuştur (127).

Tiroid nodülleri, hipertiroidizm, tiroid kanserleri görülen diğer komplikasyonlardır. Kız cinsiyet, yüksek doz radyasyon hipotiroidi ve tiroid nodülü gelişmesi için risk faktörüdür (128).

TSH ve serbest tiroksin düzeyi boyun bölgesine RT almış olan hastalarda yıllık kontrol edilmelidir ve TSH düzeyi yüksek çocuklar tiroid replasman tedavisi almalıdır. Kalıcı ve büyüyen tiroid nodülleri ultrasonografi ile takip edilmeli, periodik ince iğne aspirasyonu yapılmalıdır.

Sterilite, fertilitenin bozulması, potansiyel gonadal harabiyet tedavi sonrası görülen önemli sorunlardır. Tedavi döneminde yaşı küçük kız çocuklarında, tedavi sonrasında düzenli menstrüasyon görülme oranı yüksektir (129). Kemoterapi ve RT ile ovarian yetmezlik riski artmış olsa da (129), Stanford'un serisinde kızların %87'sinde uzun süre normal menstrüel fonksiyon görülmüştür (130). Çocukluk çağında tedavi edilen olgularda spontan düşük veya fetal kayıp olmadan normal gebelik olabilir (130,131). Spesifik tedavi modaliteleri ve tedavi anındaki yaşa göre önemli oranda prematür menapoz riski görülebilir. Prematür menapoz için risk faktörleri tedavi anındaki yaş, overlerin yüksek doz ışına maruz kalması, yüksek doz alkile edici ajan içeren kemoterapi protokolleri (alkilleyici ajan sayısı ve kümülatif dozu) ve HL tanısıdır. Erkeklerde sterilite konusu daha ciddidir. Hodgkin lenfoma tanısı konulduğu zaman hastaların %30-40'ında primer gonadal disfonksiyon

olabilir. Bununla birlikte ileri yaştaki hastalarda eğer alkile edici ajan içeren KT protokolü planlanıyorsa tedaviye başlamadan önce sperm saklanmalıdır. Pelvise yüksek doz RT veya standart ters Y alan radyoterapisi geçici olarak oligospermi veya azospermiye neden olabilir. Bununla birlikte fonksiyonların geriye dönüşü de mümkündür. Altı-8 kür MOPP ve ChlVPP kemoterapilerinin uygulanması sonucunda erişkin ve pediatrik yaş grubundaki HL'li hastaların %80-90'ında azospermi gelişmiştir (132,133).

Gonadotoksik bir ajan olan prokarbazin içeren OPPA veya OPPA/COPP alan pediatrik HL'li erkek hastalarda testiküler disfonksiyon iyi bilinen bir toksisitedir. Küçük erkek çocuklarda 6 kür MOPP tedavisinden sonra gelişen azosperminin 10-15 yıl sonra düzeldiği rapor edilmiştir. Erişkin hastalarda 2-3 kür MOPP tedavisinden sonra gelişen azospermi hastaların %5'inde düzelebilir (133).

Testislerin hormon üreten hücrelerinin kemoterapötik ajanlara daha dirençli olmaları nedeni ile erkek çocukların büyüme ve gelişmesi etkilenmez (46).

2.15.2.5. İkincil malign tümörler:

Hodgkin lenfoma tanısı ile KT, RT veya kombine yaklaşımlarla tedavi edilen hastalarda geç olarak ortaya çıkan önemli bir yan etkidir. Sekonder kanserler için riskler hastaya ait (yaş, cinsiyet, genetik) ve maligniteye ait (tümör lokalizasyonu, tümör biyolojisi, tedavi modeli) olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Hastalığa ve tedaviye bağlı olarak gelişen immün bozuklukların karsinogenezise predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir. Bunların dışında sigara kullanımı, güneş ışınlarına maruz kalınması, beslenme alışkanlıklarının da rolü olabileceği düşünülse de bu konuda pediatrik hastalarda yeterli kanıtlar bulunmamaktadır. Hodgkin lenfoma nedeniyle tedavi edilerek iyileşen hastalarda genetik predispozisyon ile sekonder malignite arasındaki ilişkinin incelenmesine ihtiyaç vardır (46). Hodgkin lenfomalı hastalarda sekonder malignite gelişimi 5 yılda %2, 10 yılda %5 ve 15 yılda %9'dur.

Sekonder meme kanserlerinin geliştiği erişkin HL'li hastalarda yapılan çalışmalarda kansere predispozisyon oluşturduğu düşünülen genetik mutasyonlarla (TP53, BCRA1, BCRA2 veya ATM gibi) beraberliği gösterilememiştir (134). Çocukluk

döneminde HL tanısı alan hastaların uzun yıllar izlenmesi sonucunda birçok çalışma radyasyon ile birlikte solid tümör gelişme riskinin arttığını göstermiştir (46,47,73).

Hodgkin lenfomadan iyileşen hastalarda sekonder AML ve onun prekürsörü miyelodisplastik sendrom (MDS) en sık görülen hematolojik malignitelerdir. Alkile edici ajanların hepsi aynı derecede lökogenik etkinliğe sahip değildir. Alman-Avusturya çalışma grubu MOPP kemoterapi protokolünde mekloreタミン yerine siklofosfamidin kullanılması ile birlikte 15 yıllık kümülatif sekonder lösemi gelişme riskinin %1,1'e düştüğünü göstermişlerdir (135).

MOPP kemoterapi protokolü yerine ABVD kullanılması ile birlikte lösemi riski azalmıştır. Sadece RT'den sonra lösemi riski son derece düşüktür. Sekonder AML en sık tedavinin tamamlanmasından 5-10 yıl içerisinde gelişir (46,47,73). Alkilleyici ajanlarla ilişkili MDS/AML gelişimi doz ilişkilidir ve latent periyod 3-5 yıldır. Lösemik blastlarda monozomi 5 ve 7 görülebilir. Topoizomeraz II inhibitörlerinin kullanıldığı şemalarda 11q23 (MLL) geninin diğer partner genlere translokasyonu ile sonuçlanan genetik değişiklik söz konusudur. Bu AML tipinde latent periyod alkilleyicilerden kısa olup 6 ay-3 yıl arasında değişmektedir (136,137).

Sekonder maligniteler arasında yer alan bir grup da non-Hodgkin lenfomalardır. Non-Hodgkin lenfoma riskinin hastalarda mevcut olan immün defektler ve tedavi ile birlikte gelişen immunsupresyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi edilen hastalarda sekonder malignite olarak solid tümörler de bildirilmiştir. Sekonder solid tümör gelişme riski tanıdan itibaren geçen yıllar içinde artış gösterir ve latent dönem 12-20 yıl ve üzerindedir. En sık görülen solid tümörler meme, tiroid, kolon/rektum, mide ve akciğer kanseridir (46,47,73). Pediatrik yaş grubunda tanı alan ve yaşayan hastalarda en sık meme, tiroid ve cilt kanserleri; yetişkin hastalarda ise gastrointestinal tümörler ve akciğer kanserleri daha fazladır. Pediatrik HL'de hastaların tedavi edildiği yaş sekonder malignite riski açısından majör bir etkiye sahip görünmektedir.

Sekonder malign tümör riski ayrıca tedavi modeli ile ilgilidir. Sadece kemoterapi veya radyoterapi ile birlikte kemoterapi uygulanması riski artırır. Alkile edici ajanlar radyoterapinin karsinojenik etkisini artırmaktadır, özellikle bu durum solunum ve

gastrointestinal tümörlerde dikkat çekicidir. Solid tümör riski özellikle relaps gösteren Hodgkin lenfomalı hastalar için kemoterapilerinin kümülatif yüksek dozları ve uygulanan radyoterapi nedeni ile daha fazladır (46,47,73).

Adölesan kızlarda mediastene RT uygulaması ile birlikte göğüs kanseri riski anlamlı olarak artmaktadır. Risk radyoterapiden 5-10 yıl içinde yükselir ve en riskli hasta grubu tanıda 10 yaş ve üzerinde olan kız çocuklarıdır (138). Aksiller bölgenin radyoterapi alanı içine girdiği “mantle” radyoterapi ve 40-46 Gy doz uygulaması meme kanserinin gelişmesi açısından yüksek risk oluşturmaktadır (139).

Yeni araştırmalar tedaviye bağlı over hasarının geliştiği kızlarda meme kanseri riskinin azaldığını göstermiş ve bunun da hormonal stimülasyonun meme kanseri gelişmesindeki rolünü düşündürmüştür. Günümüzde risk adapte çoklu kemoterapi ajanları ve düşük doz tutulu alan radyoterapisi pediatrik HL’li hastalar için kabul gören tedavi yaklaşımıdır. Bu yaklaşım ile birlikte ikincil malignite riskinde geçmiş yıllara göre azalma beklenmektedir (46).

2.16. Hodgkin Lenfomada Geleceğe Bakış

Günümüzde risk adapte tedavi yaklaşımı ile hastalığın optimal düzeyde kontrol edilmesi ve tedaviye bağlı komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır. Fonksiyonel görüntüleme teknikleri ile erken tedavi yanıtlarının gösterilmesi hastaların daha az yoğun tedavi almaları konusunda gruplandırılmalarına imkan vermektedir. Bu yaklaşım tedaviye bağlı özellikle kardiyotoksisite ve ikincil malignite gibi önemli geç yan etkilerin görülme sıklığının azalmasını sağlayacaktır. Hodgkin lenfomalı çocuklarda genel olarak prognoz çok iyidir. Asıl sorun refrakter ve relaps gösteren hastalardır. Bu gruptaki hastalar için otolog HSCT tercih edilmektedir (140,141). Hodgkin lenfomasının malign transformasyonu ve NFκB’nin daha iyi anlaşılması biyolojik temelli tedavi yaklaşımına imkan sağlamıştır. Nükleer faktör kappa B; viral replikasyon, tümörogenesis, apoptozis ve inflamasyondan sorumlu genleri kontrol etmektedir ve HL’de aktive olmaktadır (47). Pajonk ve arkadaşları (142), NFκB inhibisyonu ile HL hücrelerinin radyoterapi ve kemoterapiye daha duyarlı hale geldiğini göstermiştir. Bu noktadan hareket edilerek Bortezomib (NFκB selektif inhibitörü) tek olarak ya da kemoterapetik ve biyolojik

ajanlarla birleştirilerek kullanılması ile relaps ve refrakter HL’li hastalarda yeni bir tedavi yaklaşımı başlatılmıştır (47). Relaps HL’li hastalar için üzerinde çalışılan diğer bir konu da HRS hücrelerinin eksprese ettiği antijenlere karşı (CD 25 ve CD30) oluşturulan ‘‘targeted’’ monoklonal antikor tedavidir (143-145). Halen üzerinde çalışılan bir tedavi yaklaşımının da HRS hücreleri ve onların varyantlarının EBV latent membran genlerini eksprese etmelerinden hareket edilmiştir. Bu şekilde EBV spesifik sitotoksik T-lenfosit ile ‘‘targeted’’ immünoterapi geliştirilmiştir (146,147). Biyolojik ajanlar ve küçük moleküllerle oluşturulan ‘‘targeted’’ tedavilerin sitotoksik tedavilere karşı etkili alternatif tedavi modelleri oldukları düşünülmektedir. Hodgkin lenfomanın patogenezinin daha iyi anlaşılması, biyolojik faktörlerin belirlenmesi ve bunların tümör yanıtları ile korelasyonu ve ayrıca hastanın tedavi toksisitesine karşı predispozisyonunun önceden belirlenmesi sağlanabilirse gelecekte daha doğru risk adapte tedavi gruplarının oluşturulması mümkün olacaktır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak-Eylül 2012 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma retrospektif *olarak yürütülmüştür.

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda Mart 2003-Mayıs 2012 tarihleri arasında 645 hastanın kanser tanısıyla izlendiği belirlendi. Arşiv dosya kayıtları incelenerek söz konusu süre içinde kliniğimizde 45 hastanın HL tanısıyla tedavi ve takip edildiği saptandı. Bu hastalardan;

-18 yaşın altında olan,

-Hodgkin lenfoma tanısı merkezimiz Patoloji A.D.'da histopatolojik olarak konan veya doğrulanan (lenf nodundan tanı alanlarda eksizyonel lenf nodu biyopsisi, ektranodal bölgelerden ise yeterli doku sağlanmış olması koşuluyla)

-Daha önce HL tanısıyla başka bir merkezde tedavi almamış olan,

-Tanı ve tedavisi merkezimizde yapılan ve tedavi bitiminden sonra en az 3 aylık izlem sürecini merkezimizde tamamlayan,

-Dosyasında tanı ve tedavi ayrıntısına ait bilgilerin eksiksiz bulunduğu hastalar çalışma grubuna alındı.

3.2. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Değerlendirilmesi

3.2.1. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri

Çalışma grubundaki hastalara ait dosya kayıt bilgileri incelenerek; hastaların cinsiyetleri, tanı sırasındaki yaşları, sosyoekonomik düzeyleri belirlendi. Merkezimize başvuran hasta populasyonunun sosyoekonomik heterojenitesi nedeniyle hastalar ayrıntılı sosyoekonomik düzey sınıflaması yerine, şehirde ve kırsal bölgede yaşayanlar olarak iki ana grupta incelendi. Öykü B semptomu varlığı

yönünden sorgulanarak aşağıdakilerden herhangi birinin varlığında B semptomu olduğu kabul edildi.

-En az 3 ardışık gün $\geq 38\text{ C}^0$ ateş (aksiller) varlığı

-Son 6 ay içinde nedeni açıklanamayan vücut ağırlığının $\geq \%10$ kayıp

-Belirgin gece terlemesi (çamaşır değiştirmesini gerektirecek kadar).

-Gece terlemesi

Hastaların klinik özelliklerine ait verilerden; fizik incelemede aksiller vücut ısısı ve diğer vital bulguları, antropometrik ölçümleri (boy, ağırlık, vücut yüzey alanı), hastanın muayenede saptanabilen primer hastalık bölgesi ve tutulu lenf nodu bölgelerinin lokalizasyonu, sayısı ve lenfadenopatilerin en büyük çapının cm olarak boyutu (lenfadenopatinin boyutu biri en büyük çap olmak üzere en az 2 çapının cm olarak ölçümü, pake yapmış lenf nodlarında pakenin boyutu), tonsil ve Waldeyer halkası değerlendirmesi için ayrıntılı kulak, burun, boğaz muayenesi, solunum sistemine ait dispne, stridor ve “wheezing” varlığı, hepatomegali ve splenomegali, kemik hassasiyeti veya ağrısı, cilt tutulumuna ait lezyonlarının varlığı ve diğer patolojik muayene bulguları kaydedildi. Periferal lenfadenopatiler için en büyük çapı 5 cm ve üzerinde olanlar “bulky” (kitlevi) hastalık olarak kabul edildi.

Tanısal amaçlı yapılan lenf nodu eksizyonel biyopsi materyalinin veya ektranodal dokunun histopatolojik değerlendirilmesi (histopatolojik tanısını başka bir merkezde alan hastalar için konsültasyon blokları elde olunarak) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tek bir uzman lenfopatolog (Prof. Dr. Cengiz Erçin) tarafından yapıldı. Hodgkin lenfoma histopatolojik tanı ve hücresel alt tip sınıflaması için hastaların başvuru tarihlerine göre Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) güncel 2001 ve 2008 sınıflamaları kullanıldı (54,148). Tablo 9’da bu iki sınıflamaya ait özet bilgi verilmiştir. Bu iki sınıflama arasında histopatolojik gruplamaya ait revizyon ve yeni tanım içeren farklılıklar bulunmamaktadır (54). Tanı anında hastaların HL’de prognostik veya tedavi sürecini etkileyebilecek özelliklerden; tam kan sayımı [özellikle hemoglobin (Hb) ve lökosit düzeyleri], eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum LDH ve albümin düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri

değerlendirildi. Tüm laboratuvar değerleri için çocukluk yaş grubunun normal değerlerinin dışında olanlar patolojik kabul edildi.

Tanı anında evreleme amaçlı yapılmış olan radyolojik görüntüleme tetkiklerinden tüm hastaların akciğer direk grafisi, batin ultrasonografisi, nazofarinks, boyun, toraks ve batin bilgisayarlı tomografileri veya batin MRG bulguları ile hastaya göre gerekli görülen diğer radyolojik araştırmaların sonuçları Radyoloji A.D. raporlarının yanı sıra, Pediatrik Tümör Konseyinde her bir hasta için uzman radyologlar (Doç. Dr. Yonca Anık, Doç. Dr. Nagihan İnan) tarafından ayrıntılı yorumları dikkate alınarak kaydedildi.

Tablo 9: Hodgkin lenfoma'nın WHO sınıflamasına göre alt tipleri ve tanımlayıcı temel özellikleri

Histopatolojik alt tip	Tanımlayıcı özellik
Nodüler lenfosit predominant HL	Nodüler veya diffüz gelişim paterni içerisinde “ popcorne” veya lenfositik-histiositik hücreler olarak bilinen dağınık büyük neoplastik hücrelerin proliferasyonu ile karakterize monoklonal bir B hücre neoplazmıdır.
Klasik HL	
Nodüler sklerozan	En azından bir nodülü saran kollajen bantlar ve laküner tip HRS hücreleri vardır
Mikst sellüler	Nodüler sklerozan fibrozis olmaksızın diffüz veya belirsiz nodüler mikst inflamatuvar zeminde dağınık klasik HRS hücreleri içerir
	Dağınık HRS hücreleri ve nodüler

Lenfosit zengin	(sıklıkla) veya diffüz hücresel zeminde bol miktarda küçük lenfositler bulunup nötrofil ve eozinofillerin yokluğu ile karakterizedir
Lenfosit fakir	HRS hücrelerinden zengin ve/veya non-neoplastik lenfositlerden fakirdir.

HRS: Hodgkin- Reed Sternberg

Akciğer direk grafisinde T₅₋₆ seviyesindeki en geniş intratorasik çapı %33'ünden daha büyük lenfadenopati varlığı, infradiyafragmatik hastalık değerlendirmesinde özellikle karaciğer ve dalak tutulumu varlığını radyolojik olarak ortaya koymak için USG, BT ve MRG'den en az ikisinde tutulumu destekleyecek bulguların varlığı şartı arandı (78). Hastaların tedavi yanıt ve takip değerlendirmelerinde de konsey ortak karar ve tartışmaları dikkate alındı. Evreleme amaçlı yapılan sintigrafik yöntemlerden 2008 yılına dek sadece Ga-67 tüm vücut tarama sintigrafisi, kemik tutulumu yönünden klinik şüphe varlığında Tc-99m-MDP kemik sintigrafisi kullanıldı. 2008 yılından itibaren PET'in yaygın olarak kullanıma girmesine rağmen merkezimizde hizmet vermemesi nedeniyle mümkün olduğunca dış merkezlerden tetkik istemi yapılmakla birlikte, hasta ve ailesinin sosyoekonomik şartlarının uygun olmadığı durumlarda evrelemede Ga-67 sintigrafisinden yararlanıldı. Sintigrafik görüntüleme tetkikleri her hasta bazında Pediatrik Tümör Konseyinde Nükleer Tıp Uzmanı (Doç.Dr. Hakan Demir) tarafından ayrıntılı değerlendirildi ve dış merkez raporlu tetkikler yeniden yorumlanarak kaydedildi. Klinik, radyolojik ve sintigrafik yöntemlerle aşağıda ayrıntısı verilen Ann-Arbor evrelemesine göre (Tablo 10) evre IIB ve üzerinde hastalığı olan çocuklara kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı (95). Tedaviye bağlı geç yan etkilerin takibinde faydalanmak üzere, tanı anında istenen tiroid fonksiyon testleri, solunum fonksiyon testleri ve ekokardiyografi tetkiklerinin sonuçları dosya kayıtlarından değerlendirildi.

