



Hodgkin lenfoma sonuçları: Bir çocuk onkoloji departmanının 30 yıllık izlemi

Outcome of children with Hodgkin's disease: A 30-year experience from a pediatric oncology department.

Şeyda Eren Ay^a, Murat Elli^{b*}, Ayhan Dağdemir^b, Sabri Acar^b

^aGiresun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Giresun

^bOndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Samsun

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş 11 / 04 / 2011

Kabul 19/ 04 / 2011

* Yazışma Adresi:

Murat Elli

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Samsun

E-posta: ellimurat@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Hodgkin lenfoma

Çocukluk çağı

Kombine tedavi

Kemoterapi

Radyoterapi

Komplikasyon

Keywords:

Hodgkin's lymphoma

Childhood

Combined treatment

Chemotherapy

Radiotherapy

Complication

ÖZET

Hodgkin lenfoma (HL) lenf nodlarının ilerleyici büyümesi ile karakterize olan lenfoid sistem malignensidir. Bu çalışma, otuz yıllık bir sürede Çocuk Onkoloji Departmanında tanı alan ve izlenen HL'lı hastaların değerlendirilmesidir. Çocuk Onkoloji Departmanında tanı alıp izlenen ve bilgilerine tam olarak ulaşılan altmışdört Hodgkin lenfomalı hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların evreleme ve histopatolojileri Ann Arbor sistemine göre kayıt edildi. Çalışmamızda hastaların 42'si erkek (%66), 22'si kız (%34), ortanca yaş 8,1 yıl (1,3 yıl ile 17,4 yıl arasında) saptandı. Hastaların %43,8'inde (28 hasta) B semptomları vardı. Bulky hastalık bir hastada saptandı. Hastaların 9'u evre I; 17'si evre II, 2'si evre III ve 25 tanesi evre IV olarak tanı kondu, 2 hastanın evreleme bilgisine ulaşılamadı. Ortanca izlem süresi 25 aydı, genel sağ kalım %83 bulundu. Çocukluk çağı HL tedavisinde kombine tedaviler ile yüksek sağ kalım oranlarına ulaşılmıştır.

J. Exp. Clin. Med., 2011; 28:132-140

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma is characterized by progressive enlargement of the lymph nodes. To evaluate the outcome of children with Hodgkin's disease a period of 30-years from a single institution in Samsun. Sixty-four children with Hodgkin's disease, who were diagnosed at the Pediatric Oncology Department were included in the study. All cases were proved by histopathology, and staging was carried out according to the Ann Arbor system. Our series included 42 (66%) males and 22 (34%) females with a median age of 8,1 years (range 1,3-17,4 years). B symptoms were present in 28 (43,8%) children. Bulky disease was noted in 1 children. In stage I, nine; in stage II, 17; in stage III, 11; in stage 4, 25 patients were diagnosed; two patient's stages couldn't detected. At a median follow-up of 25 months, the overall survival was 83%. Combined modality therapy is effective in the treatment of childhood Hodgkin's disease.

J. Exp. Clin. Med., 2011; 28:132-140

© 2011 OMÜ Tüm hakları saklıdır

1. Giriş

Çocukluk çağı lenfomalarının %60'ı Hodgkin dışı lenfoma (HDL) iken % 40'ı HL' dir (Malcolm et al. 2002). Hodgkin Lenfoma (HL), genellikle tek taraflı ve ağrısız olarak bölgesel lenf bezlerinin progresif büyümesi ile karakterize, komşuluk yolu ile diğer lenf bezlerine yayılabilen, tanı ve takipte gecikildiği takdirde başta dalak, karaciğer olmak üzere diğer doku ve organlara yayılabilen bir hastalıktır (Kutluk ve ark. 2002).

Bu çalışmada Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen HL olgularının epidemiyolojik özellikleri, uygulanan tedavi sonuçları, kısa ve uzun dönem komplikasyonları incelenerek, elde ettiğimiz sonuçları, Türkiye ve yurt dışında

ki verilerle karşılaştırmaktır.

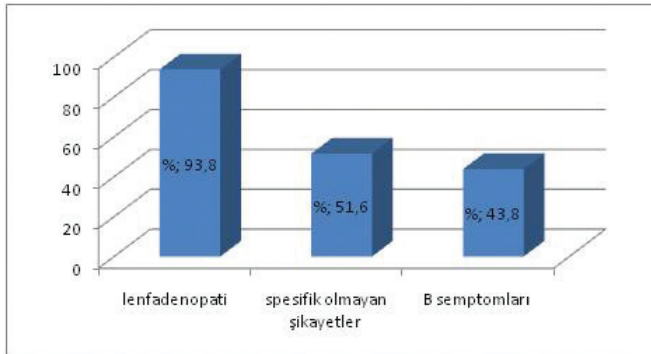
2. Hastalar ve metod

Bu çalışmada Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda HL tanısı ile takip ve tedavi edilen 88 olgudan verilerine ulaşılabilen 64 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olgulara ait bilgiler poliklinik takip kartlarından ve hasta dosyalarından elde edildi. Veriler Microsoft Excel programına kaydedildi ve SPSS paket programında istatistiksel analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler yanında sayısal verilerin karşılaştırılmasında parametrik verilerde Student-t testi, parametrik verilerde Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Nitelikli verilerin karşılaştırılmasında, ki-kare testi yapıldı. Sağkalım analizi

Kaplan-Meier sağkalım analizine göre yapıldı; sağ kalım karşılaştırması ise log-rank analizi ile yapıldı.

3. Sonuçlar

Olguların %66'sı erkek (n=42), % 34'ü kız (n=22); erkek/kız oranı: 1,9' du. Olguların ortalama tanı yaşı $9,1 \pm 4,5$, ortanca tanı yaşı $8,1 \pm 4,5$ (en küçük 1,3 yaş ve en büyük 17,4 yaş) saptandı. Kız olguların ortalama tanı yaşı $10 \pm 4,7$, ortanca tanı yaşı $8,8 \pm 4,7$ yaş (en küçük 3,5 yaş ve en büyük 17,4 yaş) erkek olguların ortalama tanı yaşı $8,6 \pm 4,3$ yaş, ortanca tanı yaşı $8,1 \pm 4,3$ yaş (en küçük 1,3 yaş ve en büyük 16,4 yaş) saptandı. Yaş gruplarına göre 9 olgu (%14,1) 0-4 yaş, 23 olgu (% 35,9) 5-9yaş, 18 olgu (% 28,2) 10-14 yaş ve 14 olgu (% 21,8) 15 yaş ve üstündeydi (Şek. 1).



Şek. 1. Başvuru şikayetlerine göre olguların dağılımı

Lenfadenopati %93,8 oranı ile en sık karşılaşılan başvuru yakınmasıydı (n=60). Kaşıntı, öksürük, nefes darlığı, karın ağrısı v.b nonspesifik şikayetler % 51,6 ile ikinci sıklıkta karşılaşılan yakınmalardı (n=33). Ateş, terleme, kilo kaybı gibi B semptomları %43,8 ile oranında saptandı (n=28) (Şek. 2). Başvuru sırasındaki lenfadenopatinin yerleşimi bölgelere göre; servikal bölge % 76,5 (n=49), supraklavikuler %35,9 (n=23), inguinal %18,7 (n=12), aksiller %17,1 (n=11), diğer bölgeler (batın, toraks v.b) %10,9 (n=7) sıklıkta saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hodgkin lenfoma olgularının lenfadenopati yerleşim bölgeleri

| Lenfadenopati bölgesi | Sayı (n) | Yüzde(%) |
|-----------------------|----------|----------|
| Servikal | 49 | 76.5 |
| Supraklavikuler | 23 | 35.9 |
| İnguinal | 12 | 18.7 |
| Aksiller | 11 | 17.1 |
| Diğer bölgeler | 7 | 10.9 |

Lenfadenopatinin (LAP) muayene sırasındaki yaygınlığı ise; %29,6 olguda tek bir anatomik bölgede LAP saptanmışken (n=19), %37,5 olguda iki ayrı anatomik olarak bölgede (n=24), %18,3 olguda üç ayrı anatomik bölgede (n=11), %5 olguda dört ayrı anatomik bölgede (n=3), %1,6 olguda beş ayrı anatomik bölgede (n=1) lenfadenopati saptandı.