Tablo 10: Ann-Arbor Evrelemesi

Evre	Özellikleri
Evre I	Tek lenf nodunun veya lenfoid yapının (örneğin dalak, timus, Waldeyer halkası) veya tek ekstralenfatik bölge tutulumu (I _E)
Evre II	Diafragmanın aynı tarafında iki / daha fazla lenf nodu tutulumu veya diafragmanın aynı tarafında bir lenf nodu ve bitişik lokalize ektranodal tutulum (II _E)
Evre III	Diafragmanın iki tarafında lenf nodu bölge tutulumları (III), beraberinde dalak tutulumu (III _S) veya lokalize bitişik bir ektranodal tutulum (III _E) veya ektranodal ve dalak tutulumunun birlikte olması (III _{SE})
Evre IV	Bir veya birden fazla ektranodal organ veya dokunun diffüz veya dissemine tutulumu. Bu duruma lenf nodu tutulumu eşlik edebilir veya etmez.

Not: Klinik özelliklere göre her evrede alt grup oluşturulmuştur. Bunlardan A: asemptomatik hastalığı, B: en az 3 ardışık gün $>38\text{ C}^0$ ateş varlığı, 6 ay içinde nedeni açıklanamayan vücut ağırlığının $\geq \%10$ azalmayı ve belirgin gece terlemesini, E: bitişik nodal hastalıktan minimal ekstra lenfatik yayılımı, S: dalak tutulumunu göstermektedir.

3.2.2. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Onkolojik Tedavi Ayrıntıları

Tüm hastalar KT ve RT ile kombine tedavi edildiler.

3.2.2.1. Kemoterapi protokolü

Hastalarımızın tümü kemoterapi ve radyoterapi ile kombine tedavi edildiler. Kliniğimizin kuruluşundan bu yana geçen 10 yıllık çalışma sürecimizde, HL'li hastalarımızda - başarılı tedavi sonuçları kanıtlanmış olan MOPP, COPP, OPPA gibi protokollerin içeriğindeki bazı ilaçlara farklı zaman dilimlerinde farklı nedenlerle ulaşma gücü nedeniyle - primer kemoterapide evre veya risk grubuna göre

değişen kür sayılarında ABVD kemoterapi protokolü uygulandı (Tablo 11). Bu zorunlu seçim, çalışmanın retrospektif özelliği açısından değerlendirildiğinde; hastaların homojen bir tedavi almış olmalarını ve tek bir protokolün etkinliğini değerlendirebilmeyi sağlamıştır. ABVD protokolündeki ilaçların mevcut dozlarda sırası ile emetojenik gradeleri 2,1,1 ve 3 olduğundan ve bu rejimde aynı anda grade 3 ve 2 ajan bir arada kullanıldığından kürde toplam emetojenik grade 4 olarak saptandı (149). Her kemoterapi gününde, kemoterapiden 30 dakika önce tüm hastalara 5 mg/m² dozunda ondansetron veya 40 µg/kg dozunda granisetron IV yapıldı. Hastaların evre ve risk gruplarına göre kombine tedavi planları şekil 3’de verilmektedir.

Tablo 11: ABVD kemoterapi protokolü

İlaç	Gün	Doz	Uygulama şekli
Adriamisin	1,15	25 mg/m ²	IV infüzyon (1sa)
Bleomisin	1,15	10 U/ m ²	IV puşe
Vinblastin*	1,15	6 mg/m ²	IV puşe
Dakarbazin	1,15	375 mg/m ²	IV infüzyon (1sa)

*Vinblastinin Türkiye’de olmadığı dönemlerde vinblastin yerine vinkristin 1,5 mg/m²/doz kullanıldı.

3.2.2.2. Radyoterapi planı

Hastalara radyoterapi uygulaması Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde* 6 MV veya 18 MV linear akseleratör tedavi cihazları kullanılarak Doç.Dr.Görkem Aksu tarafından yapıldı. Ann-Arbor evrelemesine göre değerlendirilen hastalara, tutulu alan RT (TART) planlaması yapıldı. Haftada 5 gün ve fraksiyon dozu 150-180 cGy arasında olacak şekilde RT uygulandı. Toplam tedavi dozu 20-25 Gy arasında değişmekte idi. Nüks veya “bulky” hastalık varlığında ortalama 5,4 Gy boost RT dozu uygulandı.

Tedavi uygulanan bölgenin özelliklerine göre termoplastik maske, akciğer koruması, vakum yatak gibi immobilizasyon teknikleri kullanılarak simülasyon ve RT uygulandı. Sedasyon gerektiren hastalara ilaç tedavisi veya anestezi altında planlama yapılarak RT verildi.

Tedavi süresince hastaların RT'ye bağlı toksisiteleri yönünden değerlendirmeleri yapıldı.

Risk grup	Evre	ABVD Kür Sayısı	Tedavi Planı
Risk 1;	IA/B,IIA	2	TA RT* 20 Gy
Risk 2;	IIB,IIIA	4	TA RT 25 Gy
Risk 3;	IIIB, IVA/B	6	TA RT 25 Gy

*: tutulu alan radyoterapisi

Şekil 3: Hastaların evre ve risk gruplarına göre kombine tedavi planları.

3.3. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Tedavi süresince hastaların tedavi yanıtları; fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, radyolojik ve sintigrafik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildi. Radyolojik görüntüleme tetkikleri; tedavi yanıtı değerlendirme ve izlem sürecinde hastanın ek bir yakınması olmaması durumunda tanı anında saptanan hastalık bölgelerine uygun ve tanı anında kullanılan radyolojik tetkike eşdeğer tetkik seçilerek yapıldı. Tanı anında tutulu olmayan bölgeler için tedavi ve izlem sürecinde ek tetkik veya örneklem planlanmadı. Tanıda PET ile evreleme yapılan hastaların yanıt değerlendirmesi de, merkezimizde PET ünitesinin hizmet vermemesi nedeniyle

radlyolojik yöntemlerle yapıldı. Tanı anı dışında PET tetkiki; tedavi sonrasında rezidüel tümör dokusu veya relaps kuşkusu varlığında istendi.

Tedavi yanıt değerlendirmeleri;

-Tüm hastalar için ikinci kr kemoterapi bitiminden 10-15 gün sonra,

-Risk grup 2 ve 3'deki hastalar için her iki krn bitiminden 10-15 gün sonra,

-Radyoterapi bitiminden hemen ve 2 ay sonra yapıldı.

Fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerleri her kemoterapi kr öncesi ve kemoterapi aralarında kontrol edildi.

Çalışma periyodunun 10 yıla yakın süreci kapsadığı ve çalışmanın retrospektif niteliği göz önüne alındığında, hastaların yanıt değerlendirmesini yaparken, her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesine ve özellikle de radyolojik görüntüleme modalitesinin tanı ve izlemde farklı olmamasına zen gösterildi. Pozitron emisyon tomografisinin yapılabildiği hastalarda da sağlık sigortası geri ödeme koşullarının da içinde olduğu pek çok dış faktör gözetildiğinden, çalışma grubunun tümünde bir standart değerlendirme modalitesi sağlanamamıştır. Bununla birlikte yapılan her ek tetkikte ulaşılabilen anlamlı sonuç bireysel bazda hasta için bir veri olarak kayıt edilmiştir. Tedavi cevap değerlendirmesinde klinik ve radyolojik olarak hastalığın tamamen düzelmesi tam cevap (CR); "bulky" kitle, lenf nodu ve ektranodal hastalık boyutlarında %50 veya daha fazla küçülme parsiyel cevap (PR); %50'den daha az küçülme stabil hastalık (SD); tedavi altında yeni lenfadenopati oluşumu ya da boyutunun artması ve/veya ekstralenfatik organda yeni lezyon saptanması progresif hastalık (PD); PET-BT ekilemeyip, radyolojik bulguların normale dönmediği fakat klinik olarak rezidüel /rekürren hastalığın kanıtlanamadığı vakalar "uncertain complete remission" (UCR) olarak değerlendirildi (150). Bu grupta takipte PET-BT çekilebilen hastalarda hastalık bölgesinde/kitlede metabolik aktivitenin kaybolduğu veya olmadığının kanıtlandığı hastalar için de metabolik CR tanımı kullanıldı. Progresif hastalık dışındaki tedavi yanıt tanımlamalarının herhangi birinde (tüm tedavi sonu yanıtı hariç) KT protokolü değişikliği yapılmaksızın mevcut protokole devam edildi. Kemoterapi krlerini tamamladığı halde CR elde

edilemeyen hastalarda- klinik takip ve/veya varsa PET-BT ile metabolik yanıt değerlendirilmesi yapılarak- nihai tedavi yanıtı değerlendirilmesi radyoterapi bitiminden 2 ay sonra yapıldı. Tedavi yanıt değerlendirmesinde PD tanımına uyan veya tedavi kesiminden sonra nüks gözlenen hastalarda 2. seri kemoterapi şemaları (ilk 1 yılda saptanan nükslerde kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi amaçlanarak) ve uygun RT uygulamaları (RT alanı veya dışındaki hastalık varlığına göre) planlandı.

Relaps hastalık, tedaviye tam cevap alınan hastada tedavi kesiminden en az 1 ay sonra hastalık belirti ve bulgularının saptanması olarak değerlendirildi.

3.4. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Periyodunda Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler Yönünden Değerlendirilmesi

Onkolojik tedaviye bağlı yan etkiler iki süreçte incelendi;

Erken yan etkiler; onkolojik tedavinin uygulaması sırasında veya uygulamasından sonraki ilk bir ay içinde gelişen yan etkiler.

Geç yan etkiler; onkolojik tedavi bitiminden sonraki bir aydan daha uzun süre sonra gelişen yan etkiler.

Yan etkiler yönünden yapılan tüm incelemeler ABVD kemoterapisi öncesi (bazal inceleme), her iki kemoterapi kürü sonrasında, radyoterapi bitiminden 1 ay sonra ve tedavi bitiminden sonraki 3. ayda ve takipte her hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerine göre belirlenmekle birlikte herhangi bir yakınması ve fizik inceleme bulgusu olmayan hastalarda yılda bir kez yapıldı. Yan etki tanımında hastanın bazal incelemesi karşılaştırmada kullanıldı.

3.4.1. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Periyodunda Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Erken Yan Etkiler Yönünden Değerlendirilmesi

Kemoterapi protokolünde uygulanan ajanlara bağlı olası akut yan etkilerden bulantı, kusma, alopesi, uygulama yapılan damar trasesinde lokal ağrı ve yanma, ekstremitelere bağlı lokal doku hasarı, vinkristin uygulanan hastalarda nörotoksisite, adriamisin uygulamasına bağlı kardiyak yan etkiler

[elektrokardiyografi (EKG) ve iki boyutlu M mod ve doppler ekokardiyografi (EKO) kullanılarak yapıldı, metodolojiye ait ayrıntılı bilgi “3.4.2. Hodgkin Lenfomalı hastaların tedaviye bağlı geç yan etkiler yönünden değerlendirilmesi” bölümünde verilmiştir], bleomisin uygulamasına bağlı akut pulmoner sorunlar, dakarbazin ile ilişkisi iyi bilinen cilt hiperpigmentasyonu ve kombinasyon kemoterapilerinin neden olduğu miyelosupresyon ve tedavi sürecinde bu nedenle ortaya çıkan nötropenik ateş atakları, radyoterapiye bağlı akut olası yan etkilerden, radyoterapi alanına bağlı olarak ortaya çıkması beklenen; eritem ve pigmentasyon artışı gibi cilt değişiklikleri, radyoterapi alanında saçlarda lokal dökülme, disfaji, ağız kuruluğu, Lhermitte sendromu ve diğer yan etkiler yönünden hasta dosya kayıtları incelendi. Kusma (2 epizod arasında en az 1 dk olmak koşuluyla), mide içeriğinin çıkarılması, bulantı ise mide içeriğinin çıkarılmadan non-produktif hareketi olarak tanımlandı. Beş dakikadan uzun süren her bulantı atağı bir kusma epizodu olarak kabul edildi (149).

Febril nötropeni tanımı için; hastanın absolü nötrofil sayısının $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ya da potansiyel nötropeni döneminde olması ile birlikte aksiller vücut ısısının bir kez $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ya da 12 saatlik periyotta 2 veya daha fazla ya da 24 saatlik periyotta 3 veya daha fazla ölçümde $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde olması olarak tanımlandı (151). Kemoterapi süresince hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerleri kontrol edilerek transfüzyon veya granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) gerekliliği yönünden değerlendirildi.

3.4.2. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedaviye Bağlı Geç Yan Etkiler Yönünden Değerlendirilmesi

Kardiyak yan etki değerlendirmesinde iki boyutlu M mod ve doppler EKO kullanıldı (EKO incelemesi Çocuk Kardiyoloji B. D., Doç. Dr. Abdülkadir Babaoğlu tarafından yapılmıştır). Hastaların parsiyel sol dekubit pozisyonunda, sol ventrikül diyastolik ve sistolik çapları, duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), kapakların yapısı değerlendirildi. Ekokardiografik bulgular Amerikan Ekokardiografi Derneğinin standart önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Hastalardaki EF'nin $< \%45$ veya bazalin $\%15$ 'i oranında düşmesi veya tedavi öncesi değere göre mutlak 10 değerlik düşme, KF'de $\%29$ 'un altına düşme veya bazal değerinin $\%10$ 'u oranında düşmesi kardiyak disfonksiyon olarak tanımlandı.

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde her hastanın 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde serum TSH ve serbest tiroksin düzeyleri kullanıldı. Normal değerlerinden sapma kaydedilen hastalarda (TSH: 0,34-5,6 mIU/L, serbest T₄: 0,6-1,2 ng/dl) tiroid bezi görüntülemesi (USG ve/veya sintigrafi) ve diğer tiroid fonksiyon testleri yapıldı. Tiroid fonksiyonlarında bozukluk saptanan hastaların tedavi ve takibi ocuk Endokrinoloji B.D. ile birlikte yapıldı.

Pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesinde hastaların tekrarlayan pnömoni, öksürük veya solunum sıkıntısı gibi sorunlar yönünden öyküleri sorgulandı. Pulmoner fonksiyon değerlendirilmesi yönünden; dinlenme ve 5 dakika egzersiz sonrası oksijen saturasyonları, solunum fonksiyon testinde vital kapasiteleri (VC), total akciğer kapasiteleri (TLC), zorlu vital kapasite (FVC), 1 saniyede zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁) değerlerine bakıldı.

3.5. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Sonrası Onkolojik İzlemleri

Tedavi bitiminden sonra klinik, laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmeleri ek sorunu olmayan hastalarda ilk yıl 3 ay aralarla, 2. yıl 4 ay aralarla, 3- 5.yılda 6 ay aralarla, sonraki yıllarda ise yılda bir kez yapıldı. Bu izlemlerde hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerleri, tiroid fonksiyon testleri, kardiyak ve pulmoner fonksiyonları yukarıda yazıldığı şekilde değerlendirildi. Ayrıca hastalar sekonder malignite gelişimi yönünden şüpheli fizik inceleme ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiler. On sekiz yaşını dolduran ve mediastinal RT uygulanmış kız çocuklarının meme muayeneleri ayrıntılı yapıldı.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 programında yapıldı (Halk Sağlığı A.D. Doç. Dr. Çiğdem ağlayan). Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğilim lt olarak ortalama, değerlerin dağılım aralığı için ortalamaları yanında standart sapma (\pm SD) değerleri belirlendi. Değişkenlerdeki aşırı u değerlerin varlığında merkezi eğilim lt olarak ortanca kullanıldı. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar Ki-kare (X^2) ve Fisher'in kesin X^2 testi ile araştırıldı. Olaysız yaşam (EFS) tanımında, tedavi başlangıcından nüks, progresyon, ölüm veya son değerlendirmeye kadar geçen süre; genel yaşam (OS) tanımında ise tedavi

başlangıcından ölüm veya son değerlendirilmeye kadar geçen süre kullanıldı. Beş yıllık EFS ve OS oranlarının değerlendirmesinde Kaplan-Meier analizi, sağ kalımda etkili prognostik faktörler için log-rank testi, çok değişkenli sağkalım analizi için Cox regresyon testi uygulandı (152,153). Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen “p” değeri; “p<0,05” olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı’nda Mart 2003-Mayıs 2012 tarihleri arasında arşiv dosya kayıtları incelenerek 45 hastanın Hodgkin lenfoma tanısıyla tedavi edildiği saptandı. Bu hastalardan ikisi başka onkoloji merkezlerinde tanı alıp, tedavi altında progresif hastalık saptanması üzerine merkezimize yönlendirilmesi, biri Hodgkin/non-Hodgkin lenfoma ayrımının histopatolojik olarak net yapılamamasına rağmen klinik ve laboratuvar özellikleriyle Hodgkin lenfomaya uygun takip ve tedavi edilmesi ve bir diğeri ise 18 yaşın üzerinde olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle çalışma grubu, çalışmaya dahil edilme kriterlerinin tümünü taşıyan 41 hastadan oluştu.

4.1. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri

Hastalarımızın 32’si (%78) erkek, 9’u (%22) kızdı. Hastalarımızın 6’sı (%14,6) 0-5 yaş grubunda, 11’i (%26,8) 6-10 yaş, 22’si (%53,6) 11-15 yaş ve 2’si (%4,8) 15 yaşın üzerinde idi. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 12. Hodgkin lenfomalı hastaların demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	41
Yaş ortalaması (yıl) (\pm SD)	10,68 \pm 4,06
Yaş sınırları (yıl)	3-18

Yaş grupları	
≤10 yaş	17
>10 yaş	24
E/K	3,5
Tanı süresi* ortalaması (ay) (±SD)	4,86±3,88
Ortanca (ay)	4
Sınırları (ay)	0,5-18
Yaşanılan bölge	
Şehir merkezi (%)	19 (46,3)
Kırsal bölge (%)	22 (53,7)

*İlk yakınmanın başlangıcından tanı alana dek geçen süre.

Tablo 13: Hodgkin lenfomalı hastaların klinik, histopatolojik özellikleri ve evrelere göre dağılımı

Klinik Özellik	Hasta sayısı (%)	≤10 (%)	>10 (%)	p
Primer hastalık bölgesi				
Servikal	27 (65,9)	13 (31,7)	14 (34,2)	0,195
Supraklaviküler	3 (7,3)	1 (2,4)	2 (4,8)	
Aksilla	3 (7,3)	0	3 (7,3)	
Mediasten	7 (17,1)	0	5 (12,3)	
Paraaortik	0	2 (4,8)	0	
İnguinal	1 (2,4)	0	0	

		1 (2,4)	0	
Ekstranodal tutulum				
Yok	35 (85,4)	14	21	0,319
Var*	6 (14,6)	(34,1)	(51,2)	
		3 (7,3)	3	
			(14,3)	
“Bulky” kitle				
Yok	31 (75,6)	15	16	0,067
Mediasten	5 (12,2)	(36,6)	(39,0)	
Periferal	4 (9,8)	0	5	
	1 (2,4)	2 (4,8)	(12,2)	
Mediasten+periferal		0	2 (4,8)	
			1 (2,4)	
Histopatolojik tip				
NLPHL	4 (9,8)	3 (7,4)	1 (2,4)	0,002
MS	21 (51,2)	12	9	
NS	15 (36,5)	(29,2)	(21,9)	
LZ	1 (2,4)	1 (2,4)	14	
LF	0	1 (2,4)	(34,1)	
		0	0	
		0	0	
Evre				
I	4 (9,6)	2 (4,8)	2 (4,8)	0,904
II	22 (53,6)	8	14	
		(19,5)	(34,1)	

<i>IIA</i>	13	1	12	
<i>IIB</i>	9	7	2	
III	9 (22,0)	4 (9,8)	5 (12,2)	
<i>IIIA</i>	1	1	0	
<i>III_{sA}</i>	1	1	0	
<i>IIIB</i>	4	1	3	
<i>III_{sB}</i>	3	1	2	
IV	6 (14,6)	4 (9,8)	2 (4,8)	
<i>IVA</i>	0	0	0	
<i>IV_{EB}</i>	3	1	2	
<i>IV_{ESB}</i>	3	3	0	

*Ekstranodal tutulum bölgeleri 3 hastada karaciğer, bir hastada toraks duvarı 6. kosta etrafında yumuşak doku ve akciğer parankimi (yaygın periferik nodüller şeklinde), birer hastada da kemik iliği ve meme dokusu

NLPHL, Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma; MS, Mikst sellüler; NS, Nodüler sklerozan; LZ, Lenfosit zengin; LF, Lenfosit fakir

Çalışma grubumuzda tutulu lenfatik bölgelerin genel dağılımına bakıldığında servikal lenf nodu bölgesinin 33 (%80,5) hastada, supraklaviküler lenf nodu bölgesinin 25 (%61,0), mediastinal lenf nodu bölgesinin 20 (%48,8), aksiller lenf nodu bölgesinin 13 (%31,7), dalağın 7 (%17,1), paraaortik lenf nodu bölgesinin 6 (%14,6) ve inguinal lenf nodu bölgesinin de 1 (%2,4) hastada tutulu olduğu saptandı. Hastalarda ortanca 3 (1-10) lenf nodu bölgesi tutuluydu. Tutulu lenf nodu bölgelerinin genel dağılımında mediastinal bölge dışında yaş grupları arasında fark yoktu (p=0,392). Mediastinal bölge tutulumu 10 yaşından büyük hastalarda (15/24), 10 yaş ve altındaki hastalara (5/17) göre anlamlı olarak yüksekti (p= 0,037). Tablo 13'de hastaların tanıdaki klinik (lenf nodu ve primer hastalık bölgeleri, "bulky"

hastalık varlığı ve tutulu nod sayısı), histopatolojik özellikleri ve evrelere göre dağılımları gösterilmiştir.

“Bulky” kitlelerin çoğu mediastende iken, periferde görülen “bulky” kitlelerin tümü servikal bölgede idi. “Bulky” kitle varlığı ve lokalizasyonu yaş gruplarına göre istatistiksel farklılık göstermemekle birlikte, mediastinal “bulky” hastalığı olan çocukların tümü 10 yaşın üzerindedir (p=0,033).

Yirmi iki hastada (%53,7) tanıda B semptomu varlığı saptandı. Bu hastaların 7'sinde sadece ateş görülürken, 4'ünde ateş ve kilo kaybı, 6'sında terleme ve kilo kaybı, 4'ünde ise her üç bulgunun olduğu belirlendi. Ayrıca başvuru sırasında 3 hastada kaşıntı ve buna bağlı ciltte ekzoriyasyonların olduğu belirlendi.

Histopatolojik alt tipe göre hastaların değerlendirmesinde MS tipin 21 hasta ile (%51,2) en sık ve nodüler sklerozan tipin de 15 (%36,6) hasta ile ikinci sıklıkta olduğunu gördük. Lenfositten zengin tip 1 (%2,4) hastada, NPLHL tipi 4 (%9,8) hastada görülürken lenfositten fakir tip hasta grubumuzda görülmedi. Hastalar yaş gruplarına göre, 10 yaş ve altındaki hastalar ile 10 yaşından büyük hastalar şeklinde gruplandırıldığında, 10 yaş ve altındaki hasta grubunda MS tipin (12/17), 10 yaşından büyük hasta grubunda ise NS tipin (14/24) anlamlı olarak yüksek görüldüğü saptandı (p=0,002).

Evreleme amaçlı hastalara batın USG'si, nazofarinks, boyun, toraks ve batın bilgisayarlı tomografisi ve/veya boyun, batın MRG, Ga-67 tüm vücut tarama sintigrafisi ve Evre IIB ve üzerindeki hastalara da kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapıldı. Çalışma grubundaki hastaların 13'üne tanıda PET-BT çekilebildiği, bu nedenle bu hastalardan Ga-67 sintigrafisinin istenmediği belirlendi. Tanı anında PET-BT çekilemediği halde takipte yanıt değerlendirmesi amacıyla 3 hastaya daha PET-BT çekilmiştir. Tanı anında PET-BT çekilen hastalarda PET-BT'deki metabolik aktivite bölgeleri ile radyolojik görüntüleme modaliteleri ile yapılan evrelemede tutulum bölgeleri bire bir örtüşmektedir. Tedavi sonuçları bölümünde takipte istenmiş PET-BT sonuçları verilmiştir.

Hastalarımızın 26'sı (% 63,4) evre I ve II (erken evre), 15'i (% 36,6) ise geç evrede (evre III, IV) başvurmuştu. Histopatolojik alt tiplerin hastalık evresi ile ilişkisi

değerlendirildiğinde evre 1 ve 2’de hastaların %54 MS, %35 NS ve %11 NLPHL histopatolojik alt tip tanısı aldığı, evre 3 ve 4’de ise bu oranların sırasıyla %48, %40, %6 olduğu ve ayrıca %6 oranında da lenfositten zengin histopatolojik alt tipin görüldüğü belirlendi. Histopatolojik alt tiplerle hastalığın evresi ve evre grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,128$; $0,545$). B semptomu varlığı ile histopatolojik alt tip arasında da anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,486$). Erken evre (evre I ve II) hastalarda B semptomu sıklığı 9/26 (% 34,6), ileri evre (evre III ve IV) hastalarda ise 13/15 (% 86,6) saptandı ($p=0,001$). B semptomu olan 22 hastanın; 9’u evre II, 7’si evre III, 6’sı evre IV idi.

Sırasıyla kentsel ve kırsal yaşam bölgelerine göre hastaların özelliklerinin karşılaştırılmasında; ektranodal hastalık varlığı (4/20; 2/21), “bulky” hastalık varlığı (5/20; 5/21), geç evrede başvuran hasta oranı (10/20; 5/21), MS tipin görülme sıklığı (9/20; 12/21) arasında istatistiksel fark görülmezken (sırasıyla $p=0,307$; $0,607$; $0,078$; $0,617$), B semptomu varlığının kırsal bölgede yaşayan hastalarda (14/20), şehirde yaşayanlara göre (8/21) daha sık olduğu belirlendi ($p=0,041$).

Hastalarımızın lökosit, Hb, ESH ve serum LDH değerlerinde evreye göre istatistiksel fark yoktu (Tablo 14). Hastaların tanı anında Hb, lökosit, ESH ve LDH değerlerinin ortalamaları ve sınırları sırasıyla; $11,21 \pm 3,15$ (7,5-13,4) g/dl; 7.200 ± 5.500 (1.700-18.000); $36,00 \pm 26,19$ (3-107) mm/s; $330,35 \pm 161,44$ (186-824) IU/L idi. Evre ile ESH arasında da istatistiksel fark olmamasına rağmen, B semptomu olan hastalardaki ESH’nın yüksekliği (19/22) istatistiksel olarak B semptomu olmayanlara göre (9/19) belirgindi ($p=0,005$). Hastaların %10’undan fazlasında serum albümin değerleri tanı anında bulunmadığından değerlendirmeye alınamadı. Tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda idi.

Tablo 14: Hodgkin lenfomalı hastaların lökosit, hemoglobin, sedimentasyon hızı, serum laktat dehidrojenaz (LDH) değerlerinin özellikleri

	Evre I-II	Evre III-IV	p
Lökosit sayısı, $\times 10^3$			0,495
<10.000	15	7	
≥ 10.000	11	8	
Hemoglobin, g/dl			0,081
<10	4	6	
≥ 10	22	9	
Sedimentasyon, mm/s			0,113
<20	10	2	
≥ 20	15	13	
LDH, IU/L			0,603
<500	23	14	
≥ 500	3	1	

4.2. Hodgkin Lenfomalı Hastalara Uygulanan Onkolojik Tedaviler

Tüm hastalara, tanı ve evreleme çalışmaları tamamlandıktan sonra, ‘‘Hastalar ve Yöntem’’ bölümünde belirtildiği şekilde risk gruplarına göre ABVD kemoterapisi ve sonrasında TART uygulandı. Vinblastinin bulunamadığı dönemde 11 hastaya vinblastin yerine vinkristin 1,5 mg/m²/doz verilerek protokol modifiye edilmiştir. Ayrıca Evre IVB olan bir hastada 5. ABVD protokolünün 2. bacağı vinkristin uygulamasından hemen sonra vinkristine bağlı olduğu düşünülen tek taraflı abduzens sinir paralizisi gelişmiş ve bu hastanın 6. küründe vinkristin verilememiştir. Çalışma

grubundaki hastaların hiçbirinin tedavisinde başka herhangi bir nedenle ilaç veya doz modifikasyonu yapılmamıştır.

Risk grup 1 içerisinde Evre IA/B, IIA olan toplam 17 (%41,5) hastaya 2 kür; risk grup 2 içerisinde Evre IIB, IIIA olan toplam 11 (%26,8) hastaya 4 kür ve risk grup 3 içerisinde Evre IIIB, IVA/B olan toplam 13 (%31,7) hastaya 6 kür kemoterapi uygulandı. Hastalar ortanca 4 kür (2-6 kür) kemoterapi aldı. ABVD kemoterapisi içinde hastaların almış oldukları kümülatif ortalama adriamisin dozu; $197,24 \pm 82,87$ mg/m² (100-300 mg/m²) saptandı. Tedavi risk grupları içinde;

Risk grup 1, Evre IA/B, IIA hasta grubunda 100 mg/m²,

Risk grup 2; Evre IIB, IIIA hasta grubunda 200 mg/m²,

Risk grup 3; Evre IIIB, IVA/B hasta grubunda 300 mg/m² kümülatif adriamisin dozlarına ulaşılar.

Hastaların almış oldukları kümülatif bleomisin dozu $76,09 \pm 34,41$ mg/m² (20-120 mg/m²) idi. Risk gruplarına göre;

Risk grup 1, Evre IA/B, IIA hasta grubunda 40 mg/m²,

Risk grup 2; Evre IIB, IIIA hasta grubunda 80 mg/m²,

Risk grup 3; Evre IIIB, IVA/B hasta grubunda 120 mg/m² kümülatif bleomisin dozlarına ulaşılar.

Radyoterapi, ‘‘Hastalar ve Yöntem’’ bölümünde belirtildiği üzere Ann-Arbor evrelemesine göre değerlendirilmiş olan hastalara TART uygulaması şeklinde yapıldı. Ortanca 25,2 Gy (20-30 Gy) radyoterapi uygulandı.

4.3. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Sonuçları

Tedavi risk grup 1’deki 17 hastanın tümünde (%100), risk grup 2’deki 9 hastada (%82) ve risk grup 3’deki 10 hastada (%77) 2 kür kemoterapi sonrası CR sağlandı. Çalışma grubunun tümünde 2 kür kemoterapi protokolü sonrası sağlanan CR oranı %88 bulundu. İki kür kemoterapi sonrası, CR elde edilememiş hastalardan risk grup 2’deki 2 hastanın yanıtı; 1 hastada PR, diğer hastada ise PD olarak yapıldı. 2 kür KT

yanıtı PR olarak tanımlanan NS histopatolojik alt tipte ve tanıda EIIB olan hastanın radyolojik olarak UCR olduğu ve 4. kúr KT sonrasında PET-BT tetkikinde tutulum saptanmadığından metabolik olarak CR olduğu ve radyolojik olarak da UCR'nin devam ettiği belirlendi. Böylece tedavi risk grup 2'de 4 kúr kemoterapi bitiminde elde edilen CR oranı %90'a ulaştı. Bu gruptaki EIIB olan bir diğer hastada 2 kúr KT yanıtı PD (klinik ve radyolojik belirgin progresyon ve yeni lenf nodu tutulumu) olarak değerlendirildi ve bu tanım, PET-BT'deki tutulum ile de doğrulandı. Bu hastada histopatolojik tanı ile ilgili kuşku nedeniyle, tekrarlanan lenf nodu eksizyonel biyopsisi ile birincil tanısı tekrar doğrulanarak hastalığın ABVD tedavisine refrakter olduğu düşünöldü ve ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid) kemoterapi protokolüne geçildi. İki kúr ICE protokolü sonrası CR elde edilen hastada kemoterapi 6 küre tamamlandı. İki kúr ABVD kemoterapisi sonrası, CR elde edilememiş hastalardan risk grup 3'deki 3 hastadan ikisinde PR radyolojik olarak tanımlandı. Bu hastalara PET-BT çekilemedi. 4. Kúr ABVD sonrasında bu hastalardan birinde, 6. Kúr ABVD sonrasında da diğerinde CR elde edildi. Böylece risk grup 3'de 4 kúr sonrası CR oranı %85, 6 kúr sonrası ise %92'ye ulaştı. İki kúr KT sonunda CR elde edilememiş tedavi risk grup 3'deki 3. hastanın değerlendirmesinde ise PD tanımlandı. Tanıda evre IVB olan bu hastadaki yeni lenf nodu tutulumlarının ve tanı anındaki hastalık bölgelerinin yüksek metabolik aktivitesinin PET-BT ile de gösterilmesinin ardından histopatolojik tanının birincil tanı ile aynı olduğu doğrlandıktan sonra ICE kemoterapi protokolüne geçildi. İki kúr ICE protokolü sonrası CR elde edilen hastada kemoterapi 6 küre tamamlandı. Böylece kemoterapi bitiminde tedavi risk grup 1'de kemoterapiye CR oranı %100, risk grup 2'de %90 ve risk grup 3'de %92 saptandı.

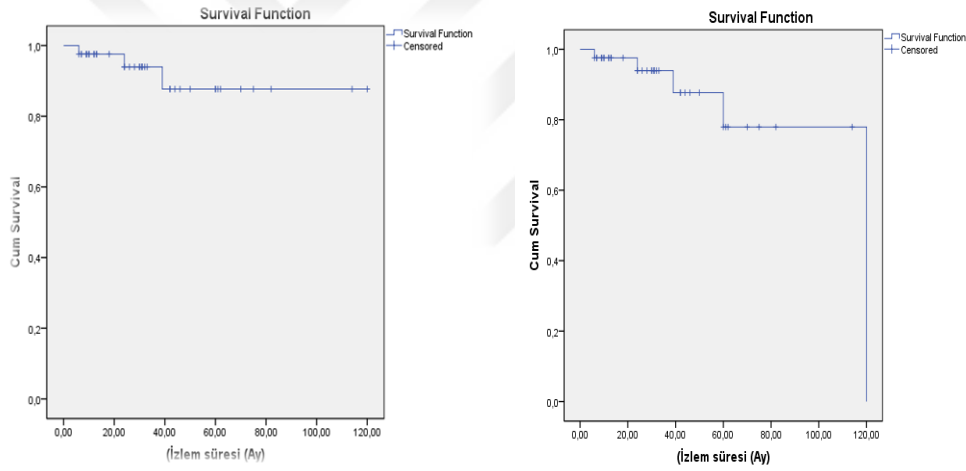
Çalışma grubunun tamamında kemoterapi bitiminde tedavi yanıtı hastaların %95'inde CR, %5 PD idi. Kemoterapi sonrası elde edilen yanıtlarda radyoterapi sonrası değişiklik saptanmadı.

Tanıda ESH yüksek olan 28 hastanın 20'sinde (%71) 2. kemoterapi kúrünün sonunda, 3'ünde (%11), 4. kúr sonrasında ve 5 hastada ise (%18) 6. kúr sonunda normal değerlere düştüğü gözlandı.

Çalışma grubundaki hastaların tümü tanıdan itibaren ortalama 30 (6-120) ay, ortalama $35,41 \pm 27,89$ ay izlendi.

Hodgkin lenfoma tanılı 41 hastanın 2 yıllık genel yaşam (OS) oranı %94 ve 3 ve 5 yıllık genel yaşam oranları ise %88 idi. Hastalarımızın 2, 3 ve 5 yıllık olaysız yaşam (EFS) oranları ise sırasıyla %93, %88, %78 idi (Şekil 4a,4b).

Hastaların cinsiyetlerine göre OS ve EFS oranlarına bakıldığında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,351$; $0,898$). Yaşlarına göre hastalar 10 yaş ve altı ile 10 yaş üzeri şeklinde gruplandırıldığında yaş grupları arasında 3 yıllık OS ve EFS oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,585$; $0,929$). Hastaların evrelere göre dağılımında OS ve EFS oranlarında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,963$; $0,979$).

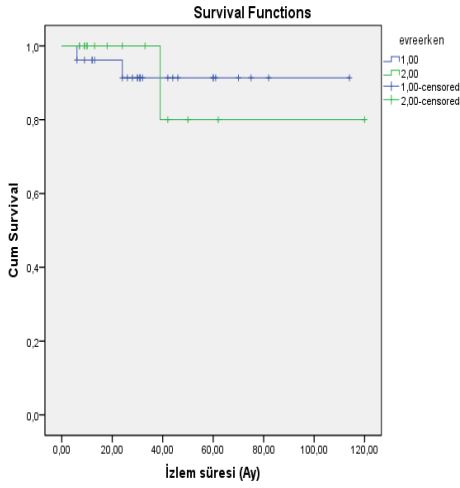


Şekil 4a: Hodgkin lenfomalı hastalarda **Şekil 4b: Hodgkin lenfomalı hastalarda**

OS oranı

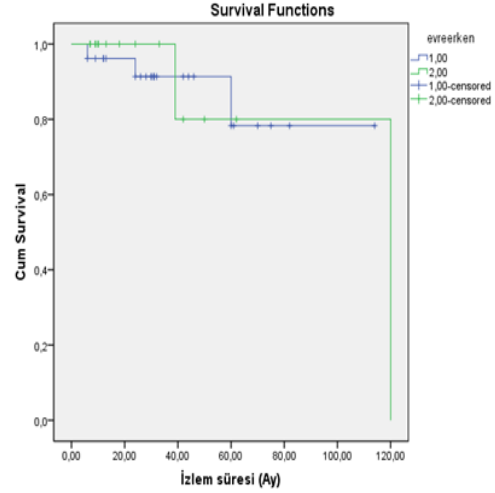
EFS oranı

Evreler erken (EI ve II) ve geç (EII ve III) olarak iki gruba ayrıldığında OS ve EFS oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,959$; $0,842$). Erken evrede 3 yıllık OS %91 iken, geç evrede 3 yıllık OS %80 bulundu. Erken evre de 2 yıllık EFS %91 iken 5 yıllık %79; ileri evrede ise 2 ve 5 yıllık EFS %80 idi (Şekil 5a,5b).



Şekil 5a: Erken-geç evrede OS oranı

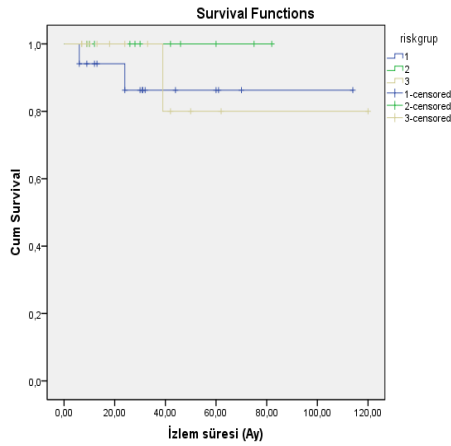
(p=0,959)



Şekil 5b: Erken-geç evrede EFS oranı

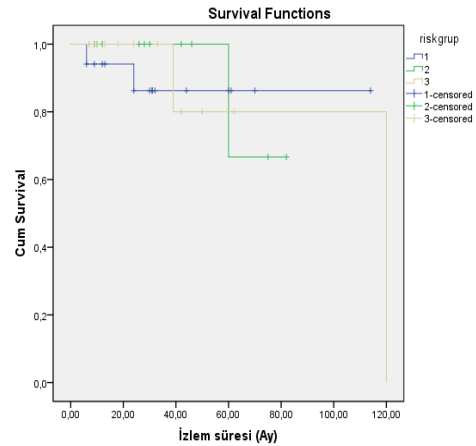
(p=0,842)

Hastaların tedavi risk gruplarına göre 3 yıllık OS oranı risk grup 2’de %100 iken risk grup 1’de %86; risk grup 3’de ise %80 bulundu. Üç yıllık EFS oranı ise risk grup 1’de %86; risk grup 2’de %66; risk grup 3’de ise %80 idi. Risk gruplarının OS ve EFS oranları arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla p=0,481; 0,762) (Şekil 6a, 6b).