Olguların yakınmalarının başlangıç süresine bakıldığında, ortalama geliş süresi $3,59 \pm 1,35$ ay, ortanca geliş süresi $4 \pm 1,35$ ay (minimum 0,6 maksimum 16 ay) dı. Olguların %10'u 0-1 ay, %55'i bir ile altı ay arasında, %35'i altı aydan uzun (n=22) sürede başvurmuştu. Olguların hikaye süresi ile cinsiyeti, histopatolojik tanısı, tanı evresi karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$).

Olguların başvuru sırasında sıklıkla servikal bölgede lenf bezi şişliği ile müracaat ettikleri, fizik muayenede en sık rastlanan bulgunun da (% 76,5) boyun bölgesinde lenfadenopati veya lenfadenopatiler olduğu görüldü (n=49). Çoğu kez bu lenf bezleri başvuru zamanına bağlı olarak lenf paketi şeklinde saptandı. Olguların 35,9'unda (n=23) supraklavikuler; % 39'unda hepatomegali (n=25), 35,9'unda olguda ile splenomegali (n=23), %18,7 olguda inguinal lenfadenopati (n=12), %17,1 olguda aksiller bölgede lenfadenopati (n=11) saptandı.

Olguların başvuru sırasındaki ortalama Hb, eritrosit sedimentasyon hızı, LDH değerleri sırasıyla; $10,6 \pm 2,13$ g/dl, $46,49 \pm 33,75$ mm/saat, $446,87 \pm 178,20$ IU/L saptandı. Ortalama beyaz küre sayısı 10350 ± 2198 / mm³, ortalama nötrofil sayısı 3545 ± 2530 / mm³, ortalama lenfosit sayısı 1580 ± 827 / mm³ idi. Evreleme amaçlı ileri evrede bulunan 14 hastaya kemik iliği aspirasyonu ve/veya biopsisi yapıldı, sadece 2 olguda kemik iliği tutulumu saptandı (%3,1).

İlk başvuru sırasındaki direkt akciğer grafi incelemelerinde (63 olgu); %36,5'i normal (n=23), %15,8'inde pnömonik infiltrasyon (n=10), %46,2'inde mediastinal genişleme (n=29), %1,5'nde büyük mediastinal kitle (Bulky) saptandı (n=1).

Fizik muayene ile olguların %39'unda hepatomegali (n=25), %35,9'unda ise splenomegali (n=23) saptandı.

Abdomen USG si yapılan 30 olgudan 5 olgunun muayenesi normal olup, USG sonuçları değerlendirilmesinde; 23 olguda hepatomegali, 12 olguda karaciğerde metastaz, 20 olguda splenomegali, 8 olguda ise dalakta metastaz saptandı. Abdomen BT yapılan 28 olgudan 7 olgunun muayenesi normal olup, BT sonuçları değerlendirilmesinde; 18 olguda hepatomegali, 10 olguda karaciğerde metastaz, 20 olguda splenomegali, 13 olguda ise dalakta metastaz saptandı (Tablo 2).

Olgulardan 61'inin biyopsi sonuçlarına ulaşılabildi. Olguların %88,5'inde tanının eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile (n=54), %3'üne laparoskopi eşliğinde biyopsi (n=2)

Tablo 2. Fizik muayene, batın USG ve batın BT ile karaciğer ve dalakta tutulum, metastaz yüzdeleri

| | Hepatomegali | | Splenomegali | | Yüzde (%) | |
|----------------------|--------------|-----------|--------------|---------------|-----------|-------------|
| | (cm) | (n) | (cm) | (n) | | |
| Fizik Muayene (n=64) | 1-2 | 6 | 1-2 | 12 | 18.7 | |
| | 3-5 | 8 | 3-5 | 7 | 10.9 | |
| | >5 | 11 | >5 | 4 | 6.3 | |
| TOPLAM | HM | 25 | 39 | TOPLAM | 23 | 35.9 |
| BATIN USG (n=30) | HM | 23 | 76.6 | SM | 20 | 66.6 |
| | METASTAZ | 12 | 40 | METASTAZ | 8 | 26.6 |
| BATIN BT (n=28) | HM | 18 | 64.2 | SM | 20 | 71.4 |
| | METASTAZ | 10 | 35.7 | METASTAZ | 13 | 46.4 |

%1,6'sına torakoskopi eşliğinde biyopsi (n=1) ile tanı konulduğu saptandı. 1979-1984 yılları arasında 4 olguya evreleme laparotomisi yapıldığı saptandı. Olguların %71,9'nun patolojik tanı merkezinin fakültemiz patoloji bilim dalı olduğu (n=45), % 28,1'inin dış merkezlerde tanı aldığı saptandı (n=19).

Histopatolojik olarak en sık saptanan alt tip; % 45,3 ile karışık hücreli (MC) Hodgkin lenfoma idi (n=29). Diğer histopatolojik alt tipler sıklık sırasına göre; %26,5 oranı ile nodüler sklerozan HL (n=17), % 17,1 oranı ile lenfositten fakir HL (n=11) ve % 6,2 oranı ile lenfositten zengin HL (n=4) olarak saptandı. Üç olgunun histopatolojik alt tipi saptanamadı (% 4). Son senelerde klasik HL'dan ayrı bir tip olarak kabul edilen Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (LPHD) tanılı olgumuz ise hiç yoktu (Tablo 3, Şek. 2).

Tablo 3. Hodgkin lenfoma olgularının histopatolojik alt tipleri

| Histopatolojik alt tip | Sayı(n) | Yüzde(%) |
|--|---------|----------|
| 1. Klasik Hodgkin lenfoma | | |
| Karışık hücreli HL (MC) | 29 | 45.3 |
| Noduler sklerozan HL(NS) | 17 | 26.5 |
| Lenfositten fakir HL (LD) | 11 | 17.1 |
| Lenfositten zengin HL (LR) | 4 | 6.2 |
| 2.Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (LPHD) | 0 | 0 |
| 3. Histopatolojik alt tipi belirsiz | 3 | 4.9 |

Olguların tanı yaşı ile histopatolojik tanısı karşılaştırıldığında; karışık hücreli HL tanılı 29 olgunun 22'si 10 yaş altında, noduler sklerozan HL tanılı 17 olgunun 12'si on yaş üzerinde idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$) (Tablo 4).

Evrelere göre yapılan değerlendirmede; 9 olgunun evre

Tablo 4. On yaş altı ve üstü HL olgularının histopatolojik tanılarına göre dağılımı

| Histopatolojik tanı | < 10 yaş (n) | Yüzde(%) | ≥10 yaş (n) | Yüzde(%) |
|---|--------------|-------------|-------------|------------|
| 1.Klasik HL | 36 | 56.3 | 25 | 39 |
| Karışık hücreli HL | 22 | 34.3 | 7 | 10.9 |
| Lenfositten zengin HL | 1 | 1.5 | 3 | 4.6 |
| Noduler sklerozan HL | 5 | 7.8 | 12 | 18.7 |
| Lenfositten fakir HL | 8 | 12.5 | 3 | 4.6 |
| 2. LPHD | yok | | yok | |
| 3. Histopatolojik alt tipi belirsiz HL | 2 | 3.1 | 1 | 1.5 |
| Toplam | 38 | 59.3 | 26 | 40.7 |

1, 17 olgunun evre 2, 11 olgunun evre 3 ve 25 olgunun evre 4 de başvurduğu saptandı. İki olgunun evresine ait bilgiye ulaşılamadı. Evresi ait bilgiye ulaşılabilen olguların %41,9'u ($n=26$) erken evre (evre 1, 2), %58,1' ü ($n= 36$) geç evre (evre 3,4) hastalıkla başvurduğu saptandı. (Tablo 5, Şek. 3).