Şekil 6a: Risk gruplarının OS oranı

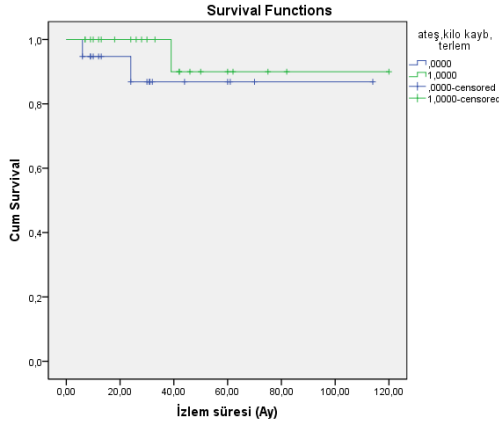
(p=0,481)



Şekil 6b: Risk gruplarının EFS oranı

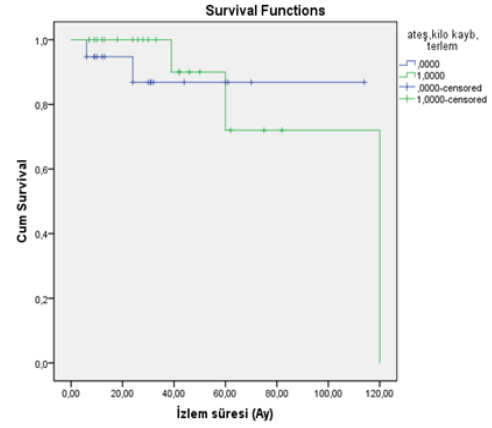
(p=0,762)

Hastalar B semptomlarının varlığına göre gruplandırıldığında, B semptomu olmayanların 3 yıllık OS ve EFS'leri %87 iken B semptomu olanlarda 3 yıllık OS ve EFS oranları %90 bulundu. B semptomlarının varlığı veya yokluğuna göre 3 yıllık OS ve EFS oranlarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p= 0,370$; $0,749$) (Şekil 7a, 7b).



Şekil 7a: B semptomu varlığında OS

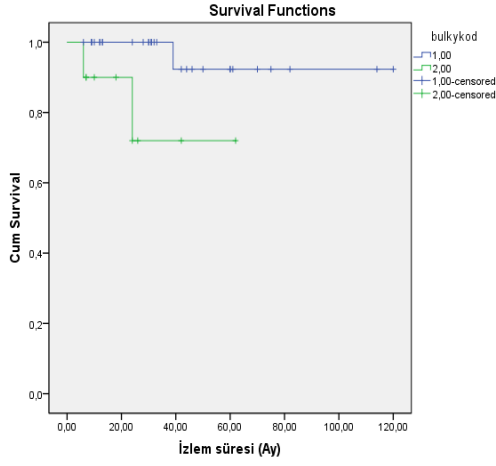
($p=0,370$)



Şekil 7b: B semptomu varlığında EFS

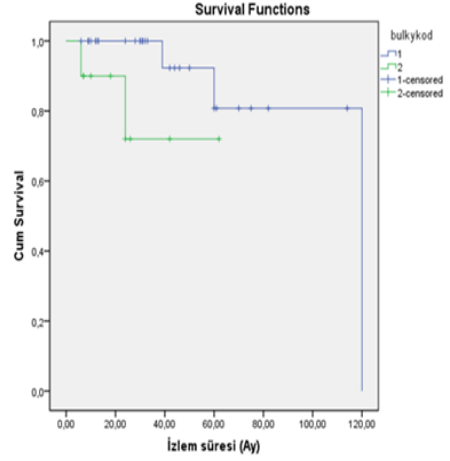
($p=0,749$)

Hastalarda "bulky" kitle varlığında 3 yıllık OS ve EFS oranı %72, "bulky" kitlesi olmayanların 3 yıllık OS ve EFS oranı %92 saptandı. "Bulky" kitle varlığının OS ve EFS'ye anlamlı etkisi bulunmazken ($p=0,074$), "bulky" kitlesi olan hastalarda olmayanlara göre OS oranlarının belirgin düşük olduğu saptandı ($p=0,032$) (Şekil 8a,8b).



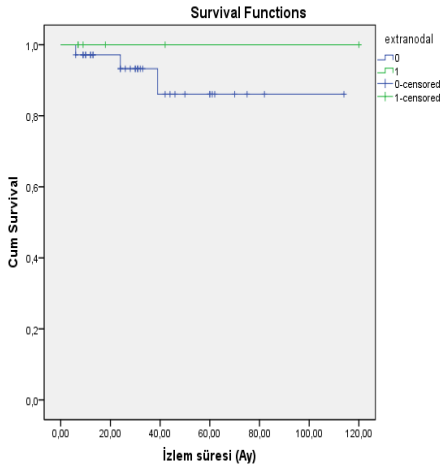
Şekil 8a: "Bulky" kitle varlığında OS

(p=0,032)



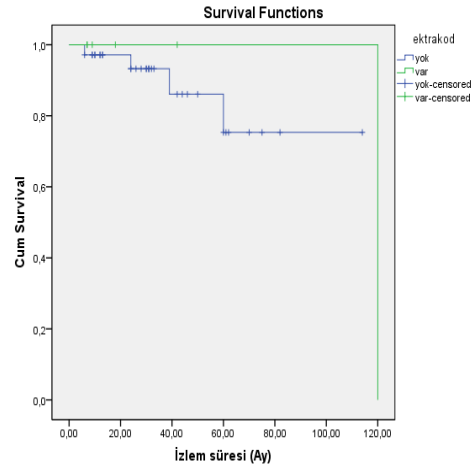
Şekil 8b: "Bulky" kitle varlığında EFS

(p=0,074)



Şekil 9a: Ekstranodal tutulumda OS

(p=0,525)



Şekil 9b: Ekstranodal tutulumda EFS

(p=0,467)

Ekstranodal tutulumu olmayanların 3 yıllık OS ve EFS oranı %86 iken ekstranodal tutulumu olanların 3 yıllık OS ve EFS oranı %100 saptandı. Ekstranodal tutulumun hastaların OS ve EFS'lerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p= 0,525; 0,467) (Şekil 9a, 9b).

Histopatolojik alt grupların kategorik olarak (Tablo 13) sayısal analize uygun olmaması nedeniyle, OS ve EFS üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Serum LDH düzeyi 500 IU/L'nin altında olanlarda 3 yıllık OS ve EFS %93; 500 IU/L ve üzerinde olanlarda ise 3 yıllık OS ve EFS %67 bulundu. Serum LDH düzeylerinin OS ve EFS oranına etkisinde istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,365$; $0,365$). Sedimentasyon hızı 20 mm/s ve üzerindeki hastalarda 3 yıllık OS ve EFS %81; 20 mm/s altındaki hastalarda 3 yıllık OS ve EFS %100 bulundu. Sedimentasyon hızının OS ve EFS oranına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,369$; $0,305$). Hemogloblin düzeyi 10 g/dl ve üzerindeki hastalarda 3 yıllık OS ve EFS oranı %84 iken, Hb düzeyi 10 g/dl'nin altındaki hastalarda 3 yıllık OS oranı %100 ve 3 yıllık EFS oranı %78 saptandı. Hemogloblin düzeyi ile OS ve EFS oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,324$; $0,958$). Lökosit düzeyi $10.000/mm^3$ 'ün altında olanlarda 3 yıllık OS ve EFS oranı %82; $10.000/mm^3$ ve üzerinde olan hastalarda ise 3 yıllık OS ve EFS oranı %95 olarak saptandı. Lökosit düzeyi ile hastaların OS ve EFS'leri arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,664$; $0,856$).

Hastalar sosyoekonomik düzeylerine göre değerlendirildiğinde kırsal bölgede yaşayanların 3 yıllık OS ve EFS değerleri %86 iken, şehirde yaşayanların 3 yıllık OS'leri %100, EFS'leri ise %86 olarak saptandı. Hastaların gelir durumları ile OS ve EFS oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,057$; $0,138$).

Tablo 15'de OS ve EFS üzerine etkisi olabilecek faktörlerin multivariate analizi (cox regresyon analizi) verilmiştir.

Tablo 15: Hodgkin lenfomalı hastalarda OS ve EFS üzerine etkili faktörlerin multivariate analizi

	OR		p	Beta	%95,0 CI for Exp(B)	
	OR*	OR*			Lower	Upper
Erken evre	,012	,290	,914 ,519	,000	,000	4,026E151
“bulky” kitle varlığı	,012	,135	,914 ,738	,000	,000	3,980E151
Ektranodal tutulum	,001	,791	,971 ,172	4,594E9	,000	.1,82589E151
B semptomu	,019	,58	,890 ,839	34401,828	,000	1,002E69
Kırsal bölge yaşamı	,010	,616	,919 ,118	2,641E13	,000	5,021E273

*EFS'deki değerleri

Çalışma grubumuzda 5 vakada nüks hastalık saptandı. Bu hastaların nüks zamanları 8-36 ay arasında ve ortanca 23,8 ay idi. Bu hastalara ait özellikler Tablo 16'da görülmektedir.

≠Nüks 1 olarak tanımlanan hasta, ilk nüksünde, primer tedavi sonrası geçen sürenin 1 yıldan uzun olması nedeniyle konvansiyonel kemoterapi (COPP) ile tedavi edilerek kısa sürede remisyon sağlanmıştır.

Olgu	Yaş/cinsiyet	Histopatoloji	Tanıdaki evre	Primer bölge	Nüks zamanı (ay)*	Nüks sayısı	Nüks bölgesi /birincil RT alanı ilişkisi	Son durum (nüks sonrası geçen süre/ay)**

≠Nüks 1***	6/E	NS	IV _S B	Medias ten	36	4	Servikal, aksiller, supraklv., mediasten, paraaortik, iliak (RT alanı)	Hastalıklı izlemde (108)
≠Nüks 2****	12/K	NS	IIB	Servika 1	8	3	Primer bölge (RT alanı)	Hastalıklı izlemde
≠Nüks 3	6/E	NLPHL	IA	İnguina 1	15	1	Paraaortik (RT alanı dışı)	Hastaliksız izlemde (18)
≠Nüks 4	9/E	NLPHL	IIA	Servika 1	24	1	Primer bölge (RT alanı)	Eksitus
≠Nüks 5	15/K	NS	IIB	Aksilla	36	1	Mediasten, paraaortik (RT alanı ve dışı)	Hastaliksız izlemde (13)

Tablo 16: Nüks Hodgkin lenfomalı hastaların genel özellikleri

Kısaltmalar: NS, Nodüler sklerozan; NLPHL, Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma

*Primer tanıdan itibaren geçen süre

**Birden fazla nüks gözlenen olgularda ilk nüks zamanı verilmiştir

*** Bu olgunun ikinci nüksü, ilk nüksten 25 ay sonra, üçüncü nüks, 2. nüksten 20 ay sonra ve 4. nüks 3. nüksten 32 ay sonra saptanmıştır. Tabloda son durumda 1. nüksten sonra geçen süre verilmiştir.

**** Bu olgunun ikinci nüksü ilk nüksünden 36 ay sonra, üçüncü nüksü 2. nüksünden 24 ay sonra saptanmıştır. Tabloda son durumda 1. nüksten sonra geçen süre verilmiştir.

Hastanın ikinci ve 3. nükslerinde ICE ve COPP ile indüksiyon tedavisi başlanmış, otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi planlanmasına rağmen, kemik iliği nakil merkezlerinin konsey kararlarında nüksler arası geçen sürenin uzun olması ve nükslerde kemoterapi ile erken yanıt elde edilebilmesi nedeniyle bu tedavi seçeneği uygun görülmemiştir. Bu olguda 2. ve 3. relapsında histopatolojik tanı konfirme edilmiş ve tümünde NS alt tip olan primer tanı doğrulanmıştır. Hastaya 3. nüksünde RT uygulanan alanlara boost doz, RT almamış bölgelere ise 25 Gy RT verilerek tüm tedavi sürecinde total nodal ışınlama niteliğinde RT uygulanmıştır. Hastanın nükslerinin hiç birinde kemik iliği, kemik veya diğer ektranodal bölgelerde klinik ve/veya histopatolojik olarak relaps gösterilememiştir. Hastada 4. nüksten sonra bu çalışma sonuçları kapatıldığında 4 ay geçmiş olup VAMP kemoterapi protokolü almaktadır. Bu nüksü sırasında ayrıca hastada tüberküloz şüphesi nedeniyle anti-tüberküloz tedavi başlanmıştır. 3. kür VAMP kemoterapisini alan ve remisyon sağlanan hastada tüberküloz enfeksiyonu açısından da uygun zamanda otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi için nakil merkezi ile görüşülmüş ve hastada nakil planı kesinleşmiştir.

≠Nüks 2 olarak tanımlanan hastada, ilk nüksünde, primer tedavi sonrası geçen sürenin 8 ay olması nedeniyle erken relaps olarak değerlendirilerek otolog kök hücre destekli yüksek kemoterapi öncesi remisyon amaçlı ICE kemoterapisi uygulandı. 4 kür ICE sonrası CR elde edilmesine rağmen ailenin isteği doğrultusunda hastada yüksek doz KT yerine konvansiyonel multiajan kemoterapi ile devam edilmek zorunda kalınarak, ICE kemoterapisi 8 küre tamamlandı. Hastanın ikinci nüksü (histopatolojik olarak konfirme edildi), ilk nüksten 36 ay sonra olup, COPP kemoterapi protokolü (6 kür) ile remisyon sağlandı. Söz konusu hasta 3. nüksünü (histopatolojik olarak konfirme edildi), ikinciden 24 ay sonra görüldü. Hastada çalışma kapatıldığında 2. kür VAMP kemoterapi protokolü ile PR elde edilerek, otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi planı yapılarak nakil merkezi

tarafından ön hazırlıklarına başlandı. Hastanın nükslerinin hiç birinde ektranodal bölgelerde klinik olarak tutulum gösterilememiştir.

Bu hastalardan \neq Nüks 3 ve \neq Nüks 4 olarak adlandırılan hastalar tanıda NLPHL histopatolojik alt tiplerinde olmasına rağmen, nüks tanımlandığında tekrar histopatolojik konfirmasyon istenmiş, ve her iki hastada da DLBCL'ye transformasyon saptanmıştır. Her iki hasta da BFM-NHL 95 protokolüne uygun olarak tedavi edilmiş olup \neq Nüks 3 hasta tedavi kesiminden itibaren 12 aydır hastaliksız remisyonda izlenmektedir. \neq Nüks 4 hasta NHL tedavisinin ilk küründen sonra gelişen febril nötropeni epizodu sırasında infeksiyon ilişkili nedenle kaybedilmiştir. \neq Nüks 5 olarak tanımlanan hasta ise tanıdan sonraki 3. yılda nüks ettiğinden, histopatolojik olarak tanı konfirme edilmiş ve hastaya 8 kür ICE kemoterapisi ardından RT verilmeyen bölgelere 25 Gy ve mediastene boost doz RT verilmiştir. Hasta tedavi kesiminden itibaren çalışma kapatıldığı sırada hastaliksız remisyonda izlenmektedir.

Çalışma grubundaki 3 hasta eksitus olmuştur. Bu hastalardan biri \neq Nüks 4 olup, NHL tedavisi sırasında gelişen febril nötropeni epizodunda sepsisle kaybedilmiştir. Diğer 2 hasta ise hastaliksız izlemde oldukları dönemde (tedavi bitiminden 30 ve 36 ay sonra), biri trafik kazası nedeni ile, diğeri ise akciğer enfeksiyonu sonrası gelişen solunum ve kardiyak disfonksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Son hastanın onkolojik izleminde ölümünden 2 ay önce yapılan kardiyak ve pulmoner fonksiyon değerlendirmelerinin normal sınırlarda olduğu belirlendi.

4.4. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tedavi Periyodunda Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler Yönünden Değerlendirilmesi

Tüm hastaların tedavi öncesi öykü, fizik muayeneleri ile tiroid, pulmoner ve kardiyak fonksiyon testlerinin değerlendirmeleri normal sınırlardaydı.

4.4.1. Akut yan etkiler yönünden değerlendirme

Kemoterapi sırasında 30 hastada bulantı ve/veya kusma görülürken, alopesi 15 hastada görüldü, mukozit hiçbir hastada olmadı. Dakarbazin infüzyonu sırasında lokal yanma, ağrı hissi 10 hastada, kemoteröpetiklerin ekstremitelere bağlı akut

doku hasarı 8 hastada görüldü. Bir hastada vinkristine bağlı olduğu düşünülen 5. kür kemoterapi sonrası tek gözde geçici abduzens paralizisi oluştu. Beş hastada adriamisin infüzyonu sırasında sinüs taşikardisinin geliştiği gözlemlendi, bu hastalardan dördünde infüzyona ara verildikten sonra taşikardi düzeldi ve tedaviye sorunsuz devam edildi. Bir hastada ise kemoterapi bitiminden 2 hafta sonra sinüs taşikardisinin devam ettiği saptandı. Kardiyolojik değerlendirmede kardiyak disfonksiyon saptanmayan hastaya beta bloker ve ACE inhibitörü başlandı, takibindeki 4 aylık süreçte hastanın taşikardisi düzeldi. Adriamisinin bu yan etkisi nedeniyle tedavi kesilmedi.

Kemoterapi ve radyoterapi sürecinde hastaların hiçbirinde Hb ve/veya trombosit değerlerindeki düşüklük nedeni ile transfüzyon ihtiyacı olmadı. Hastalarımızın hiçbirinde ABVD kemoterapisi sırasında febril nötropenik epizod tanımlanmazken 10'unda ortalama 3 kez grade 3 nötropeni görüldü ve G-CSF uygulanması ile nötropenileri düzeldi. Hiçbir hastanın kemoterapisinde mielosupresyon veya enfeksiyon nedeni ile gecikme olmadı. Nüks yapmış hastaların tümünde diğer tedavi rejimleri ile transfüzyon ihtiyacı ve febril nötropenik epizodlar gözlemlendi.

Radyoterapi uygulaması nedeni ile 10 hastada disfaji görülürken, uygulanan bölgede eritem ve hiperpigmentasyon 18 hastada saptandı.

4.4.2. Geç yan etkiler yönünden değerlendirme

Hastalar tanıdan itibaren ortalama $35,41 \pm 27,89$ ay izlendiler. ABVD kemoterapisi sürecinde hastaların almış oldukları kümülatif ortalama adriamisin dozu; $197,24 \pm 82,87 \text{ mg/m}^2$ ($100-300 \text{ mg/m}^2$) olarak saptandı. Yirmi hasta mediasten bölgesine RT aldı. Ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik hesaplanan ortalama ve sınır EF ve KF değerleri sırasıyla $\%68,1 \pm 4,7$ ($\%55-77$); $\%38 \pm 3,5$ ($\%28-46$) ve tedavi bitiminden sonra hesaplanan EF ve KF ortalama ve sınır değerleri sırası ile $\%67,8 \pm 5,4$ ($\%56-83$); $\%37,4 \pm 4,4$ ($\%25-52$) değerleri arasında idi ($p=0,483$).

Bir hastada tanıdan 10 yıl sonra (tanıda 6 yaşında, toplam 4 kez nüks eden hastada, kümülatif adriamisin dozu 300 mg/m^2 ve mediastinal RT uygulandı) sol ventrikül sistolik disfonksiyonu saptandı. Beta bloker ve ACE inhibitörü verilmiş olan hastanın

5 ay sonraki değerlendirmesinde disfonksiyonun devam ettiği görüldü. Tanıdan 36 ay sonra nüks ile gelen diğer bir hastada plevra ve perikardda masif sıvı görüldü (ilk tedavisinde 15 yaşında, adriamisin kümülatif dozu 150 mg/m², mediastinal RT uygulandı). Ekokardiyografide KF değeri %25 olan hasta nüks HL tedavisi ile birlikte beta bloker, ACE inhibitörü ve diüretik tedavisi aldı ve takipte 1. yılın sonunda KF değerleri normal sınırlarda seyretti.

Tiroid fonksiyonları açısından yapılan değerlendirmelerde, üç hastada tanıdan itibaren sırası ile 2,5; 5; 7 yıl sonra serum TSH değerlerinde artma saptanmasına rağmen T4 düzeyleri normal sınırlarda idi. Bu hastaların hipotiroidi açısından y­k, fizik muayene ve tiroid ultrasonografilerinde patoloji saptanmamakla birlikte Pediatrik Endokrinoloji B.D.'nin nerisi ile asemptomatik hipotiroidi tanısı ile L-tiroksin tedavisi başlandı. Bu hastalar boyun bölgesine RT aldıklarında 3,12,15 yaşlarında ve RT dozları 20 Gy idi.

Hastaların takiplerinde pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesine yönelik y­k ve fizik muayene bulguları normaldi. Bu hastaların 15'ine solunum fonksiyon testi yapılabildi. Solunum fonksiyon testi sonucunda hiçbir hastada pulmoner fibrozisi düşündüren patolojik bulgu saptanmadı.

Tanıdan itibaren ortalama 3 yıllık izlem sürecinin sonunda hiçbir hastada sekonder malignite saptanmadı. Tedavi bitiminden sonra 12,17 ve 33 ay geçen 3 hastanın kan sayımlarında başka nedenlerle açıklanamayan bisitopeni ve pansitopeni varlığı nedeni ile sekonder lösemi açısından yapılan kemik iliği incelemelerinde lösemiye veya MDS'yi destekleyen bulgu saptanmadı. Takipte bu hastaların kan sayımları normal sınırlarda seyretti.

5. TARTIşMA

Her yıl ülkemizde 0-14 yaş grubunda 2.500-3.000 civarında yeni tanı kanser vakasının görülmesi beklenmektedir (154). Bu sayı Amerika'da yılda yaklaşık 10.700 vakadır (155). Amerika "Surveillance, Epidemiology and End Results" (SEER) verilerine göre 0-14 yaş grubunda yıllık kanser vakaların %4'n Hodgkin lenfoma oluştururken, 15-19 yaş grubunda %16,2 ile en fazla görülen kanser tipini oluşturmaktadır (156). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu, Pediatrik Tümör Kayıt

sistemi 2002-2008 verilerine göre; lenfomalar 0-14 yaş grubunda %19,6 oranında görülürken, 15-19 yaş grubunda %23,2 ile en fazla görülen kanser tanı grubunu oluşturmaktadır ve bunun da %7,3'ü HL'dir (157). Merkezimizin 10 yıllık verilerine bakıldığında, 645 kanserli hasta içerisinde Hodgkin lenfomalı hastalarımızın oranı %7'dir.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklı epidemiyolojik özelliklere sahip olan HL gelişmiş ülkelerde sıklıkla ileri yaşlarda görülmekteyken, hastalığın ilk piki gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağına kaymıştır (18,19). Merkezimizdeki Hodgkin lenfomalı hastaların diğer gelişmekte olan ülkeler ve ülkemizin farklı merkezlerinin verilerine benzer şekilde çoğu (%80,5) \leq 14 yaş grubundan oluşmaktadır (158-162). Bu hastaların ülkemizin farklı merkezlerinde ortanca tanı yaşları 8, 7, 6,5 olarak bildirilmiştir (159,160,162). Merkezimizde de çocukluk çağı HL epidemiyolojik özelliklerine uygun olarak hastalarımızın median yaşı 11 (3-18) idi.

Beş yaş altında nadir olarak görülen HL'nin bu yaş grubunu içine alan demografik ve klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalarda hasta sayıları da azdır (163-166). İngiltere Pediatrik Onkoloji Grubu'nun 712 HL'li çocukta yaptığı araştırmada 5 yaş ve altındaki hastalar tüm HL'li hastaların %11'ini oluşturmuş ve bu oran farklı çalışmalarda da benzer bulunmuştur (163,166,167). Ülkemizde en geniş hasta serisine sahip Büyükpamukçu ve ark.'nın (159) yaptığı araştırmada 4 yaş ve altındaki hastalar %15'lik dilimi oluşturmuş olup bizim çalışmamızda HL'li hastaların %14,6'sı 5 yaş ve altındaydı. Literatürde en küçük hasta yaşı 7 aylık olarak bildirilmektedir (163). Bizim serimizdeki en küçük hasta 3 yaşındadır.

Hodgkin lenfomadaki histopatolojik alt tip özelliklerine bakıldığında gelişmiş ülkelerde sıklıkla NS tip görülürken gelişmekte olan ülkelerde MS tip daha sık görülmektedir (18,19). Cinsiyete göre ise 7-9 yaş arasında erkek/kız oranı 3:1, adölesan yaş grubunda ise yetişkinlere benzer şekilde oran 1,3:1'dir (20,21,22). Ülkemizin farklı bölge ve merkezlerindeki hastaların özellikleri benzer şekildedir (159-162). Bunlardan otuz yılı aşkın deneyimi ile en geniş seriye sahip olan Büyükpamukçu ve ark. nın (159) yaptıkları araştırmada HL tanılı hastaların epidemiyolojik özelliklerinde gelişmiş ülkelerin epidemiyolojik özelliklerine doğru

oransal artma görülse de, MS tip yine de en sık subtip olarak (%56) saptanmış ve erkeklerde kızlara oranla yaklaşık 3 kat fazla görülmüştür. Bizim hastalarımızın da çoğunluğunu erkekler (E/K: 3,5) oluşturmakta ve en sık histolojik alt tip MS [21 hasta (%51,2)] idi. Nodüler sklerozan tip ise [15 hasta (%36,6)] ülkemizin diğer merkezlerinde olduğu gibi ikinci sıklıkta idi. Bununla birlikte hastalar yaş gruplarına göre, 10 yaş ve altındaki hastalar ile 10 yaşından büyük hastalar şeklinde gruplandırıldığında, 10 yaş ve altındaki hasta grubunda MS tipin (12/17), 10 yaşından büyük hasta grubunda ise NS tipin (14/24) anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük ($p=0,002$). Erken yaştaki hastalarda da gelişmiş ve gelişmekte olan bölgelerde görülen histopatolojik alt tip farkı, EBV enfeksiyonu ile ilişkilendirilebilir (168).

Histolojik alt tiplerden NLPHL, KHL'den klinikopatolojik, immunfenotipik ve moleküler özellikleri ile farklılıklar göstermektedir (169). Bu tip, gelişmiş ülkelerde prepubertal çocuklarda daha sık görülmekte ve tüm HL'li hastaların %10-20'sini oluşturmaktadır (170). Bu hastaların %75'i erkeklerden oluşmakta ve tanı anında hastaların median yaşı 13 iken çoğu erken evre (IA ve IIA) olarak gelmektedir (171). İleri evre hastalık bu histolojik tipteki çocuklarda nadirdir ve bununla ilgili yazılar sınırlı olmakla birlikte Sandoval ve ark.'nın (172) yaptığı 51 çocuk hastayı içeren bir araştırmada hastaların sadece 7'si (%13,7) ileri evrede gelmiştir. Merkezimizin verileri de benzer şekilde idi ve 41 hastanın 4'ünün (%9,8) histolojik tipi NLPHL idi ve çoğu 10 yaşından küçüktü. Nodüler lenfosit predominant HL'li hastalarda genel yaşam oranı iyi olmakla birlikte %3-10 oranında DLBCL'ye histolojik transformasyon veya sekonder gelişim görülebilmektedir (173). Biasoli ve ark. (173) yaptıkları araştırmada 10 yıllık transformasyon oranını %12 saptamışlar ve transformasyon sonrası sağ kalım oranının düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bunun tersi Huang ve ark. (174) tarafından rapor edilmiş ve de-nova gelişen DLBCL ile transformasyon sonrası gelişen DLBCL'da sağ kalımlar arasında anlamlı farklılık saptamamışlar. Merkezimizdeki erken evrede gelen iki NLPHL'li hastamızdan birinde tedavi bitiminden 15 ve diğerinde 20 ay sonra saptanan nüksde DLBCL'ya dönüşüm gözlenmiştir ve 2. vaka ilk kür sonrası araya giren enfeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir. İlk vaka nüks sonrası 1 yıldır sorunsuz takip edilmektedir.

Çeşitli çalışmalarda gelişmiş-gelişmekte olan ülkeler ile ırk ve etnik gruplara göre sağ kalımlara bakılmış olmakla birlikte (158), aynı bölgede sadece sosyoekonomik düzeyin HL ve NHL’de sağ kalıma etkisinin araştırıldığı Darmawikarta ve ark.’nın (175) yaptıkları çalışmada sosyoekonomik düzeyin OS ve EFS ile ilişkisinin olmadığını saptamışlardır. Merkezimizdeki hasta popülasyonunun sosyoekonomik heterojenitesi nedeniyle ayrıntılı sosyoekonomik düzey sınıflaması yerine hastalar, şehirde ve kırsal bölgede yaşayanlar olarak iki ana grupta incelendi. Böylece hastaların yaşadıkları bölge farklılıkları ile ilişkili olması muhtemel tanı gecikmesi veya bakım şartlarının bozukluğu gibi durumların sağ kalım üzerine etkisi değerlendirildi. On dokuzu (%46,3) şehir merkezinden, 22’si (%53,7) kırsal kesimden gelen birbirine yakın sayıdaki hasta gruplarının genel ve olaysız sağ kalımları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,057$; 0,138).

Hodgkin lenfomanın evrelemede geleneksel görüntüleme yöntemleri olan BT ve MRG’de bu yöntemlerde bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Bunlar küçük boyutlu tutulumların gösterilmesinde duyarlılıklarının düşük olması, normal büyüklükteki lenf nodunda tümör tutulumunun gösterilememesi, tedavi sonrası rezidü kitlede fibröz ve nekrotik doku ile aktif tümörün ayırt edilememesidir. Bu sınırlamaların üstesinden fonksiyonel görüntüleme yöntemi olan $^{18}\text{FDG-PET}$ kullanılarak gelinbilmiştir ve bugün HL’nin tedavi öncesi evrelemesi, tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki cevabın değerlendirmesinde rutin olarak kullanılmaktadır (94).

Literatürde hastaların evrelendirmesinde tanı anındaki $^{18}\text{FDG-PET}$ ile klasik görüntüleme yöntemlerinin verilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda %10-23 vakanın evresinde değişiklik saptanmıştır (96,176,177). Hermann ve ark. nın (97) 18 HL’li hastada tanı anında tüm vücut FDG-PET ile BT’yi karşılaştırdıkları çalışmada 5 hastada evre değişikliği saptamışlardır (üç hastada evrede artma, iki hastada evrede azalma). Alman çalışma grubu da yaptığı retrospektif analizde hastalarının %54’ünde geleneksel görüntüleme yöntemleri ile FDG-PET arasında belirgin farklılık saptamıştır (98). Kabickova ve ark.nın (177) 55 HL’li çocuk ve adolesanda yaptıkları retrospektif çalışmada tedavi öncesi FDG-PET ile klasik görüntüleme yöntemi kullanıldığında %15 (9/55) hastanın evresinin değiştiğini (yedi hastada evrede artma, ikisinde evrede düşme) görmüşlerdir. Merkezimizde tanı anında FDG-PET

yapabildiğimiz 13 hastanın metabolik aktivite bölgelerinin konvansiyonel görüntülemeler ile karşılaştırıldığı evrelemelerinde tutulum bölgelerinin bire bir örtüştüğü görüldü. Bununla birlikte merkezimizde PET-BT'nin evreleme anından itibaren sistematik bir şekilde yapılamaması nedeniyle PET ile konvansiyonel görüntüleme verileri arasındaki farkı karşılaştırmak mümkün değildir.

Hodgkin lenfomalı çocuklarda tedavi sonrası rezüdü kitle varlığında BT veya MRG ile nekrotik veya fibröz dokunun canlı doku ile ayırt edilememesi ve rezüdü kitlenin özelliğini göstermede FDG-PET'in faydası Montavers ve ark. tarafından gösterilmiştir (99). Bu çalışmada tedavi sonrası rezüdü kitle varlığında FDG-PET negatifliğinin tam klinik cevap göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (%93 negatif prediktif değer). Edeline ve ark.'nın (178), 16 HL'li hastada yaptıkları prospektif çalışmada 14 hastanın BT'sinde rezüdü kitle saptamışlar ve FDG-PET negatif olan 11 hastada tedavi sonrası tam remisyon görmüşler. Bizim çalışma grubumuzda risk grup 2 de 4 kür KT sonrası BT'de PR tanımlanan hastada rezidü kitlenin PET'de aktivite göstermediği belirlendi. Radyolojik olarak UCR olmasına rağmen metabolik olarak CR tanımlanan bu hastamız, NS alt tipte tedavi sonrası sık görülen fibrotik rezidüel dokunun metabolik aktivitesinin değerlendirilmesinin önemini bir kez daha vurgulamıştır.

Servikal ve supraklaviküler lenf nodu bölgesi HL'de en çok tutulan anatomik lenf nodu bölgeleridir (7,159,160,179). Hastaların 2/3'ü mediastinal kitle ile gelirler. Abdominal lenf nodu tutulumu vakaların %5'inde görülür. Primer hastalığın subdiyafragmatik bölgeden başlaması nadirdir ve %3 vakada görülür. Hastalarımızın da %66'sında primer tutulu lenf nodu bölgesi servikal bölge idi. Daha az sıklıkta sırasıyla mediastinal, aksiller ve supraklaviküler bölgede tutulum görüldü. Ekstranodal tutulum oranı farklı çalışmalarda %1-34 arasında değişmektedir (7,160). En sık tutulan ekstranodal bölgeler karaciğer, kemik, kemik iliğidir. Bizim vaka serimizde görülen ekstranodal tutulum bölgeleri meme, yumuşak doku, kemik, karaciğer ve akciğer parankimidir. Ekstranodal tutulumun genel olarak kötü prognostik özellik olduğu bilinse de, karaciğer dışındaki bölgelerin tutulumunun prognoz üzerine etkisi konusunda net literatür bilgisi olmadığından bu hastalara

yüksek evreli hastalar olarak yaklaşmak dışında özel bir yaklaşım uygulanmamaktadır.

“Surveillance, Epidemiology and End Results” verilerine göre Hodgkin lenfomalı çocukların %19’u evre I, %49’u evre II, %19’u evre III ve %13’ü evre IV olarak gelmektedir (180). Macaristan’ın 30 yıllık verilerinin değerlendirildiği çalışmada son on yılda hastalar en sık (%50) evre II’de gelirken, %40 hasta ileri evrede tanı almıştır (181). Ülkemizin farklı merkezlerinde yapılan araştırmalarda da evre II hastalık oranında artma görülürken, evre III hastalık oranında azalma saptanmış ve hastaların %55-58’inde erken evre hastalık ve %45-42’sinde ileri evre hastalık görülmüştür (159,160). Merkezimizin deneyimleri de benzer şekildedir ve hastaların %63,5’i erken evrededir. Geçmiş yıllara göre hastaların çoğunlukla erken evrede saptanması sağlık hizmetlerinin iyileşmesi ve sosyokültürel gelişme ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte merkezimizdeki hastalardan erken evre olarak tanımlanan grupta (26 hasta) hastaların sadece %15’i evre I’dir. Hodgkin lenfoma için kullanılan evreleme tanımı olmamakla birlikte solid tümörlerde lokal ileri evre kapsamındaki hastalık özelliklerine benzer bir hasta dağılımımız olduğu dikkat çekmektedir.

Klinik bulguların önemli özelliklerinden biri olan B semptomu SEER verilerine göre çocuk ve adölesan hastaların %39’unda saptanırken, ülkemizdeki araştırmalarda %30-40 oranında görülmüş (159,160). Merkezimizde yaptığımız araştırmada B semptomunu hastaların %53,7’sinde gördük ve bu oran diğer merkezlerin verilerinden fazla idi. Bununla birlikte gelişmekte olan diğer ülkelerde yapılmış farklı çalışmalarda B semptomu sıklığı %52-64 arasında bildirilmektedir (179,181). Bizim merkezimizdeki B semptomlu hasta oranının yüksek (Hacettepe Üniversitesi’nde %27, Gazi Üniversitesi’nin çalışmasında ise %18) olması; evre 1 hasta oranımızın %15 olup evre 2 ve daha yüksek evrelerdeki hasta sayısının fazlalığı ile açıklanabilir.

Hematolojik ve biyokimyasal bir çok parametre HL’de nonspesifik olsa da anemi varlığı, ESH ve LDH düzeyi çok sayıda çalışmada prognostik parametre olarak değerlendirilmiştir. Anemi, lökositoz, yüksek ESH ve LDH düzeyi olan hastalarda EFS’nin düşük olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bizim hasta grubumuzda bu parametrelerin kötü prognostik özellik olabileceği konusunda bir

verimiz bulunmamaktadır. Ayrıca bu laboratuvar parametrelerinin prognoz üzerine etkili olup olmadığının değerlendirilmesinde bize göre en doğru metodoloji aynı evre ve/veya risk gruplarındaki hastaların kendi içinde karşılaştırılmasıdır. Ancak çalışma grubumuzun sayısal niceliği bu karşılaştırmaya olanak sağlamamaktadır.

Hodgkin lenfomada optimal tedavi multidisipliner tedavi yaklaşımı gerektirir. Pediatrik onkolog ve radyasyon onkologlarının evreleme ve tedavi kararında fikir alışverişinde bulunmaları hasta bazında en doğru yaklaşımdır. 1960'lardan 1980'lere kadar olan süreçte 44 Gy'e kadar ulaşan geniş alan RT'leri yerini lokal kontrol başarısından ödün vermeden çocuklarda yan etki nedeni ile tutulu alan ve 25 Gy dozunda RT'nin KT ile birlikte olduğu kombine tedavi modellerine bırakmıştır. Günümüzde "non-cross" rezistan KT standart tedavi yaklaşımı haline gelmiş ve 1970'lerden günümüze farklı ajanlar ve kombinasyonlar kullanılmıştır (15,16,114-130,182-184). Biz hasta grubumuzda ABVD kemoterapi şemasını uyguladık. ABVD kemoterapisinin seçimi çalışma grubumuz içinde zorunlu bir seçim olsa da tedavide standart sağlamış olması nedeni ile tedavi başarısını değerlendirilebilir kılmıştır. Dünyada uzun süreli randomize veya non-randomize pediatrik HL çalışmalarında tüm evrelerde MOPP, COPP, OPPA, OEPA ve bu tedavilerin ABVD ile alterne edilmesi ya da özellikle tek başına ABVD kullanan CCG ve İtalyan pediatrik onkoloji gruplarının EFS ve OS oranları benzerdir (16,182-186). Yukarıda bahsedilen çalışmalarda tutulu alan RT'si tedavinin bir parçası olarak kullanılmıştır.