On yaş altında tanı alan olgularda erken evrenin sık olduğu,

Tablo 5. Hodgkin lenfoma olgularının klinik ve radyolojik değerlendirmelerine göre başvuru evreleri

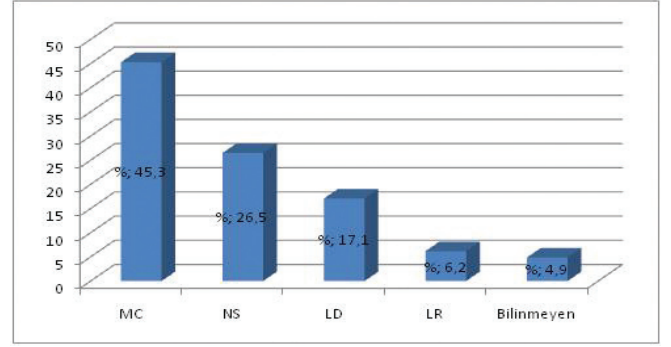
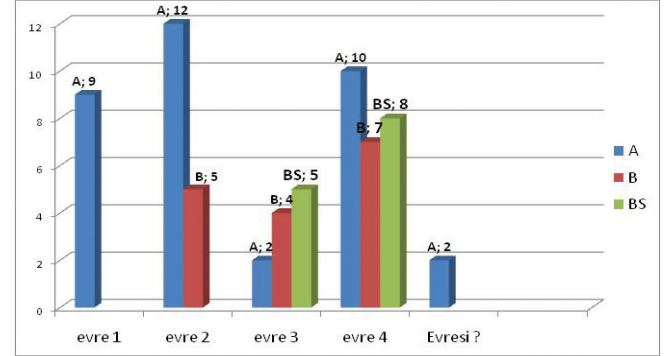
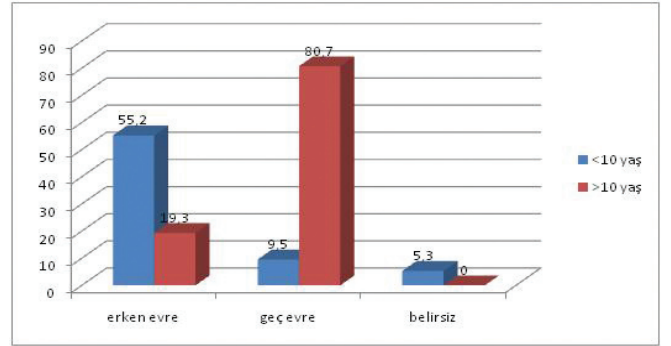
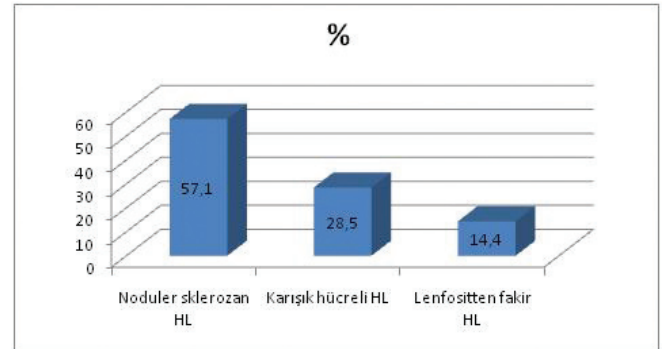
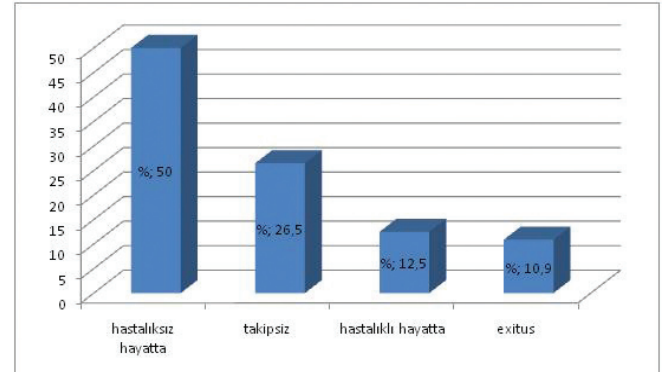
| EVRE | SAYI(n) | YÜZDE(%) |
|-------------------|-----------|------------|
| Erken Evre | | |
| 1A | 9 | 14 |
| 2A | 12 | 18.8 |
| 2B | 5 | 7.8 |
| Geç Evre | | |
| 3A | 2 | 3.1 |
| 3B | 4 | 6.2 |
| 3BS | 5 | 7.8 |
| 4A | 10 | 15.8 |
| 4B | 7 | 10.9 |
| 4BS | 8 | 12.5 |
| Evresi? | 2 | 3.1 |
| TOPLAM | 64 | 100 |

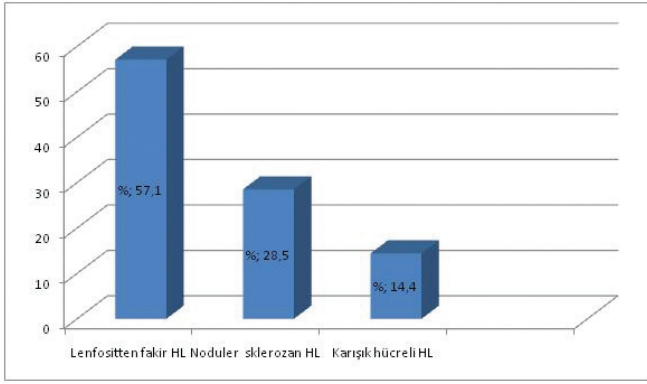
Tablo 6. 10 yaş altı ve üstü HL olgularının tanı anındaki erken ve geç evrelerine göre dağılımı

| Evre | < 10 yaş (n) | Yüzde(%) | 10 yaş ve üstü (n) | Yüzde(%) |
|----------|--------------|----------|--------------------|----------|
| Erken | 21 | 55.2 | 5 | 19.3 |
| Geç | 15 | 39.5 | 21 | 80.7 |
| Belirsiz | 2 | 5.3 | 0 | 0 |
| Toplam | 38 | 100 | 26 | 100 |

10 yaş üstünde tanı alan olgularda ise ileri evrenin sık olduğu saptandı. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$) (Tablo 6, Şek. 4).

Yirmibir olgunun tedavisinde 6 kür Adriamisin, Bleo-

**Şek. 2.** Histopatolojik alt tiplere göre olguların dağılımı**Şek. 3.** Evrelere göre dağılım**Şek. 4.** HL olgularının tanı anındaki evresi-tanı yaşı dağılımı**Şek. 5.** Histopatolojik alt tiplerine göre nüks olguların dağılımı**Şek. 6.** Son durumlarına göre olguların dağılımı



Şek. 7. Eksitus olgularının histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

misin, Vinblastin, Dakarbazinden oluşan ABVD; 36 olguda 6 kür Siklofosfamid, Vincristin, Prokarbazin, Prednizondan oluşan COPP; 9 olguda 2 kür Vincristin, Etoposid, Prednizon, Adriamisinden oluşan OEPA; 11 olguda 2 kür Vincristin, Prokarbazin, Prednizon, Adriamisinden oluşan OPPA; 6 olguda 6 kür CCNU, Vincristin, Prokarbazin, Prednizondan oluşan NOPP; 2 olguda ise 6 kür İfosfamid, Carboplatin, Etoposid-den oluşan İCE kemoterapi protokolü uygulandı.

Olgularımızdan evre 2B, 3A, 3B, 4A ve 4 B olan 20 hastaya (% 31,25) radyoterapi uygulandığı görüldü. Radyoterapi dozu evre ve kemoterapi yanıtına göre değişmekle birlikte ortalama 1900 (2000-4160) cGy saptandı. Radyoterapinin en sık uygulandığı bölge % 60 ile (n=12) tutulmuş alan olduğu saptandı. Sadece bir erkek olgumuzda onkolojik acil komplikasyon olarak Vena kava superior sendromunun geliştiği saptandı.