Hodgkin lenfomanın tek başına KT ile tedavisinin 6-12 kür MOPP veya Chl-VPP ve CVPP gibi alkilleyici içeren protokollerle de mümkün olduğu gösterilmiştir (187-190). Bununla birlikte bu çalışmaların randomize yapılmamış olması ve kötü prognostik özellik gösteren hasta gruplarını içermemiş olması nedeni ile HL'nin RT verilmeksizin de tedavi edilebileceğini ispatlaması açısından güvenilir olmadığı düşünülebilir. "Pediatric Oncology Group"un KT ile kemoradyoterapiyi randomize olarak karşılaştırdığı çalışmalarında en önemli sonuç KT'ye erken yanıt veren grubun EFS'sinin geç yanıt verenlere göre belirgin yüksek olduğudur (191). Pek çok grubun tek başına KT kullanımı ile ilgili vardığı sonuç özellikle ileri evre ve kötü prognozlu hastalarda kombine tedavi başarısının daha iyi sonuçlara ulaştığı şeklindedir (184,192). Amerikan "Children Oncology Group"un evre I, IIA, IIIA

hastalarda 6 kür MOPP/ABVD alterne tedavi ile 4 kür KT+RT tedavisinin karşılaştırıldığı POG8625 no.lu randomize kontrollü çalışmalarında 3 ve 8 yıllık EFS ve OS oranları %90 bulunmuş olup randomizasyon kolları arasında farklılık saptanmamıştır (193).

Avrupa ve Kuzey Amerika'nın KT'ye erken yanıt sağlanan hastalarda RT'nin tedaviden çıkarılmasının "interim" PET yanıtı ile doğrulanmayı amaçlayan çalışmaları hala sürmektedir. Bizde 10 yıllık çalışma sürecimizde hastaları KT ve RT kombine rejimi ile tedavi ettik.

1990'lardan itibaren pediatrik HL'de kötü prognostik özelliklerin çalışılması ile risk grupları belirlenmiş ve risk adapte tedaviler uygulanagelmıştır. Biz de çalışma grubumuzda risk adapte tedavi yaklaşımımızı özellikle KT kür sayısı temelli olmak üzere evre ve B semptomlarının varlığına göre belirledik. Alman çok merkezli GPOH HD95 protokolüne benzer olarak hastaları 3 risk grubunda değerlendirdik ve sırası ile 2,4 ve 6 kür ABVD kemoterapisi uyguladık (194). Bizim çalışmamızın [Stanford, St. Jude, Danafarber Consortium, Children Cancer Group (CCG), Société France Oncologica Pediatrica (SFOP) çalışmalarına benzer şekilde] GPOH ve UKCCSG çalışmalarından önemli bir farkı da tutulu alan RT dozlarının daha düşük tutulmasıdır (192,194-8). Çalışmalardaki tedavi yönetimi en zor hastalar IIB ve IIIA olan orta risk grubudur. Alman Pediatrik Onkoloji Grubu çalışmalarının bu grupta 6 yerine 4 kür KT verilmesinin EFS'yi düşürmediğini göstermesi benzer özellikteki hasta grubumuzda 4 kür KT vermemiz konusunda bizi cesaretlendirmiştir (199). Bundan sonraki çalışmalarımızda özellikle orta risk grubundaki hastalarda 2 kür KT sonrası erken tedavi yanıtının metabolik olarak değerlendirilerek KT kür sayısının belirlenmesi konusunda ufukumuzu genişletmiştir. Çalışma grubumuzda istatistiksel olarak 2 veya 3 yıllık yaşam oranları vermenin daha güvenilir olduğunu düşünüyoruz. Bu bakış açısı ile 3 yıllık OS ve EFS değerimizin dünyada yapılan çalışmaların tedavi sonuçları ile benzer olduğu söylenebilir. Hastalarımızın evre ve risk gruplarına göre OS ve EFS oranlarının da benzer olması uygulanan risk adapte tedavinin uygun bir model olduğunun göstergesidir. Bizim çalışmamızda da bulky kitle varlığının özellikle OS üzerine olumsuz prognostik faktör olduğu görülmüştür.

Risk adapte tedavi planları yapılırken bazı tedavi grupları erken evre hastaları bile bulky kitle ve ektranodal hastalık varlığında orta risk gibi tedavi etmenin doğru olacağını savunmaktadır (194,200). Bizim de bu çalışmamızın merkezimiz açısından en önemli uyarılarından biri risk gruplamasına özellikle risk grup 1 ve risk grup 2’de bulky kitle olup olmadığının eklenmesidir. Çalışmamızda erken evre ve geç evrede EFS ve OS oranları benzerdir. Ekstranodal tutulumunda OS ve EFS üzerinde istatistiksel farklılık yaratmamasının nedeni bu gruptaki hasta sayımızın azlığından kaynaklanabilir. Büyükpamukçu ve ark.’nın (159) çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklerle yüksek ESH, LDH düzeyleri ile lökositoz gibi laboratuvar parametrelerinin yaşam oranları üzerine belirleyici faktörler olmadığı saptanmıştır. Oğuz ve ark.’nın (160), 69 hastalık serilerinde bizim çalışmamıza benzer bir tedavi modeli uygulanmış ve bu çalışmada da evre, tutulu lenf nodu sayısı, ekstranodal hastalık varlığı ve aneminin EFS üzerine kötü prognostik belirleyici olduğu belirlenmiştir. Ancak araştırmacılar multivaryant analizde sadece evre IV hastlığının EFS üzerine bağımsız belirleyici olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla %90,7 ve %96,2 olarak saptanmış.

Amerikan COG’un 2012 yılında yayınladığı düşük riskli HL’li çocuk ve adolesanlarda yanıtı bağı azaltılmış tedavi uygulamasını irdeleyen P9426 nolu çalışmasında bir önceki çalışmalarına benzer özellikteki hastalarında (düşük riskli) erken yanıt alınanlarda 2 kür KT +tutulu alan RT uygulamasının, 4 kür KT uygulananlar ile benzer EFS ve OS sonuçlarının olduğu saptanmıştır (201).

Amerikan POG 8625 çalışmasında evre I, IIA, IIIA grubundaki hastalarda 4 kür KT ile (2 kür MOPP/2 kür ABVD) CR oranı %64, PR oranı %36’dır (193). Bizim çalışmamızda yüksek riskli hastaları da dahil ettiğimizde CR oranının %88 olduğu ve aynı mantıkla bakıldığında risk grup 2’deki hastalarda %82 ve risk grup 3’deki hastalarda %77’sinin erken yanıtlı hasta grubu olduğu ifade edilebilir. Amerikan COG’un P9426 nolu protokollerinde (sadece evre I, evre IIA, Evre IIIA hastalar) 2 kür ile sağlanan erken yanıt oranı %45’dir (201). Bu çalışmaların metodolojisinde yanıt tanımlamaları bizim çalışmamızla bire bir benzerlik göstermektedir. Ancak yanıt değerlendirmesinde çalışmamızda PET den faydalanılan hasta sayısı azdır.

Fonksiyonel görüntülemeler ile saptanan erken yanıtın tümörün kemosenitivitesini, tedavi sonu yanıtta daha objektif gösterdiği bilinmektedir (202). Nitekim COG'un çok yakında tamamladığı düşük risk (AHOD0431), orta risk (AHOD0031) ve yüksek risk (AHOD0831), KHL ve lenfosit predominant HL (AHODO3P1) tanılı hastalarda yürüttükleri 4 ayrı çalışmada toplam 2341 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda prokarbazin içermeyen ve doksorubisin, etoposid dozlarının sınırlandırıldığı protokol (ABVE-PC) kullanılarak 4 yıllık %85-99 oranında EFS sağlanmıştır (202). Bu çalışmalarla bizim çalışmamızın erken yanıt oranlarını bire bir karşılaştırmak uygun olmayacaktır ancak bu bakış açısı ile hasta grubumuzda erken tedavi yanıtı sağlanan hasta oranının daha yüksek olması gelecekte merkezimizde erken tedavi yanıtı sağlanan hastalarda tedavi azaltımları için umut vaad edicidir. Gelecek temelli planlarımızda KT protokollerinin toksisitesinin azaltılması amaçlanmaktadır.

Hodgkin lenfomalı çocuklarda relaps genellikle ilk 3 yılda görülürse de relaps süresi tanıdan itibaren 10 yıla dek uzayabilir (7). Hodgkin lenfomada başarılı tedaviye rağmen hastaların %2-15'i relaps veya refrakter hastalık olarak karşımıza gelmektedir (203). Bu grupta en çok kabul gören tedavi yöntemi 2. seri ajanlarla kurtarma KT'si ardı sıra otolog kök hücre destekli yüksek doz KT'dir. Bu grup hastalarda RT endikasyonu primer hastalığın ve relapsın bölgesine bağlıdır. Relaps sonrası prognozu belirleyen faktörler; relaps zamanı, tanı anındaki evre ve primer tedavi içeriğidir. İnfant ve adölesanlarda, SFOP'un relaps veya refrakter 70 çocukta yaptıkları çalışmada (31 hasta refrakter, 39 hasta relaps) relaps zamanının ortalama 6 ay olduğu (3-56 ay) sadece 5 relapsın 24 aydan sonra görüldüğü saptanmıştır (203). Bizim çalışmamızda nüks zamanı ortanca 23,8 (8-16) aydır. Standart multiajan KT ve RT tanıdan 1 yıl sonra nüks gözlenen vakaların %40-50'sinde 2. remisyona sağlamada yeterlidir (204). Refrakter olan veya ilk 1 yılda nüks eden vakalarda ya da multipil relapsda kök hücre destekli myeloablative tedaviler ile OS oranları farklı çalışmalarda %30-60 arasında değişmektedir (204-207). Bizim çalışma grubumuzda sadece 1 hasta tanıdan sonraki ilk 1 yıl içinde nüks etmiştir. Bu hastada 2. seri KT'nin ardından kök hücre destekli yüksek doz KT planlanmasına rağmen aile transplantasyonu kabul etmediğinden yapılamamıştır.

İyi prognostik özelliklere sahip hastalarda uzun süreli tedavinin ve tedaviye bağlı uzun dönemde oluşabilecek toksisitelerin azaltılması, kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda ise sağ kalımın artırılması amaçlı risk ilişkili tedaviler uygulanmış ve bunun için risk gruplarını tanımlayıcı çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yalnız çocuklarla ilgili sınırlı sayıda prognostik faktör çalışması vardır (208-212). Smith ve ark.'nın (213) 328 HL'li hastada yaptıkları analizde erkek cinsiyet, evre IIB, IIIB veya IV hastalık, "bulky" mediastinal kitle, Hb'nin 11 g/dl'nin altında ve beyaz kürenin $11.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olduğu durumların sağ kalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada Schellong ve ark. (211), NS histolojik tip ve B semptom varlığının kötü prognostik özellik olduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizde Oğuz ve ark.'nın (160), 65 HL'li çocukta yaptıkları univaryant prognostik analizde ileri evre hastalık, ektranodal hastalık, hemoglobinin 11 g/dl'nin altında olması ve tutulu lenf nodu bölge sayısı ile evre IV hastalığı kötü prognostik özellik olarak saptamışlardır. Ülkemizde yapılan bir başka pognostik araştırmada Büyükpamukçu ve ark. (159), yaş, evre, B semptom varlığı, lökositoz, anemi, ektranodal hastalık varlığının genel yaşam oranı üzerine kötü prognostik özellik taşıdığını; multivaryant analizde ise yüksek sedimentasyon hızı, lökositoz, ileri yaş ve ileri evre gibi faktörlerin kötü prognostik özellikler olarak ortaya çıktığını saptamışlardır.

Biz araştırmamızda hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinden cinsiyet, yaş, histolojik tip, evre, ektranodal hastalık varlığı, B semptomu varlığı, laboratuvar parametreleri, sosyoekonomik düzey gibi özelliklerin hiçbirinin hastaların sağ kalımları üzerinde prognostik önem göstermediğini gördük. Bununla birlikte "bulky" kitlesi olan hastalarda OS oranı, olmayan gruba göre belirgin düşüktü. Ancak multivariate analizde bulky kitle varlığının da prognoz üzerine önemini yitirdiği saptandı. Bu durum hasta sayımızın azlığı ve izlem süresinin bu analize uygun olmamasından kaynaklanabilir. Bu durum belki de birçok kötü prognostik faktörün kombine tedavi yöntemleri ile başarılı şekilde tedavi edilmesi sonucunda olmaktadır (214,215).

Kemoterapi ve RT ile HL'de sağ kalım oranlarındaki artışa paralel olarak erken ve geç komplikasyon oranlarında da artma görülmektedir (216,217). Tedavi sürecinde

akut yan etkilerden sağ kalım üzerine etkili olabilecekler tedavide aksamaya veya kemoteröpetiklerde doz azaltımına neden olan yan etkilerdir.

Boleti ve Mead'ın çalışmasında (200), ABVD kemoterapisi almış 38 hastanın %78,9'unda WHO grade 3 veya 4 nötropeni, %5,9'unda febril nötropeni geliştiği saptanmıştır. Hematopoietik büyüme faktörü kullanılmayan çalışmada miyelosupresyon nedeni ile ilaç doz redüksiyonu veya tedavide gecikme olmamıştır. Biz çalışma sürecimizde ABVD ile tedavi ettiğimiz ve primer tedavi alan hastaların hiçbirinde KT'de gecikmeye veya doz kısıtlamasına neden olabilecek düzeyde miyelosupresyon gözlemedik. Ancak primer proflakside kullanılan G-CSF uygulamalarının bu süreçte büyük oranda etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hodgkin lenfoma tedavisi gibi günü birlik veya poliklinik bazında verilen onkolojik tedavilerde hastaların hayat kalitesi yönünden onkologların gözünden kaçabilecek önemli bir konu da protoldeki ilaçların emetojenik potansiyellerinin üst üste binmesi nedeni ile kürün yüksek emetojenik dereceli olması ve bu nedenle antiemetik proflaksinin gerekliliğidir. Nitekim bizim çalışma grubumuzda antiemetik tedaviye rağmen 30 hastada bulantı ve kusma görülmüştür.

Yaygın görülen geç komplikasyonlardan biri de endokrin sorunlar içerisindeki tiroid bezi hastalıklarıdır. Tiroid bezi hastalıkları hipotiroidi, hipertiroidi, tiroidit, tiroid nodülleri ve tiroid kanseri şeklinde olabilmekte, bunlardan en sık subklinik hipotiroidi görülmekte ve bu komplikasyonların radyoterapi ile ilişkisi iyi bilinmektedir (217,218). Hunger ve ark. (219), KT ve düşük doz RT alan HL'li 57 hastanın 9'unda (%16) subklinik hipotiroidi saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise (220) "mantle" RT alan 35 hastanın 22'sinde (%63) subklinik hipotiroidi saptanmıştır. Ülkemizde Demirkaya ve ark.'nın (221) 55 HL'li hastada yaptıkları araştırmada KT ve boyun bölgesine RT alan 42 hastanın 14'ünde (%24,5) tiroid fonksiyonlarında bozulma saptanmış ve bunların %78,6'sında subklinik hipotiroidi, %11,4'ünde ise aşikar hipotiroidi görülmüştür.

Bizim hastalarımızın da ortalama 3 yıllık takipleri süresince 3'ünde (%7) tiroid disfonksiyonu subklinik hipotiroidi şeklinde görüldü. Klinik semptom ve fizik muayene bulgusu olmayan bu hastaların rutin takipleri sırasında serum TSH ve sT₄

değerlendirmesinde TSH düzeylerinde yükseklik saptandı. Bu hastaların diğer tiroid testleri ve tiroid USG'leri normaldi. Bu hastalar KT ve sonrasında boyun bölgesine RT almışlardı ve tedavi yaşları sırası ile 3, 12,15 idi. Bu hastalarımızda tedavi bitiminden sonraki 2,5; 4; 6. yıllarda subklinik hipotiroidi görüldü. Yüz ondokuz HL'li hastayı içeren bir çalışmada boyun bölgesine düşük doz RT alan hastaların %17'sinde, yüksek doz (26 Gy'den fazla) alanların ise %78'inde TSH düzeylerinde artma saptanmıştır (222). Otuz yıllık sürede 1791 HL'li hastayı içeren bir çalışmada da hastaların %34'ünde hipotiroidi saptamışlar ve yüksek doz RT ile bu riskin arttığını görmüşlerdir (223). Demirkaya ve ark. (221), yaptıkları çalışmada tiroid disfonksiyonu ile boyun bölgesine uygulanan RT dozunun korele olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda hastalarımızın 33'ü (%80) boyun bölgesine 20-30 Gy arasında RT almıştı. Bizim serimizde tiroid disfonksiyonu oranının literatüre göre daha düşük olması, izlem süremizin kısa olmasından kaynaklanabilir.

Tedavi sonrası takip süresinin uzun olması ve tedavi sırasındaki yaşın 5-10'un altında olması durumunda benign veya malign tiroid hastalıkları riskinin arttığı belirtilmektedir (224). Bizim tiroid disfonksiyonu saptanan 3 hastamızdan sadece biri 5 yaşından küçüktü.

Akut ve kronik pulmoner komplikasyonlar yıllar önce uygulanan yüksek doz tedaviler sonrası sık görülmesine rağmen bugün radyasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis, spontan pnömotoraks nadirdir (114). Bununla birlikte günümüzde ışın ve ABVD tedavisi sonrası önemli oranda asemptomatik pulmoner disfonksiyon görülmektedir (115,116). Hastalarımızın geç pulmoner toksisite yönünden değerlendirilmesini diğer geç yan etkiler kadar düzenli yapamadığımız aşıkardır. Bu yan etkilerin izleminde daha profesyonel bir bakış açısı ile hastaların Pediatrik Göğüs Hastalıkları B.D. desteğini alarak izlememiz daha doğru olacaktır. Bununla birlikte hastaların aldıkları kümülatif bleomisin dozları pulmoner fibrozis gelişimi açısından riskli değerlerin çok altındadır. Ancak kardiyotoksitede olduğu gibi multiajan KT'lerde pulmoner toksisitelere üst üste eklenebilecek bir yan etki olarak ortaya çıkacağıda unutulmamalıdır (118).

Önemli geç yan etkilerden biri de kardiovasküler sistem ile ilgilidir. Kardiyotoksik ilaçların, özellikle antrasiklinlerin kullanımı ile tedavi kesiminden yıllar sonra bile

kardiyomiyopati oluşabilmektedir (7). Kardiyomiyopati insidansı ve ciddiyeti kardiyotoksik ilaçların kümülatif dozuna bağlıdır (119). Beraberinde RT uygulanması bu hastalardaki kardiyak disfonksiyon riskini artırabilmektedir. İlaç veya ışın ilişkili kardiyotoksitenin erken saptanması başarılı tedavide önemlidir, bu nedenle tedavi sonrasında kardiyak değerlendirmelerin hangi aralıklarla yapılacağı klavuzlarda belirtilmektedir (225). Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlı EKO sıklıkla kullanılmaktadır (226). Antrasiklin tedavisi alan hastalar uzun süre asemptomatik kalabilmektedirler. Nitekim 10 yıldan kısa süreli izlemlerde kardiyak disfonksiyon oranı %18 iken, 10 yıldan sonra bu oran %38'e çıkmaktadır (227). Hodgkin lenfomalı hastalarda kardiyotoksiteyi saptamada EKO, MUGA, kardiyak MRP ve BNP (beyin natriüretik peptid) kullanımı önerilen noninvaziv yöntemlerdir. İki boyutlu ve M mode EKO ile sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun kanıtı olan EF ve KF değerlerindeki düşüşü göstermek mümkündür. Ancak özellikle EF'nin ön yük, ard yük, kap hızı gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeni ile sistolik fonksiyon değerlendirmesinde pulse dalga doppler ile miyokard perfüzyon indeksi ölçümü değerlendirmenin kalitesini artırmaktadır (228-230). Ayrıca antrasiklin kardiyotoksitesinde normal EF değerine sahip hastalarda ilk bulgu diyastolik disfonksiyon olması nedeni ile pulse dalga doppler, MUGA gibi diğer yöntemlerin de diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir. Daha önce kliniğimizde antrasiklin alan hastalarda diyastolik disfonksiyonu göstermede MUGA'nın daha değerli olduğu saptanmıştır (231). Hodgkin lenfomalı hasta grubumuzda EKO'da EF ve KF değerlerinde tedavi sonrası ciddi bir düşme görülmemesine rağmen, tanıdan itibaren biri 3, diğeri 10 yıl geçen 2 hastada sol ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır. Bu hastaların ikisi de mediastinal RT alan hastalardır. Kliniğimizde yapılan kardiyotoksite çalışmasında özellikle mediasten bölgesine RT alan hastalarda EF, KF'den önce miyokard perfüzyon indeksindeki düşmenin sistolik disfonksiyon için erken bir bulgu olduğu saptanmıştır. Hasta serimizde geç ortaya çıktığını saptadığımız kardiyotoksitenin özellikle mediasten bölgesine RT alan hastada miyokard perfüzyon hızı ölçümü ile daha erken dönemde ve klinik yetmezlik bulguları oluşmadan saptanması mümkün olabilirdi.