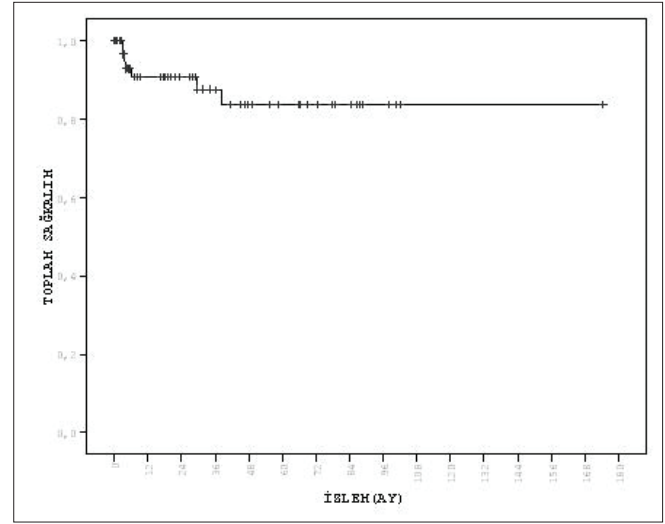
Tedavi sonrası geç komplikasyonlar; bir olguda hipersplenizm, bir olguda başvuru sırasında anti Hbs(-), Hbs Ag (-) iken, izleminde kronik hepatit B enfeksiyonu, boyun bölgesine radyoterapi uygulanan iki olguda hipotiroidizm, ABVD kemoterapi protokolü uygulanan dört olguda azospermi ve ailede tüberküloz öyküsü mevcut olan bir olguda Tüberküloz geliştiği saptandı.

Olguların ortalama izlem süresi $34,77 \pm 36$ ay, ortalama izlem süresi 25 ± 36 ay, minimum izlem süresi 0,7, maksimum izlem süresi 174,5 aydır. Olguların yedisinde nüks saptandı (% 10,9). Nüks olgularında histopatolojik alt tip olarak en sık noduler sklerozan Hodgkin Lenfoma (HL) idi (n=4). Diğer nüks olgularının ise karışık hücreli HL (n=2) ve lenfositten fakir HL (n=1) histopatolojisine sahip olduğu görüldü (Şek. 5).

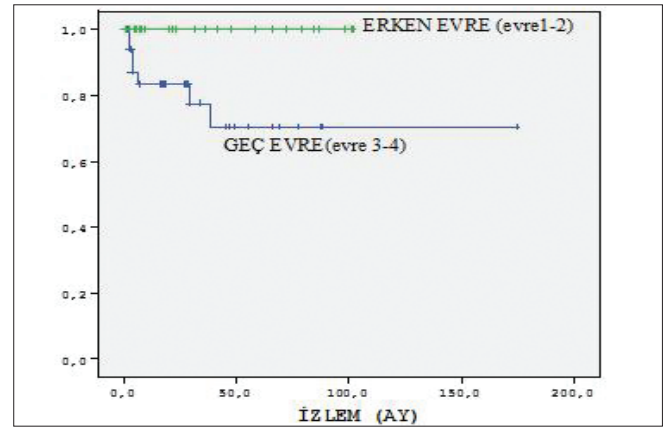
Evre 3BS, nodüler sklerozan histopatolojik alt tip tanımlı bir kız olgu 2 kür OPPA, 4 kür COPP protokolü ve tutulmuş alan RT'si uygulandıktan sonra mediastende nüks saptanması üzerine takibinde 6 kür ABVD protokolü uygulandı. Değerlendirme sonucu progressif hastalık olarak kabul edilip 4 kür MOPLACE ve 7 kür İCE protokolü uygulandıktan sonra olgumuza dış merkezde olog kemik iliği transplantasyonu uygulandığı, transplantasyondan yaklaşık bir buçuk ay sonra dış merkezde exitus olduğu öğrenildi. Bir erkek olguda nüks sonrası Anaplastik T hücreli Non-hodgkin lenfoma gelişti ve takibimiz dışında bir merkezde exitus olduğu öğrenildi.

Olguların son durumu incelendiğinde %50'si hastaliksız hayatta olduğu (n=32), % 26,5'inin takipten çıktığı (n=17), %12,5'inin hastalıklı hayatta ve tedavisinin devam ettiği (n=8), %10,9'unun ise eksitus olduğu saptandı (n=7) (şek. 6).

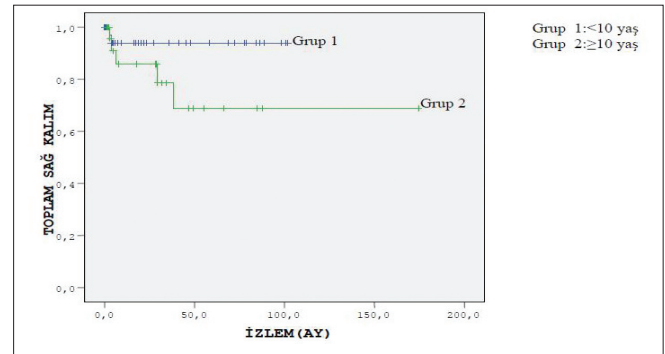
Eksitus nedenleri; 4 olgu yaygın akciğer enfeksiyonu ve sepsis, 2 olgu kanama, 1 olgu ise kemik iliği transplantasyonu



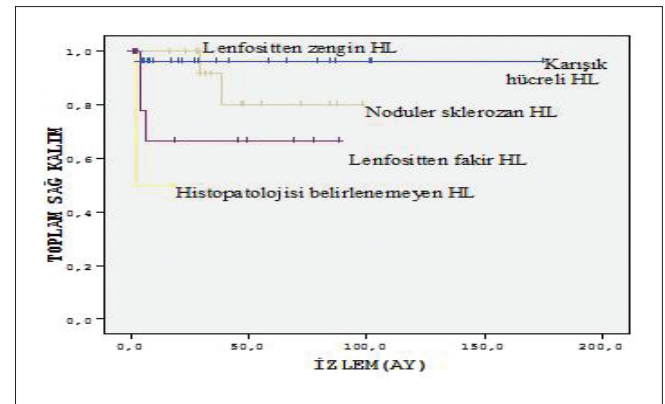
Şek. 8. Olguların toplam sağ kalım çizelgesi (%83.62 ± 6.06)



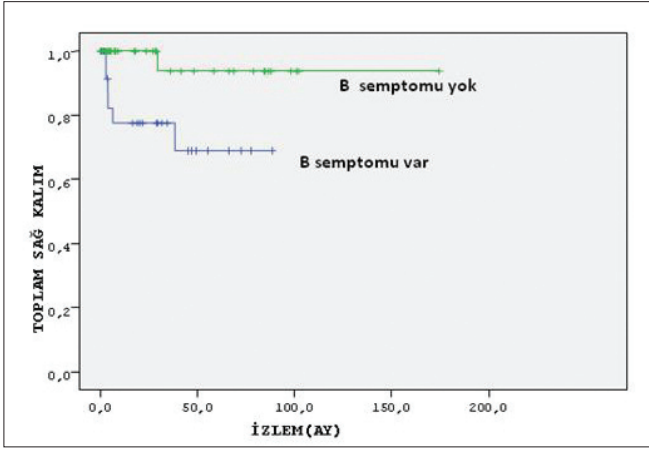
Şek. 9. HL olguların başvuru evrelerine göre toplam sağ kalım çizelgesi (p=0.013).(yazı stili diğerleri ile uyumlu olabilir mi)



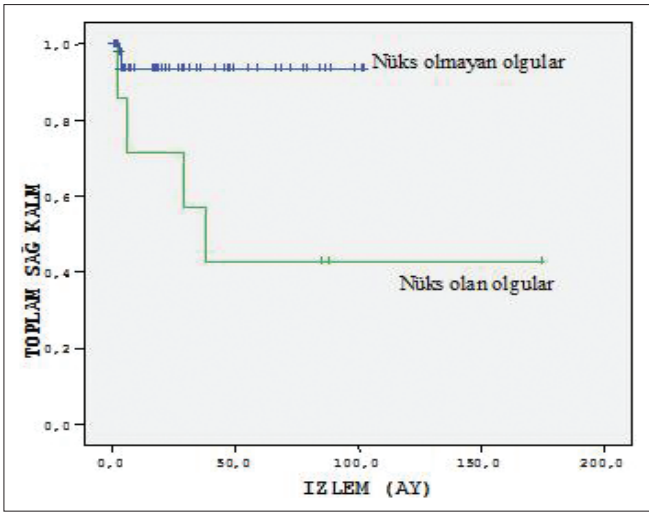
Şek. 10. HL olguların başvuru sırasındaki yaş gruplarına göre toplam sağ kalım çizelgesi (p=0.08).



Şek. 11. HL olguların başvuru sırasındaki histopatolojik alt tiplere göre toplam sağ kalım çizelgesi (p=0.041).



Şek. 12. HL olguların başvuru sırasında B semptomlarının varlığına göre toplam sağ kalım çizelgesi (p=0.013).



Şek. 13. HL olguların nüks varlığına göre toplam sağ kalım çizelgesi (p=0.001).

sonrası nüks sonucu eksitus olduğu saptandı.

Yedi eksitus olgusunun 4'ü erkek, 3'ü kız ve tümü ileri evre (evre 3 ya da 4) idi. Eksitus olgularında histopatolojik alt tip olarak en sık lenfositten fakir Hodgkin lenfoma (n=4) saptandı. Diğer eksitus olguları ise, nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma (n=2) ve karışık hücreli (MC) Hodgkin lenfoma (n=1) olduğu saptandı (Şek. 7).

Olguların tanı anından itibaren ortalama izlem süresi; $34,77 \pm 36$ ay, ortanca izlem süresi 25 ± 36 ay, minimum izlem süresi 0,7, maksimum izlem süresi 174,5 ay idi. Sağ kalım analizleri sonucunda toplam sağ kalım oranı: $\%83,62 \pm 6,06$, hastaliksız sağ kalım oranı ise, $\%79,9 \pm 5,9$ olarak saptandı. (Şek. 8).

Cinsiyete göre sağ kalım analizleri incelendiğinde; erkek olguların sağ kalım oranı $\%88,7 \pm 5,4$, kız olguların sağ kalım oranı $\%78,5 \pm 11,3$ olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,756).

Olgular tanı aldıkları evrelere göre iki gruba ayrıldı: Evre 1-2 erken evre grubu, evre 3-4 geç evre grubu olarak tanımlandı. Erken ve geç evreye göre sağ kalım analizleri incelendiğinde; erken evrede hiç exitus olmadığı, tüm exitusların geç evrede olduğu, erken evre olgularının sağ kalım oranı $\%100$ iken, ileri evre olguların sağ kalım oranı $\%88,7$ olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,013) (Şek. 9).

Olgular tanı aldıkları yaşa göre iki gruba ayrıldı; grup 1 : 10 yaş altı olgular (n=38) ve grup 2: 10 yaş ve üstü olgulardan (n=26) oluşmakta idi. Grup 1 sağ kalım oranı $\%93,9 \pm 4,2$, grup 2 sağ kalım oranı $68,98 \pm 12,6$ olarak saptandı. Yaş grupları arasında sağ kalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,08) (Şek. 10).

Histopatolojik alt tip göre sağ kalım analizleri incelendiğinde; lenfositten zengin HL da sağ kalım oranı $\%100$, karışık hücreli HL'da sağ kalım oranı: $\%96,3 \pm 3,6$, nodüler sklerozan HL'da sağ kalım oranı: $\%80,2 \pm 1,28$, lenfositten fakir HL da sağ kalım oranı $\%66,7 \pm 15,7$, histopatolojisi belirlenemeyen HL da sağ kalım oranı $\%50 \pm 35,4$ olarak saptandı. Histopatolojik alt tiplere göre sağ kalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,041) (Şek. 11).

B semptomlarının varlığına göre sağ kalım analizleri incelendiğinde; B semptomları var olan olguların sağ kalım oranı $\%69 \pm 11,3$, B semptomları olmayan olguların sağ kalım oranı $\%93,8 \pm 6,1$ olarak saptandı. B semptomlarının varlığına göre sağ kalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,013) (Şek. 12).

LDH yalnız son yıllarda başvuran olgularda bakılabildi. LDH düzeyleri yüksek saptanan olguların ile sağ kalım oranı $\%74,1$, LDH düzeyleri normal saptanan olguların ile sağ kalım oranı $\%88,9$ olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,4).

Radyoterapi uygulanan olguların sağ kalım analizleri incelendiğinde; RT uygulanan 25 olgunun 9'unun ileri evre olduğu saptandı. RT uygulanmayan olguların sağ kalım oranı $\%71,4$, RT uygulanan olguların sağ kalım oranı $\%86,4$ olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.727).

Nüks varlığına göre sağ kalım analizleri incelendiğinde; nüks olan olguların sağ kalım oranı $\%42,9 \pm 1,87$, nüks olmayan olguların sağ kalım oranı $\%93,6 \pm 3,6$ saptandı. Nüks varlığına göre sağ kalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001) (Şek. 13). Nüks olan 7 olgunun 4'ünün, nüks olmayan 54 olgudan üçünün eksitus olduğu saptandı. Olgularımızın histopatolojik tanısı ile nüks oluşları karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız saptandı (p=0,57). Olguların tanı anındaki evresi ile nüks karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi (p=0,57).

Geç yan etkiler açısından farklı kemoterapi uygulanan gruplar arasındaki istatistiksel fark anlamsızdı.

4. Tartışma

Toplam 64 HL olgusunun retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmamızda, olgularımızın ortanca tanı yaşı $8,1 \pm 4,5$ (en küçük 1,3 yaş ve en büyük 17,4 yaş) saptandı. Tanı anındaki ortanca yaş ülkemizden Pınarlı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 8, Aksu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 9,2, Büyükpamukçu ve arkadaşlarının 1999 yılında yapmış oldukları çalışmada 9,2, iken yine Büyükpamukçu ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada özellikle son senelerdeki olgularda ortanca yaşın 8 den 9,25'e çıktığı görülmüştür (Büyükpamukçu ve ark. 1999; Oğuz ve ark.2005; Aksu ve ark. 2007, Taşkesen ve ark. 2007). Birleşik Krallık Çocuk kanser çalışma grubunda bulunan HL olgularının ortanca yaşı ise 15,5 yaş ($0,3 \pm 22,2$) olarak saptanmıştır (Capra et al, 2007). Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki HL epidemiyolojisini karşılaştırmıştır. Ortalama yaş gelişmekte

olan ülkelerde (9 yaş), gelişmiş ülkelere (15,3 yaş) göre daha düşük saptanmıştır (Hsu ve ark., 2007). Bizim çalışmamız ve literatür sonuçları gösteriyor ki ülkemizde HL olgularının yaş ortancası 8'den 9 yaşa doğru çıkmakta, adölesan çağa yaklaşmaktadır.

Çalışmamızda 9 olgu (%14) beş yaş altındaydı. Büyükpamukçu ve arkadaşları 1984-1992 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 210 HL olgusunun %17,6'sını 5 yaş altında saptamış iken, yine Büyükpamukçu ve arkadaşları 1971-2005 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 614 HL olgusunun %15,1'inin 5 yaş altında saptamışlardı (Büyükpamukçu ve ark., 1999, 2009). Bu çalışmada olgular tanı aldıkları yıllara göre dört zaman aralığına ayırarak incelenmişler, 5 yaşın altındaki olguların oranının 2000 yılından itibaren %5,6 ya düştüğü saptanmıştır. Çavdar ve arkadaşlarının 1965-2001 yılları arasında takip ettikleri 200 HL olgusunun %27'sinin 6 yaş altında olduğunu tespit etmiş ve karakteristik erken tip -1 paternini tanımlamışlardır (Çavdar ve ark.2002). Bu patern; 0- 6 yaş arasındaki, sıklıkla erkek cinsiyette, geç evrede, karışık hücreli histopatolojiye sahip, erken dönemde EBV ile karşılaşan ve düşük sosyoekonomik düzeyi olan Türk HL olgularını kapsamaktadır. Yurt dışından Birleşik Krallık Çocuk kanser çalışma grubunda bulunan HL olgularının ise %11'i 5 yaş altı olarak saptanmıştır (Caora ve ark., 2007). Bütün bu sonuçlara göre 5 yaş altında Hodgkin Lenfoma görülme oranı ortalama %11 -%27 arasında değişmekte ve gelişmişlik düzeyi artıkça sıklığı azalmaktadır.