Sekonder kanserler HL tanısı ile KT, RT veya kombine yaklaşımlarla tedavi edilen hastalarda geç olarak ortaya çıkan önemli yan etkidir (46,47,73).

Hodgkin lenfomadan iyileşen hastalarda sekonder AML ve onun prekürsörü pansitopenik MDS en sık görülen hematolojik malignitelerdir. (117). MOPP kemoterapi protokolü yerine ABVD kullanılması ile birlikte lösemi riski azalmıştır. Sadece RT'den sonra lösemi riski son derece düşüktür. Sekonder AML en sık tedavinin tamamlanmasından 5-10 yıl içerisinde gelişir (46,47,73). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların en azından bir bölümü sekonder AML açısından riskli döneme ulaşmışlardır. Nitekim 3 hastamızda izlemde gelişen kan sayımı anormallikleri durumunda kemik iliği morfolojisi değerlendirilmiş ve AML/MDS tanısı dışlanmıştır. Sekonder maligniteler arasında yer alan bir grup da NHL'dir. Non-Hodgkin lenfoma riskinin hastalarda mevcut olan immün defektler ve tedavi ile birlikte gelişen immunsupresyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi edilen hastalarda sekonder malignite olarak solid tümörler de bildirilmiştir. Sekonder solid tümör gelişme riski tanıdan itibaren geçen yıllar içinde artış gösterir ve latent dönem 20 yıl ve üzerindedir. Pediatrik yaş grubunda tanı alan ve yaşayan hastalarda en sık meme, tiroid ve cilt kanserleri; yetişkin hastalarda ise gastrointestinal tümörler ve akciğer kanserleri görülmektedir. Adölesan kızlarda mediastene RT uygulaması ile birlikte meme kanseri riski anlamlı olarak artmaktadır. Risk radyoterapiden 5-10 yıl içinde yükselir ve en riskli hasta grubu tanıda 10 yaş ve üzerinde olan kız çocuklarıdır (232). Bu nedenle pediatrik HL'de hastaların tedavi edildiği yaş ve tedavi modalitesi sekonder malignite riski açısından önemli bir etkiye sahip görünmektedir (46,47,73). Çalışma grubumuzdaki 9 kız hastamızın özellikle meme kanseri yönünden uzun süre yakından izlenmesi planlanmıştır. Sekonder solid tümör gelişim şanssızlığını önümüzdeki 20 yıl içinde gözlemlenmeye ihtiyacımız bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji B.D.'nin kuruluşundan bu yana geçen 10 yıllık süreçteki deneyiminde; çocukluk çağı HL'li hastalarımızın demografik ve klinik özellikleriyle, tedavi ve izlem sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Tüm çocukluk çağı kanserleri içinde HL'li hasta oranımız %7'dir.
2. Değerlendirmeye alınan 18 yaşın altındaki toplam 41 hastadan %78'i erkek ve %41'i 10 yaşın altında olan grupta, yaş ortalaması $10,68 \pm 4,06$ idi.
3. İlk yakınmanın başlangıcından tanı alana kadar geçen süre $4,86 \pm 3,88$ ay idi. Hastaların %53,7'si kırsal bölgede yaşamakta idi.
4. Hastaların tutulu lenf nodu bölgelerinin genel dağılımına bakıldığında; servikal lenf nodu bölgesinin hastaların %80,5, supraklaviküler lenf nodu bölgesinin %61, mediastinal lenf nodu bölgesinin %48,8 ile en sık tutulum bölgeleri olduğu saptandı. On yaşından büyük hastalarda mediasten tutulumu (%62,5), primer mediastinal hastalık prezentasyonu (%20,8) ve bu grupta mediastinal "bulky" adenopati varlığı (%100) belirgin olarak yüksekti ($p=0,037$)
5. Histopatolojik alt tipe göre hastaların değerlendirmesinde hastaların %51,2'sinin MS alt tipe olduğu, 2. sıklıkta %36,6 NS tipin görüldüğü ve NS tipin %93,3'ünün 10 yaşın üzerindeki hastalarda görüldüğü belirlendi ($p=0,002$). Lenfositten zengin tip hastaların %2,4, NLPHL tip de %9,8'inde görüldü.
6. Hastaların %53,7'sinde tanıda B semptomu mevcuttu. Hastaların %63,4'ü erken evrede, %36,6'sı ileri evrede başvurmuştu. İleri evrede başvuran hastaların %86,6'sında (erken evrede %34,6) B semptomu mevcuttu ($p=0,001$). Ayrıca kırsal bölgede yaşayan hastaların %70,0'inde, şehirde yaşayanların ise %30,0'unda B semptomu mevcuttu ($p=0,041$). B semptomu olan hastaların %86,3'ünde (B semptomu olmayanlarda %47,3) ESH 20 mm/saat ve üzerinde idi ($p=0,005$). Diğer laboratuvar parametreleri ile (lökosit sayısı, Hb, LDH düzeyi) evre grupları arasında istatistiksel ilişki gösterilemedi.

7. Çalışma grubunun tümünde risk gruplarına göre tanımlanan ABVD kemoterapisi+TART ile sağlanan CR oranı %95 idi. Hastaların %5'inin ABVD kemoterapisi altında PD gösterdiği belirlendi.

8. Ortanca 30 ay izlenen hasta grubumuzda 3 yıllık OS ve EFS oranı %88 idi. Yaş, evre, tedavi risk grubu, B semptomu ve ektranodal tutulum varlığı, LDH, ESH, lökosit, Hb düzeyleri ve sosyoekonomik durumun univaryant analizde OS ve EFS üzerine anlamlı etkisi bulunmazken, "bulky" kitlesi olan hastalarda 3 yıllık OS ve EFS oranının %72 olduğu ve OS oranının "bulky" kitlesi olmayanlara göre belirgin düşük olduğu saptandı (p=0,032). Ancak multivaryant analizde OS ve EFS üzerine etkili faktör saptanamadı.

9. Çalışma grubumuzda nüks oranı %12,1 ve nüks saptananlarda primer tanıdan itibaren geçen ortanca süre 23,8 ay idi. Nüks vakalar konvansiyonel KT ve RT ile tedavi edildiler. Nüks vakalardan sadece biri tedavi yan etkisi nedeni ile kaybedildi. Çalışma grubunun tümünde eksitus olan 3 hastadan diğer 2'si hastaliksız izlemde oldukları dönemde ve tedavi komplikasyonu ile ilişkili olmayan nedenlerle kaybedildi. Çalışma grubundaki NLPHL alt tipli 4 hastanın erken evrede başvuran 2'si tanıdan 2 ve 3 yıl sonra DLBCL histolojik alt tipine transformasyon gösterdi.

10. Çalışma grubumuzdaki hastaların %73,1'inde bulantı ve/veya kusma, %36,5'inde alopesi, %23,9'unda infüzyon trasesinde lokal yan etkiler ve 1 hastada da periferik nöropati gelişti. Adriamisin infüzyonu sırasında akut ritim bozukluğu hastaların %12,1'inde saptandı. Radyoterapi ilişkili lokal cilt reaksiyonu oranı %43,9 ve disfaji oranı %24,3 saptandı. Grade 3 ve üzeri nötropeni oranı ise %24,3 idi.

11. Geç yan etkiler yönünden çalışma grubunun değerlendirilmesinde sadece 2 hastada (%4,8) tedavi gerektirecek kardiyak disfonksiyon, 3 hastada (%7,3) ise subklinik hipotiroidi saptandı. Çalışma grubunda tedavi ilişkili başka geç yan etki görülmedi.

ÖZET

Amaç: Merkezimizin kuruluşundan bu yana geçen 10 yıllık süreçteki deneyiminde çocukluk çağı Hodgkin lenfomalı hastalarımızın demografik ve klinik özellikleriyle, tedavi ve izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem: On sekiz yaş altı toplam 41 Hodgkin lenfomalı hastanın dosya kayıtlarından klinik, demografik özellikleri, tedavi ve izlem sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara riske dayalı ABVD kemoterapisi ve tutulu alan radyoterapisi uygulandı. Hastalar sağkalım oranları ve etkili faktörler ile erken ve geç yan etkiler yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 32'si erkek, %41'i 10 yaşın altında ve yaş ortalamaları $10,68 \pm 4,06$ idi. Hastaların ilk yakınmalarının başlangıcından tanı alana kadar geçen süre $4,86 \pm 3,88$ ay idi ve %53,7'si kırsal bölgede yaşamakta idi. Servikal lenf nodu bölgesi %80,5, supraklaviküler lenf nodu bölgesi %61, mediastinal lenf nodu bölgesi %48,8 ile en sık tutulum bölgeleri idi. Histopatolojik alt tipde hastaların %51,2'sinde mikst sellüler ve %36,6 nodüler sklerozan tip görüldü. Nodüler sklerozan tipin %93,3'ü 10 yaşın üzerindeki hastalarda görüldü. Hastaların %53,7'sinde tanıda B semptomu mevcuttu, %36,6'sı ileri evrede başvurmuştu. İleri evrede başvuran hastaların %86,6'sında (erken evrede %34,6) B semptomu mevcuttu. Üç yıllık genel ve olaysız yaşam oranı %88 idi. Yaş, evre, tedavi risk grubu, B semptomu ve ektranodal tutulum varlığı, LDH, ESH, lökosit, Hb düzeyleri ve sosyoekonomik durumun univaryant analizde genel ve olaysız yaşam oranları üzerine anlamlı etkisi bulunmazken, "bulky" kitle varlığının genel yaşam oranı üzerine etkili faktör olduğu saptandı.

Sonuç: Tedavi risk grupları arasında yaşam oranlarının fark göstermemesi nedeniyle merkezimizde uygulanan yaklaşım başarılı bulunmakla birlikte, erken tedavi yanıtının da gözetildiği yeni protokollerle tedavi başarısından ödün vermeksizin yan etkilerin azaltılmasına yönelik çalışmalar planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: çocuk, Hodgkin lenfoma, tedavi, risk grup, prognoz, sağ kalım

İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and aim: This study was carried out to assess the demographic and clinic data and treatment/follow-up results of children who were diagnosed with Hodgkin lymphoma and followed in our center for 10 years experience.

Patients and Methods: This study retrospectively evaluates the demographic and clinical data and treatment/follow-up results of 41 patients with Hodgkin lymphoma who were younger than 18 years-old. All patients were treated with risk-adapted ABVD chemotherapy and also received involved field radiotherapy. The patients were assessed for survival rates, prognostic factors and early and late adverse effects.

Results: Thirty-two patients were male and 41% of the patients were below 10 years old with a median age of $10,68 \pm 4,06$. Median time to diagnosis was $4,86 \pm 3,88$ months and 53.7% of the patients were living in rural areas. The most frequent involved nodal areas were cervical region (80.5%), supraclavicular region (61%) and mediastinal region (48.8%). The histopathological diagnosis was mixed cellular type in 51.2% of the patients and nodular sclerosis in 36.6% of them. 93.3% of the nodular sclerosis type was seen in patients older than 10 years. B symptoms were present in 53.7% of the patients and 36.6% of the patients were at advanced stage at the time of the diagnosis. The incidence of B symptoms was 86.6% in patients with advanced disease. The 3-year overall and event-free survival rates were 88%. Age, stage, treatment risk groups, presence of B symptoms and extranodal disease and hematological parameters had no significant effect on overall and event-free survival in univariate analysis while bulky disease was the only significant factor on overall survival.

In conclusion; Our treatment policy was successful regarding the similar survival rates in the treatment risk groups, however novel treatment strategies adopting the early response with the reduction of adverse effects are planned in the near future.

Key Words: child, Hodgkin lymphoma, treatment, risk group, prognosis, survival

9. KAYNAKLAR

- 1.** Schnitzer B. Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:747-768.
- 2.** Landgren O, Caporaso NE. New aspects in descriptive, etiologic, and molecular epidemiology of Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:825-840.
- 3.** Kutluk T, Yeşilipek A. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG), Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD), Pediatrik Tümör Kayıtları. XVII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Abant-Bolu, 1-5 Mayıs 2012.
- 4.** Hodgkin T. On some morbid appearances of absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1832;17; 68-114.
- 5.** Ellis H. Sir Samuel Wilks (1824-1911): brilliant observer who 'rediscovered' Hodgkin's disease. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72:654.
- 6.** Kaplan H. Hodgkin's Disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980.
- 7.** Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, Onciu M. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Pediatric Oncology* (6th ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins, 2011:638-663
- 8.** Seif G, Spriggs A. Chromosome changes in Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1967;39:557-570.
- 9.** Pusey W. Cases of sarcomas and of Hodgkin's disease treated by exposures to X rays: a preliminary report. *JAMA* 1902;38:166-170.
- 10.** Gilbert R. Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulo-matosis): anatomic and clinical foundations, governing principles, results. *Am J Roentgenol* 1939;41:198-241.
- 11.** Goodman L, Wintrobe M, Dameshe W, et al. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis-(chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946;132:126-131.
- 12.** DeVita VTJ, Canellos G, Moxley J. A decade of combination chemotherapy of advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1972;30:1495-1504.

- 13.** Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:27-37.
- 14.** Corapçıoğlu F, Sarper N, Berk F, Sahin T, Zengin E, Demir H. Evaluation of anthracycline-induced early left ventricular dysfunction in children with cancer: a comparative study with echocardiography and multigated radionuclide angiography. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:71-80.
- 15.** Donaldson SS, Link MP. Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987;5:742-749.
- 16.** Fryer CJ, Hutchinson RJ, Krailo M, et al. Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990;8:1971-1980.
- 17.** Schnitzer B. Hodgkin lymphoma. In: Hsi ED, ed. *Hematopathology* (2nd ed.). Oxford: Elsevier, 2011:350-384.
- 18.** Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:1020-1059.
- 19.** Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984;6:76-106.
- 20.** Westergaard T, Melbye M, Pedersen JB, Frisch M, Olsen JH, Andersen PK. 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;72:977-81.
- 21.** Cleary SF, Link MP, Donaldson SS. Hodgkin's disease in the very young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:77-83.
- 22.** Tarbell NJ, Gelber RD, Weinstein HJ, et al. Sex differences in risk of second malignant tumours after Hodgkin's disease in child-hood. *Lancet* 1993;341:1428-1432.
- 23.** Spitz MR, Sider JG, Johnson CC, et al. Ethnic patterns of Hodgkin's disease incidence among children and adolescents in the United States, 1973-82. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:235-239.

24. Robertson SJ, Lowman JT, Grufferman S, et al. Familial Hodgkin's disease. A clinical and laboratory investigation. *Cancer* 1987;59:1314-1319.
25. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol* 2004;22:11-26.
26. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:401-416.
27. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995;332:413-418.
28. Robertson SJ, Lowman JT, Grufferman S, et al. Familial Hodgkin's disease. A clinical and laboratory investigation. *Cancer* 1987;59:1314-1319.
29. Horwitz MS, Mealiffe ME. Further evidence for a pseudoautosomal gene for Hodgkin's lymphoma: Reply to 'The familial risk of Hodgkin's lymphoma ranks among the highest in the Swedish Family-Cancer Database' by Altieri A and Hemminki K. *Leukemia* 2007; 21:351.
30. McAulay KA, Higgins CD, Macseen KF, Lake A, Jarrett RJ, Robertson FL, et al. HLA class I polymorphisms are associated with development of infectious mononucleosis upon primary EBV infection. *J Clin Invest* 2007;117:3042-3048.
31. Niens M, Jarrett RF, Hepkema B, Nolte IM, Diepstra A, Platteel M, et al. HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV + Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;110:3310-3315.
32. Goldin LR, McMaster ML, Ter-Minassian M, et al. A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma: evidence for a susceptibility gene on chromosome . *J Med Genet* 2005;42:595-601.
33. Riggs S, Hagemester FB. Immunodeficiency states: a predisposition to lymphoma. In: Fuller LM, ed. *Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas in adults and children*. New York, NY: Raven Press, 1988:451.
34. 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.
35. Wu TC, Mann RB, Charache P, et al. Detection of EBV gene expression in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1990;46:801-804.

36. Brousset P, Schlaifer D, Meggetto F, et al. Persistence of the same viral strain in early and late relapses of Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease. *Blood* 1994;84:2447-2451.
37. Haluska FG, Brufsky AM, Canellos GP. The cellular biology of the Reed-Sternberg cell. *Blood* 1994;84:1005-1019.
38. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 1991;337:320-322.
39. Khan G, Coates PJ. The role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *J Pathol* 1994;174:141-149.
40. 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.
41. Khalidi HS, Lones MA, Zhou Y, Weiss LM, Medeiros LJ. Detection of Epstein-Barr virus in the L & H cells of nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: report of a case documented by immunohistochemical, in situ hybridization, and polymerase chain reaction methods. *Am J Clin Pathol* 1997;108:687-692.
42. Henderson S, Rowe M, Gregory C, et al. Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell* 1991;65:1107-1115.
43. Portis T, Dyck P, Longnecker R. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:4166-4178.
44. Bargou RC, Emmerich F, Krappmann D, et al. Constitutive nuclear factor-kappaB-RelA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. *J Clin Invest* 1997;100:2961-2969.
45. Flavell KJ, Murray PG. Hodgkin's disease and the Epstein-Barr virus. *Mol Pathol* 2000;53:262-269.
46. Hudson MM, Onciu M, Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. Pizzo PA, Poplack DG eds. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 695-721.

- 47.** Hutchison RE and Uner A. Biology and Pathology of Hodgkin Disease. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP eds. In: Pediatric Lymphomas. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2007:7-33.
- 48.** Thomas RK, Re D, Wolf J, et al. Part 1: Hodgkin's lymphoma- molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004;5:11-18.
- 49.** Küppers R, Schmitz R, Distler V, Renné C, Bräuninger A, Hansmann ML. Pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl* 2005;66:26-33.
- 50.** Stein H, Marafioti T, Foss HD, et al. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 2001;97:496-501.
- 51.** Seitz V, Hummel M, Anagnostopoulos I, Stein H. Analysis of BCL-6 mutations in classic Hodgkin disease of the B- and T-cell type. *Blood* 2001;97:2401-2405.
- 52.** Müschen M, Rajewsky K, Bräuninger A, et al. Rare occurrence of classical Hodgkin's disease as a T cell lymphoma. *J Exp Med* 2000;191:387-394.
- 53.** Stein H, Delsol G, Pileri S, et al. Hodgkin lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds. World Health Organization classification of tumors: tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001: 237-253.
- 54.** Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008:321-334.
- 55.** Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66:848-858.
- 56.** Tarkowski M. Expression and a role of CD30 in regulation of T-cell activity. *Curr Opin Hematol* 2003;10:267-271.
- 57.** Zanotti R, Trolese A, Ambrosetti A, et al. Serum levels of soluble CD30 improve International Prognostic Score in predicting the outcome of advanced Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002;13:1908-1914.
- 58.** Pui CH, Ip SH, Thompson E, et al. High serum interleukin-2 receptor levels correlate with a poor prognosis in children with Hodgkin's disease. *Leukemia* 1989;3:481-484.