Olgularımızın %66'ını erkeklerin (n=42), % 34'nü kızların (n=22) oluşturduğu, erkek /kız oranı: 1,9 olduğu saptandı. Türkiye'den bildirilen araştırmalarda erkek / kız oranı, 2,2 ile 2,8 arasında değişmektedir (Büyükpamukçu ve ark., 2009; Aksu ve ark., 2007). Yurt dışından Hsu ve arkadaşlarının 68 HL olgusunu değerlendirdikleri çalışmada erkek / kız oranı 1,13 olarak saptanmış iken İsviçre'den Hakvoort-Cammel ve arkadaşlarının 46 HL olgusunu değerlendirdikleri çalışmada ise erkek / kız oranı 1,85 olarak saptanmıştır (Hsu ve ark., 2007; Hakvoort-Cammel ve ark., 2004). Bizim merkezimizin sonuçları Türkiye'deki diğer merkezlerin sonuçları ve yurt dışındaki literatür ile benzerlik göstermekte; HL erkeklerde, kızlara oranla daha sık görülen bir hastalıktır.

Olgularımızın en sık başvuru yakınması %93,8 oranı ile lenfadenopati iken (n=60), B semptomları görülme sıklığı %43,8 olarak saptandı (n=28). Aksu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada olgularda başvuru sırasında lenfadenopati % 84; B semptomları % 46,1 olarak saptanmıştır (Büyükpamukçu ve ark., 2009). Taşkesen ve arkadaşlarının çalışmasında lenfadenopati % 85; B semptomları %15, Büyükpamukçu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise lenfadenopati % 94; B semptomları %37, 6 olarak saptanmıştır (Büyükpamukçu ve ark. 2009; Taşkesen ve ark. 2007). Bizim merkezimizin sonuçları Türkiye'deki diğer merkezlerin sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Olgularımızın şikayetlerinin başlangıç süresine bakıldığında; ortalama geliş süresi $3,59 \pm 1,35$ ay, ortanca geliş süresi $4 \pm 1,35$ ay (minimum 0,6 maksimum 16 ay) dır. Olguların %10'u 0-1 ay, %55'i bir ile altı ay arasında, %35'i altı aydan uzun (n=22) sürede başvurmuştu. Ortalama semptom süresi Taşkesen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada $9,6 \pm 8,6$ ay, Aksu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise $5,2 \pm 4,9$ (1-16) ay olarak saptanmıştır (Büyükpamukçu ve ark. 2009; Taşkesen ve ark., 2007). Bu sonuçlar bizim serimiz ile uyumluluk göstermektedir.

Olgularımızın başvuru sırasında sıklıkla boyun (servikal) bölgesinde lenf bezi şişliği ile müracaat ettikleri, fizik muayenede de en sık rastlanan bulgu %81 ile servikal bölgede lenfadenopati veya lenfadenopatiler olduğu görüldü (n=49). Diğer fizik muayene bulguları; %38,3'ünde (n=23) supraklavikuler bölgede lenfadenopati veya lenfadenopatiler, % 39,6 hepatomegali (n=25), %36,5 splenomegali (n=23), %20 inguinal lenfadenopati (n=12), %18,3 aksiler bölgede lenfadenopati (n=11) olarak saptandı. Taşkesen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada olguların %85'inde servikal lenfadenopati, %15'inde aksiller lenfadenopati, %45'inde hepatomegali, %35'inde ise splenomegali tespit edilmişti (Taşkesen ve ark., 2007). Hindistan'dan Arya ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise başvuru sırasında olguların %93,9'unda periferik lenf nodu, % 14,9'unda hepatomegali ve/veya splenomegali, % 2'sinde abdominal kitle tespit edilmişti (Arya ve ark., 2006). Literatür ve bizim çalışmamız gösteriyor ki; HL' da başvuru sırasında en sık saptanan fizik muayene bulgusu boyun (servikal) bölgedeki lenfadenopatidir.

Olgularımızın başvuru sırasındaki ortalama Hb, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), LDH değerleri sırasıyla; $10,6 \pm 2,13$ g/dl, $46,49 \pm 33,75$ mm/saat, $446,87 \pm 178,20$ IU/L saptandı. Ortalama beyaz küre sayısı 10350 ± 2198 /mm³, ortalama nötrofil sayısı 3545 ± 2530 /mm³, ortalama lenfosit sayısı 1580 ± 827 /mm³ idi. Aksu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada olguların tanıda ortalama Hb, ESH ve LDH değerleri sırasıyla; $11,7 \pm 1,8$ (8,1-14,8 g/dl, 16 (median) (5-120) mm/saat, $326,3 \pm 201,0$ (158-863) IU/L saptanmıştı (Aksu ve ark., 2007). Büyükpamukçu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise olguların %26'ında lökositoz, %27 sinde anemi ve % 16'sında LDH yüksekliği tespit edilmiş, yine bu çalışmada lökositoz ve aneminin tüm sağ kalım hızını olumsuz etkileyen prognostik faktörler arasında olduğu vurgulanmıştır (Büyükpamukçu ve ark., 2009). Bizim serimizde lökositoz yada aneminin tüm sağ kalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. LDH düzeylerimiz ise son yıllarda bakıldığı ve olgu sayımız az olduğu için sağ kalım üzerine etkisi gösterilemedi.

Altmışüç olgumuzun başvuru sırasındaki akciğer grafileri değerlendirildiğinde; %46,03'nde mediastinal genişleme (n=29) saptandı. Bizim serimizde 1 olgumuzda büyük mediastinal kitle (Bulky) tespit edilmiş, evre 3BS olan bu olguda VCSS gelişmiş ve olgu eksitus olmuştur. Büyükpamukçu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada olguların %14'ünde büyük mediastinal kitle (Bulky) saptanmışken, Aksu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada olguların %15'inde (n=2) büyük mediastinal kitle (Bulky) saptanmıştı (Aksu ve ark., 2007; Büyükpamukçu ve ark., 2009). Hindistan'dan Arya ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise 148 olgunun 68'inde büyük mediastinal kitle (Bulky) (%45,9) saptanmıştı (Arya ve ark., 2006). HL olgularında tüm evrelerde büyük medistinal kitle kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (Liphultz ve ark., 1995).

Olgularımızda en sık saptanan histopatolojik alt tip; % 45,31 ile karışık hücreli (MC) Hodgkin lenfoma idi (n=29). Noduler sklerozan HL sıklığı ise %26,5 (n=17) olarak saptandı. Ülkemizden Çavdar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karışık hücreli (MC) Hodgkin lenfoma en sık rastlanan histopatolojik alt tip olup bunu noduler sklerozan alt tipin izlediği saptanmıştır (Çavdar ve ark., 2002).

Büyükpamukçu ve arkadaşları, 1971-2005 yılları ara-

sında takip ve tedavi ettikleri 614 HL olgusunu tanı aldıkları yıllara göre dört zaman aralığına ayırarak incelemişler, incelenen tüm zaman aralıklarında olguların en sık karışık hücreli HL histopatolojik alt tipte olduğunu (%56) , noduler sklerozan HL'nın karışık hücreli Hodgkin lenfomayı takip ettiğini (%15), ilginç olarak noduler sklerozan alt tipin görülme sıklığının yıllar içinde %15'den %35,2 ye yükseldiğini saptamışlardır (Büyükpamukçu ve ark. 2009. Gelişmiş ülkelerin aksine, gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de karışık hücreli HL (10 yaş altında daha sık olmak üzere), olguların yaklaşık 2/3'ünde görülür . Gelişmekte olan ülkelerdeki HL olgularının çoğunun mix sellüler alt tipte olması EBV enfeksiyonu ile olan ilişkisine bağlı olabilir (Malcolm ve ark., 2002; Çavdar ve ark., 1999).

HL'nin etyolojisi ile ilgili yapılan epidemiyolojik ve serolojik çalışmalar, viral ajanlardan en çok sorumlu tutulan Epstein-BarrVirusunun (EBV) tek başına veya başka karsinogenlerle birlikte HL gelişiminde rolü olabileceğini ortaya koymuştur. EBV ile ilişkili HL sıklığı yaş, cinsiyet, histolojik tip, etnik köken ve sosyoekonomik durum ile bağlantılıdır. Tanı anında 10 yaşından küçük olanlarda ve gelişmekte olan ülkelerde EBV ile ilişki daha sıktır. Gelişmekte olan ülke çocuklarında özellikle karışık hücreli (MC) histopatolojik alt tipte sıkça EBV pozitifliği görülür (Malcolm ve ark., 2002). Hsu ve arkadaşları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki HL epidemiyolojisini karşılaştırmıştır (66). Ortalama yaş gelişmekte olan ülkelere (9 yaş), gelişmiş ülkelere (15,3 yaş) göre daha düşüktür. İlginç olarak noduler sklerozan tip bu çalışmada en sık görülen histopatolojik alt tip olarak bulunmuştur (% 89) . Birleşik Krallık Çocuk kanser çalışma grubu (UKCCSG) olgularında Noduler sklerozan alt tipin en sık görülen histopatolojik alt tip olduğu; onu karışık hücreli alt tipin takip ettiği saptamışlardır (Capra ve ark., 2007). HL'nın histopatolojik alt tip görülme sıklığı ülkelerin gelişmişlik ve sosyoekonomik düzeyine göre değişmekte olup, en sık görülen alt tip gelişmiş ülkelerde nodüler sklerozan HL iken, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelere ise karışık hücreli HL'dır (Malcolm ve ark., 2002).

Çalışmamızda tanı anında olgularımızın %14'ünün evre 1, % 26,5'inin evre 2, % 17,1'inin evre 3, % 38,9'unun evre 4' de olduğu belirlendi. İki olgunun evresine ait bilgiye ulaşamadı. Literatürde olduğu gibi olgularımızı başvuru evrelerine göre erken (evre 1, 2), ve geç evre (evre 3,4) olarak grupladığımızda ise, olguların %41,8'si (n=26) erken evre, %58,2' i (n= 36) geç evre hastalıkla başvurduğu saptandı. Büyükpamukçu ve ark., 2009 yılında yaptığı çalışmada tanı anında olguların %58'inin erken evre, %42'sinin geç evrede idi (63). Taşkesen ve ark. tanı anında olguların %55'inin erken evre, %45'sinin geç evre de olduğunu, Pınarlı ve ark. tanı anında olguların %55'i erken evre, %45'i ise geç evre de olduğunu belirlemiştir (62,68). Aksu ve ark. tanı anında olguların %65'inin erken evre, %35' inin geç evre de olduğunu belirlemiştir, ancak olgu sayısı az (n=13) idi (Taşkesen ve ark., 2007).

Birleşik Krallık Çocuk kanser çalışma grubu (UKCCSG) olguların %68,4 oranında erken evre, %31,6 oranında geç evrede başvurduğu saptanmıştır (Capra ve ark., 2007). Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tanı anında olguların % 72' sinin erken evre, %28' inin geç evre de başvurduğu saptanmıştır (Hsu ve ark., 2007). HL nedeniyle gelişmiş ülkelerde hastalar genellikle evre 1 veya 2'de başvururken gelişmekte olan ülkelere daha çok evre 3 veya 4'de tanı al-

maktadırlar. Bizim olgularımızın ülkemizde ve yurt dışındaki yapılan çalışmalara göre geç evrelerde daha fazla görülmesi; olgularımızın düşük sosyoekonomik düzeyi ve dolayısıyla sağlık kuruluşlarına başvuramaması ve/veya sevk zincirindeki gecikmelerle açıklanabilir.

Olgularımızın %96'sına (62) kemoterapi % 31.25' ine (n=20) kemoterapi ve radyoterapi uygulandığı, 2 olgunun tedaviyi kabul etmediği saptandı. Hodgkin lenfomada uygulanan kemoterapötik ajanların zaman zaman temin edilememesi nedeniyle protokoller yıllara göre değişiklik göstermiştir ve uygulanan protokollerde bir homojenizasyon saptanamamıştır. Kliniğimizde en sık uygulanan protokoller; 6 kür Siklofosamid, Vincristin, Prokarbazin, Prednizondan oluşan COPP protokolü (n=36), 6 kür Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazinden oluşan ABVD protokolü (n=21) idi. 20 olguya (%31,25) radyoterapi uygulandığı, radyoterapi dozunun (evre ve kemoterapi yanıtına göre değişmekle birlikte) ortanca 1900 cGy (2000-4160) olduğu ve en sık RT uygulanan bölgenin(% 60) tutulmuş alan olduğu saptandı.

Büyükpamukçu ve ark., 1971-2005 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 614 HL olgusunu tanı aldıkları yıllara göre dört zaman aralığına ayırarak incelenmişler ve tedavide her olguya kemoterapi ve radyoterapi uygulamıştır (Büyükpamukçu ve ark., 2009). Ancak tedavi protokolleri yıllara göre değişiklik göstermiştir. Birinci dönemde her hasta evre veya histopatolojisine göre değişmekle birlikte 6 kür COPP protokolü ve radyoterapi almıştır. İkinci dönemde evre I ve II hastalardan mikst sellüler ve lenfositten zengin formları olanlar aynı dozlarda 3 kür COPP protokolü ve 2 250 cGy radyoterapi almışlardır. Evre I ve II hastalardan noduler sklerozan veya lenfositten fakir tipte olanlar ise 3 kür ABVD protokolü ve radyoterapi almıştır. Bütün evre III ve IV hastalar 3 kür COPP + radyoterapi ardından tekrar 3 kür COPP tedavisi, 3. ve 4. dönemde hastalar ise ABVD kemoterapisi ve radyoterapi almıştır. Bu dönemlerde erken evre hastalar 3 kür kemoterapi alırken ileri evrelerdeki hastalar ise 6 kür sandviç kemoterapi almıştır. Radyoterapi protokolü ise; eski yıllarda radyoterapi hastalığın yayılımına göre mantle, minimantle ve ters Y şeklinde uygulanmıştır. Ann Arbor sınıflandırma sistemine göre tutulmuş sahanın radyoterapisi ise daha sonradan kullanılmıştır. Tüm radyoterapi dozu kemoterapi cevabına ve hastalığın başlangıçtaki yüküne bağlı olarak belirlenmiştir. 15-20 yıl önceki radyoterapi dozu 3000 ve 4000 Gy iken sonraki yıllarda verilen radyoterapi dozu ise 2000 den 2500 cGy (ortalama doz:2250 cGy) 'e kadar düşürülmüştür (Büyükpamukçu ve ark., 2009).