- 59.** Kadin ME, Liebowitz DN. Cytokine cytokine receptors in Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al., eds. Hodgkin's disease. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins, 1999:139-157.
- 60.** Nguyen PL, Ferry JA, Harris NL. Progressive transformation of germinal centers and nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1999;23:27-33.
- 61.** Lukes RJ, Tindle BH, Parker JW. Reed-Sternberg-like cells in infectious mononucleosis. *Lancet* 1969;2:1003-1004.
- 62.** Isaacson PG, Schmid C, Pan L, Wotherspoon AC, Wright DH. Epstein-Barr virus latent membrane protein expression by Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells in acute infectious mononucleosis. *J Pathol* 1992;167:267-271.
- 63.** Rüdiger T, Jaffe ES, Delsol G, et al. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ('grey zone' lymphoma). *Ann Oncol* 1998;9:31-38.
- 64.** Lim MS, Beaty M, Sorbara L, 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.
- 65.** Jackson HJ, Parker FJ. Hodgkin's disease; clinical diagnosis. *N Engl J Med* 1946;234:37-41.
- 66.** Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;26:1063-1083.
- 67.** Donaldson SS, Hudson M, Oberlin O, et al. Pediatric Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al., eds. Hodgkin's disease. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins, 1999:531-605.
- 68.** Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P, Grufferman S. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. *Int J Cancer* 1995;61:165-169.
- 69.** Belgaumi A, Al-Kofide A, Joseph N, Jamil-Malik R, Khafaga Y, Sabbah R. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristics and outcome of treatment. *Leuk Lymphoma* 2008;49:910-916.
- 70.** Uccini S, Monardo F, Stoppacciaro A, et al. High frequency of Epstein-Barr virus genome detection in Hodgkin's disease of HIV-positive patients. *Int J Cancer* 1990;46:581-585.

- 71.** Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000;96:1889-1899.
- 72.** Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999;17:776-783.
- 73.** Karayalçın G. Hodgkin's disease. Lanzkowsky P eds. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd edition, San Diego, California, 2000:413-443.
- 74.** Krikorian JG, Portlock CS, Mauch PM. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm: a review. *J Clin Oncol* 1986;4:1551-1562.
- 75.** Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer* 1985;56:2874-2880.
- 76.** Seymour JF. Splenomegaly, eosinophilia, and pruritus: Hodgkin's disease, or...? *Blood* 1997;90:1719-1720.
- 77.** Atkinson K, Austin DE, McElwain TJ, Peckham MJ. *Cancer* 1976;37:895-899.
- 78.** Leite NP, Kased N, Hanna RF, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. *Radiographics* 2007;27:1613-1634.
- 79.** Guerhazi A, Brice P, de Kerviler E E, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics* 2001;21:161-179.
- 80.** Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999;40:1407-1413.
- 81.** Tan CT, De Sousa M, Good RA. Distinguishing features of the immunology of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 1982;66:969-975.
- 82.** Ratkin GA, Presant CA, Weinerman B, Reinhard EH. Correlation of anemia with infradiaphragmatic involvement in Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *Can Med Assoc J* 1974;111:924-927.
- 83.** Hrgovic M, Tessmer CF, Minckler TM, Mosier B, Taylor GH. Serum copper levels in lymphoma and leukemia. Special reference to Hodgkin's disease. *Cancer* 1968;21:743-755.

- 84.** Slivnick DJ, Nawrocki JF, Fisher RI. Immunology and cellular biology of Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1989;3:205-220.
- 85.** Licup AT, Campisi P, Ngan BY, Forte V. Progressive transformation of germinal centers: an uncommon cause of pediatric cervical lymphadenopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:797-801.
- 86.** 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.
- 87.** Şahin N, Büyükkapu S, Karadoğan M, Topçu S, Çorapcioğlu F. Dev gerçek timus hiperplazisi. XVII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi Bildiri Kitabı, s.280. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Abant-Bolu, 1-5 Mayıs 2012.
- 88.** Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429-433.
- 89.** Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma* 2004;45:85-92.
- 90.** Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001;19:414-419.
- 91.** Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC. PET imaging in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Radiol* 2004;34:190-198.
- 92.** Rini JN, Núñez R, Nichols K, et al. Coincidence-detection FDG-PET versus gallium in children and young adults with newly diagnosed Hodgkin's disease. *Pediatr Radiol* 2005;35:169-178.
- 93.** Hines-Thomas M, Kaste SC, et al. Comparison of gallium and PET scans at diagnosis and follow-up of pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:198-203.
- 94.** Shankar A, Fiumara F, Pinkerton R. Role of FDG PET in the management of childhood lymphomas case proven or is the jury still out? *Eur J Cancer* 2008;44:663-673.

- 95.** Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.
- 96.** Miller E, Metser U, Avrahami G, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:689-694.
- 97.** Hermann S, Wormanns D, Pixberg M, et al. Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT. *Nuklearmedizin* 2005;44:1-7.
- 98.** Wickmann L, Lüders H, Dörffel W.[18-FDG-PET-findings in children and adolescents with Hodgkin's disease: retrospective evaluation of the correlation to other imaging procedures in initial staging and to the predictive value of follow up examinations]. *Klin Padiatr* 2003;215:146-150.
- 99.** Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, et al. [(18)F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1155-1165.
- 100.** Guermazi A, Brice P, de Kerviler E E, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics* 2001;21:161-179.
- 101.** Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999;40:1407-1413.
- 102.** Muzahir S, Mian M, Munir I, et al. Clinical utility of ¹⁸F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma. *Br J Radiol* 2012;85:490-496.
- 103.** Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin's disease. *Med Clin North Am* 1966;50:1591-1610.
- 104.** Schellong G, Pötter R, Brämswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3736-3744.
- 105.** Schellong G. Treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease: the experience of the German-Austrian Pediatric Study Group. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:619

- 106.** Friedman DL, Wolden S, Constine DL, et al. AHOD0031: A phase III study of dose intensive therapy for intermediate risk Hodgkin lymphoma: A report from the children's oncology group (abstract). *Blood* 2010;116:766.
- 107.** 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.
- 108.** Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus-related lymphoproliferation. *Lancet* 1995;345:9-13.
- 109.** Reboul F, Donaldson SS, Kaplan HS. Herpes zoster and varicella infections in children with Hodgkin's disease: an analysis of contributing factors. *Cancer* 1978;41:95-99.
- 110.** Papadakis V, Tan C, Heller G, Sklar C. Growth and final height after treatment for childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:272-276.
- 111.** Willman KY, Cox RS, Donaldson SS. Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:85-92.
- 112.** Donaldson SS, Hudson M, Oberlin O, et al. Pediatric Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al., eds. *Hodgkin's disease*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:531-605.
- 113.** Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2008;26:3038-3045.
- 114.** Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 1982;66:977-989.
- 115.** Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:100-108.
- 116.** 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* 1994;12:2160-2166.
- 117.** Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in

children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1998;16:897-906.

118. Polliack A. Late therapy-induced cardiac and pulmonary complications in cured patients with Hodgkin's disease treated with conventional combination chemo-radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 1995;15:7-10.

119. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:346-356.

120. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, et al. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's Disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2005;23:6508-6515.

121. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831-2837.

122. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993;11:1208-1215.

123. 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* 1994;12:2160-2166.

124. Pihkala J, Saarinen UM, Lundström U, et al. Effects of bone marrow transplantation on myocardial function in children. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:149-155.

125. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:100-108.

126. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53:878-883.

127. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, Cox RS, Link MP, Kaplan HS. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53:878-883.

- 128.** Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. 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.
- 129.** Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1723-1728.
- 130.** Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:873-880.
- 131.** Horning SJ, Hoppe RT, Kaplan HS, Rosenberg SA. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;304:1377-1382.
- 132.** Anselmo AD, Cartoni C, Bellantuano D, et al. Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD vs. MOPP vs. ABVD/MOPP. *Haematologica* 1990;75:155-158.
- 133.** Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:74-78.
- 134.** Offit K, Gilad S, Paglin S, et al. Rare variants of ATM and risk for Hodgkin's disease and radiation-associated breast cancers. *Clin Cancer Res* 2002;8:3813-3819.
- 135.** Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2247-2253.
- 136.** Hays DM, Ternberg JL, Chen TT, et al. Postsplenectomy sepsis and other complications following staging laparotomy for Hodgkin's disease in childhood. *J Pediatr Surg* 1986;21:628-632.
- 137.** Martinelli G, Testoni N, Zinzani PL, Biondi A, Cimino G, Tura S. Therapy-related acute leukemia associated with involvement of 11q23 after high grade non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 1998;83:283-284.
- 138.** Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, 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;21:4386-4394.
- 139.** Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25-31.

- 140.** Baker KS, Gordon BG, Gross TG, 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.
- 141.** Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *J Clin Oncol* 2004;22:4532-4540.
- 142.** Pajonk F, Pajonk K, McBride WH. Apoptosis and radiosensitization of Hodgkin cells by proteasome inhibition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1025-1032.
- 143.** Renner C, Hartmann F, Pfreundschuh M. Treatment of refractory Hodgkin's disease with an anti-CD16/CD30 bispecific antibody. *Cancer Immunol Immunother* 1997;45:184-186
- 144.** Schnell R, Staak O, Borchmann P, et al. A Phase I study with an anti-CD30 ricin A-chain immunotoxin (Ki-4.dgA) in patients with refractory CD30+ Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1779-1786.
- 145.** Engert A, Diehl V, Schnell R, et al. A phase-I study of an anti-CD25 ricin A-chain immunotoxin (RFT5-SMPT-dgA) in patients with refractory Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:403-410.
- 146.** 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.
- 147.** Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus-related lymphoproliferation. *Lancet* 1995;345:9-13.
- 148.** Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW eds., World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC, Lyon, 2001.
- 149.** Corapçioğlu F, Sarper N. A prospective randomized trial of the antiemetic efficacy and cost-effectiveness of intravenous and orally disintegrating tablet of ondansetron in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:103-114.

- 150.** Klekawka T, Balwierz W, Moryl-Bujakowska A, et al. Does the residual mediastinal mass have prognostic significance in children with Hodgkin's disease (HD)?. *Przegl Lek* 2006;63:21-24.
- 151.** Corapçioğlu F, Sarialioğlu F, Olgun N, Uysal KM. Analysis of 136 febrile neutropenic episodes in children with cancer: evaluation of treatment effectiveness and cost. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:535-543.
- 152.** Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
- 153.** Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank-order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-170.
- 154.** Kutluk T. Kanser yükü. *Onkoloji 2006*, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yıllık Sempozyumu. 23-25 Kasım 2006, Ankara. Bildiri kitabı; 2006:9-11
- 155.** American Cancer Society. *Cancer facts and figures, 2009*. Atlanta, GA: American Cancer Society, Inc, 2009.
- 156.** Scheurer ME, Bondy ML, Gurney CG. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Pediatric Oncology (6th ed)*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins, 2011:638-663.
- 157.** Kutluk T, Yeşilipek A. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu/Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Tümör Kayıtları. www.turkishpediatriccancerregistry.org, 2007.
- 158.** Hsu SC, Metzger ML, Hudson MM, et al. Comparison of treatment outcomes of childhood Hodgkin lymphoma in two US centers and a center in Recife, Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:139-144.
- 159.** Büyükpamukçu M, Varan A, Akyüz C, et al. The treatment of childhood Hodgkin lymphoma: improved survival in a developing country. *Acta Oncol* 2009;48:44-51.
- 160.** Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, et al. Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:670-675.
- 161.** Sezgin G, Acıpayam C, Özkan A, Yılmaz S, Erbey F, Tuncel DA. Hodgkin Lenfoma: Çukurova Deneyimi. XVII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi Bildiri Kitabı, s.213.TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Abant-Bolu, 1-5 Mayıs 2012.

- 162.** Tokuç G, Berk B, Özşeker N. Pediatrik Hodgkin Lenfoma Tanılı Hatalarımızın Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları. XVII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi Bildiri Kitabı, s.215.TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Abant-Bolu, 1-5 Mayıs 2012.
- 163.** Stoneham S, Ashley S, Pinkerton R, Hewitt M, Wallace WH, Shankar AG; Hodgkin's lymphoma in children aged 5 years or less - the United Kingdom experience. Cancer and Leukaemia Group. *Eur J Cancer* 2007;43:1415-1421.
- 164.** Kinuthia DM, Kasili EG. Hodgkin's disease in Kenyan children (a six-year report on management). *East Afr Med J* 1980;57:769-780.
- 165.** Sutton M. Hodgkin's disease in a child aged 17 months. *Br J Clin Pract* 1972;26:89-90.
- 166.** Kung KF. Hodgkin's disease in children 4 years of age or younger. *Cancer* 1991;67:1428-1430.
- 167.** Harif M, Trachli A, Quessar A, et al. Service d'hématologie et oncologie pédiatriques, centre hospitalier Ibn Rochd, Casablanca, Maroc. *Bull Cancer* 1996;83:937-939.
- 168.** Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L, et al. Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: Association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood* 1994;83:1595-1602.
- 169.** Farrell K, McKay P, Leach M. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma behaves as a distinct clinical entity with good outcome: evidence from 14-year follow-up in the West of Scotland Cancer Network. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1920-1928.
- 170.** Schwartz CL. Special issues in pediatric Hodgkin's disease. *Eur J Haematol Suppl* 2005;66:55-62.
- 171.** Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 2012;48:1700-6.

- 172.** Sandoval C, Venkateswaran L, Billups C, Slim M, Jayabose S, Hudson MM. Lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:269-273.
- 173.** Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer* 2010;116:631-639.
- 174.** Huang JZ, Weisenburger DD, Vose JM, et al. Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1551-1557.
- 175.** Darmawikarta D, Pole JD, Gupta S, Nathan PC, Greenberg M. The association between socioeconomic status and survival among children with Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in a universal health care system. *Pediatr Blood Cancer* 2012 Nov 5. doi:10.1002/pbc.24386.
- 176.** Wegner EA, Barrington SF, Kingston JE, et al. The impact of PET scanning on management of paediatric oncology patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:23-30.
- 177.** Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, et al. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1025-1031.
- 178.** Edeline V, Bonardel G, Brisse H, et al. Prospective study of 18F-FDG PET in pediatric mediastinal lymphoma: a single center experience. *Leuk Lymphoma* 2007;48:823-826.
- 179.** Ganesan P, Kumar L, Raina V, et al. Hodgkin's lymphoma--long-term outcome: an experience from a tertiary care cancer center in North India. *Ann Hematol* 2011;90:1153-1160.
- 180.** Bazzeh F, Rihani R, Howard S, et al. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1988–2005: An analysis of 21,734 cases. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2198–2207.
- 181.** Miltényi Z, Simon Z, Páyer E, et al. Changing patterns in the clinical pathological features of hodgkin lymphoma: a report from Debrecen, Hungary. *ISRN Hematol* 2011:810708. doi: 10.5402/2011/810708.

- 182.** Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992;10:1602-1608.
- 183.** Vecchi V, Pileri S, Burnelli R, et al. Treatment of pediatric Hodgkin disease tailored to stage, mediastinal mass, and age. An Italian (AIEOP) multicenter study on 215 patients. *Cancer* 1993;72:2049-2057.
- 184.** Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2769-2779.
- 185.** Schellong G, Pötter R, Brämwig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3736-3744.
- 186.** Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:100-108.
- 187.** Olweny CL, Katongole-Mbidde E, Kiire C, Lwanga SK, Magrath I, Ziegler JL. . Childhood Hodgkin's disease in Uganda: a ten year experience. *Cancer* 1978;42:787-792.
- 188.** Ekert H, Waters KD, Smith PJ, Toogood I, Mauger D. Treatment with MOPP or ChlVPP chemotherapy only for all stages of childhood Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1988;6:1845-1850.
- 189.** Jacobs P, King HS, Karabus C, Hartley P, Werner D. Hodgkin's disease in children. A ten-year experience in South Africa. *Cancer* 1984;53:210-213.
- 190.** Behrendt H, Van Bunningen BN, Van Leeuwen EF. Treatment of Hodgkin's disease in children with or without radiotherapy. *Cancer* 1987;59:1870-1873.
- 191.** Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, et al.; Children's Oncology Group. POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:362-368.

- 192.** Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al.; Children's Cancer Group. 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.
- 193.** Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, Behm FG, Wharam MD, Falletta JM, de Alarcon P, Chauvenet AR; Children's Oncology Group. POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:362-368.
- 194.** Dörffel W, Lüders H, Rühl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215:139-145.
- 195.** Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:332-337.
- 196.** Friedmann AM, Hudson MM, Weinstein HJ, et al. Treatment of unfavorable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:3088-3094.
- 197.** Atra A, Higgs E, Capra M, Elsworth A, Imeson J, Radford M, Hewitt M; UKCCSG/Hodgkin's Disease Group. ChIVPP chemotherapy in children with stage IV Hodgkin's disease: results of the UKCCSG HD 8201 and HD 9201 studies. *Br J Haematol.* 2002;119:647-651.
- 198.** Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, 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 MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18:1500-1507.
- 199.** Schellong G. Treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease: the experience of the German-Austrian Paediatric Study Group. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:619-634.

- 200.** Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, 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.
- 201.** Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:1259-1265.
- 202.** Kelly KM, Hodgson D, Appel B, Chen L, Cole PD, Horton T, Keller FG; on behalf of the COG Hodgkin Lymphoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012 Dec 19. doi: 10.1002/pbc.24423. [Epub ahead of print]
- 203.** Grosjean SG, Oberlin O, Leblanc T, et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Société Française de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE). *British Journal of Haematology* 2012;158:649-656.
- 204.** Baker KS, Gordon BG, Gross TG, 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.
- 205.** Williams CD, Pearce R, Taghipour G, Green ES, Philip T, Goldstone AH. Autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma and CNS involvement: those transplanted with active CNS disease have a poor outcome--a report by the European Bone Marrow Transplant Lymphoma Registry. *J Clin Oncol* 1994;12:2415-2422.
- 206.** Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *J Clin Oncol* 2004;22:4532-4540.
- 207.** Verdeguer A, Pardo N, Madero L, et al. Autologous stem cell transplantation for advanced Hodgkin's disease in children. Spanish group for BMT in children (GETMON), Spain. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:31-34.
- 208.** Hutchinson RJ, Fryer CJH, Davis PC, et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in

children: Results of the Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1998;16:897-906.

209. Vecchi V, Pileri S, Burnelli R, et al. Treatment of pediatric Hodgkin's disease tailored to stage, mediastinal mass, and age: An Italian (AIEOP) multicenter study on 215 patients. *Cancer* 1993;72:2049-2056.

210. Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R, et al. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9:1591-1598.

211. Schellong G, Potter R, Bramswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90-The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3736-3744.

212. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, 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 MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18:1500-1507.

213. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:2026-2033.

214. Specht L. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 1991;18:21-53.

215. Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13:75-78.

216. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.

217. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431-3439.

218. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007;18:376-380.

- 219.** 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* 1994;12:2160-2166.
- 220.** Nair N, Advani SH. Follow up of alterations in thyroid hormones and thyrotropin in patients of Hodgkin's disease given mantle radiation. *J Assoc Physicians India* 1990;38:623-624.
- 221.** Demirkaya M, Sevinir B, Sağlam H, Özkan L, Akacı O. Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(2):89-94.
- 222.** Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, Cox RS, Link MP, Kaplan HS. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53:878-883.
- 223.** Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison L. 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.
- 224.** Lin HM, Teitell MA. Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:28-36.
- 225.** Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: Report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992;89:942-949.
- 226.** van Dalen EC, van den Brug M, Caron HN, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *Eur J Cancer* 2006;42:3199-3205.
- 227.** Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25:72-85.
- 228.** Mahler F, Ross J Jr, O'Rourke RA, Covell JW. Effects of changes in preload, afterload and inotropic state on ejection and isovolumic phase measures of contractility in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1975;35:626-634.
- 229.** Oğuzhan A, Arabacı A, Çetin S. Doku Doppler ekokardiyografi. *Türk J Echocardiography* 2000;2:35-41

230. Kantar M, Levent E, Cetingul N, et al. Plasma natriuretic peptides levels and echocardiographic findings in late subclinical anthracycline toxicity. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:723-733.

231. Başar E. Lösemi dışı kanserli çocuklarda antrasiklin uygulanılmasına bağlı kronik kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Kocaeli, 2011.

232. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, 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;21:4386-4394.