Oğuz ve ark., 1991-2003 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 69 HL olgusunu tanı aldıkları yıllara göre iki zaman aralığına ayırarak incelenmişler, 1991-1995 yılları arasında evre 1 ve 2 olan, karışık hücreli veya lenfositten zengin alt tipe sahip olgulara 3 kür COPP kemoterapi protokolü ve tutulmuş sahanın radyoterapisi, evre 1 ve 2 olan, noduler sklerozan veya lenfositten fakir alt tipe sahip olgulara 3 kür ABVD kemoterapi protokolü ve tutulmuş sahanın radyoterapisi uygularken evre 3 olan tüm histopatolojik alt tipli olgulara sandeviş tekniği denilen 3 kür COPP kemoterapi protokolü takibinde tutulmuş sahaya radyoterapi ve 3 kür daha COPP kemoterapi protokolü uygulamıştır (Oğuz ve ark., 2005). Evre 4 olan tüm histopatolojik alt tipli olgulara 3 kür COPP, 3 kür ABVD kemoterapi protokolü ve takibinde tutulmuş saha radyoterapisi uygulamıştır. 1996-2003 yılları arasında evre 1A, 2A ve 3A ve 2B olgulara 2 kür ABVD, 2 kür COPP kemoterapi proto-

kolü ve tutulmuş saha radyoterapisi uygulamıştır. Evre 3, ve 4 olgulara 3 kür ABVD, 3 kür COPP kemoterapi protokolü ve tutulmuş saha radyoterapisi uygulamıştır (Oğuz ve ark., 2005). Uluslararası çocuk kanserleri grubunun 2002 yılında yaptığı çalışmada evre 1A/B, 2A olan olgulara 4 kür COPP/ABVD kemoterapi protokolü uygulayıp, radyoterapi uygulamamışlardır (Capra ve ark., 2007). Hudson ve arkadaşları evre 2 ve 3 olgulara 4 kür COPP/ABVD kemoterapi protokolü ve tutulmuş saha radyoterapisi uygulamıştır (Hudson ve ark., 2002). Pediatrik onkoloji grubu evre 2B/3A-B/ evre 4 olgulara 4 kür MOPP/ 4 kür ABVD kemoterapi protokolü ve tutulmuş saha radyoterapisi uygulamıştır (Malcolm ve ark., 2002).

Hodgkin lenfomada tedavi planı hastanın yaşı, hastalığın evresi ve tümör yüküne göre değişiklik gösterebilir. Genel tedavi prensipleri; evreleme laparotomisinden kaçınılması, riske göre tedavi planı yapılması, her evrede kombine tedavi yaklaşımları, erkek çocuklarda fertilitiyi korumak için prokarbazinden kaçınılması, radyoterapi doz ve alanları ile antrasiklin dozunun en az düzeyde tutulması olarak özetlenebilir. Günümüzde çocuklar ve adolesanlarda HL için standart tedavi yaklaşımı genellikle riske göre uygulanan tutulmuş alanlara düşük doz radyoterapi verilmesi ile (MOPP, ABVD, COPP v.b) çok ilaçlı kemoterapi şemalarının kombine kullanımını şeklindedir (Yavuz, 2009; Hudson ve ark., 2002; Lanzkowsky ve ark., 2000).

Hodgkin hastalığının tutulmuş alanlara radyoterapi verilmesi ile etkin olarak tedavi edilebildiği 1950'lerde anlaşılmıştır. 1970'lere kadar çocuklar ve erişkinler benzer şekilde tedavi ediliyor iken 1960 ların sonlarında geliştirilen MOPP (mekloretoamin/nitrojen mustard, vinkristin/ovcovin, prokarbazin, prednizolon) kemoterapi şeması her bir ilacın tümöre etkili olması, ilaçların antineoplastik etkinliklerinin farklı mekanizmalarla olması ve toksisitelerin örtüşmemesi ilkelelerine uyması bakımından uygun bir kemoterapi şeması olması özellikleri ile yaygın olarak kullanılmaya başlandı (Devita ve ark., 1970). MOPP protokolü ile yüz güldürücü sonuçlar alınmasına karşın çocukların akut myeloid lösemi ve infertilite gibi geç etkiler için risk altında olmaları nedeniyle yeni tedavi protokolleri araştırıldı. İkincil lösemiler ve infertilite için önemli risk taşımayan ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) protokolü 1970'lerde geliştirildi (Bonadonna ve ark., 1975). Erişkinlerde MOPP tedavisine göre daha yüksek tedavi başarısı elde edilmesi nedeni ile çocuklarda da ABVD protokolü daha fazla kullanılmaya başlandı. Bu arada ABVD protokolünün de kardiyak ve pulmoner istenmeyen etkileri nedeniyle bu tedavinin çocuklarda kullanımı açısından dikkat gerektiren önemli özellikleridir.

İzleyen yıllarda HL tedavisi için genellikle dört ilaç kombinasyonundan oluşan farklı tedavi şemaları geliştirilmiştir (Tablo 9) (Hudson ve ark., 2002; Labzkowsky, 2000). Son yıllarda daha az lökemojenik olması nedeniyle MOPP tedavisindeki mekloretoamin yerine siklofosfamid konulması ile COPP tedavisi daha fazla tercih edilmektedir. Günümüzde lokalize, erken evre HL olan çocuklarda ABVD veya diğer kombine tedavi şemalarının kür sayılarının azaltılması (3-4 kür) ile toksisitelerden sakınılması amaçlanır. İleri evre yüksek riskli HL vakalarında ise genellikle ABVD şemasının MOPP (veya COPP) veya diğer kemoterapi şemalarıyla dönüşümlü uygulanması (6-8 kür) ile hastalık kontrolü sağlanırken adriamisin, bleomisin veya alkilleyici ajanlarla doza

bağlı olası toksisitelerden kaçınılması amaçlanmaktadır (Yavuz, 2009).

Çalışmamızda olgularımızın tanı anından itibaren ortalama izlem süresi; süresi 34,77 ± 36 aydı. Sağ kalım analizleri sonucunda toplam sağ kalım oranı: %83,62 ± 6,06 hastaliksız sağ kalım oranı ise, % 79,9 ± 5,9 olarak saptandı. Büyükpamukçu ve arkadaşları toplam sağ kalım oranını %83,62 ile %60 arasında, Aksu ve arkadaşları toplam ve hastaliksız sağ kalım %87,5 olarak saptanmıştır (Büyükpamukçu ve ark., 2009; Aksu ve ark., 2007). Oğuz ve ark., tüm sağ kalımı %90,7, hastaliksız sağ kalım ise %96.2 olarak saptamıştır (Oğuz ve ark., 2005). Ancak 1995 yılından önceki sağ kalım oranları tüm sağ kalım % 85, hastaliksız sağ kalım ise % 89 olarak saptamıştır. Sağ kalımdaki bu artışı ise COPP/ABVD kemoterapi protokolü uygulamasına bağlamışlardır (Oğuz ve ark., 2005).

Uluslararası çocuk kanserleri grubunu tüm sağ kalımı %91, Hudson ve ark., tüm sağ kalım % 96, hastaliksız sağ kalım ise % 97, Pediatrik Onkoloji grubu tüm sağ kalımı % 87 saptanmıştır (Yavuz, 2009; Büyükpamukçu ve ark., 1999; Weiner ve ark., 1991). Birleşik Krallık Çocuk kanser çalışma grubunda bulunan olgulardaki 10 yıllık hastaliksız ve toplam sağ kalım oranı sırasıyla evre 1: %65,4/ %92,6, evre 2: %80 / %93,3, evre 3:%68,8 / %85, evre 4: %45,5 / %72,7 olarak saptanmıştır. Olaysız sağ kalım evre I-IV hastalar için sırası ile %65, %80, %69, %45 olarak bulunmuştur (Capra ve ark., 2007). Hindistan'dan Arya ve ark., yapmış oldukları çalışmada ise tam remisyon %91, kısmi remisyon %5,3 progresyon %1,5 ve tedavi komplikasyonu olarak eksitus %2,3 olarak saptanmıştır (Arya ve ark., 2006).

Çalışmamızda sağ kalım üzerine yaptığımız istatistiksel analizler sonucunda sağ kalım oranlarını olumsuz etkileyen faktörler olarak; ileri evrede ve 10 yaşından büyük tanı almak, tanı sırasında B semptomlarının varlığı, lenfositten fakir histopatolojik alt tipte olmak, takip ve tedavi sırasında nüks gelişimi saptandı. LDH yüksekliği, cinsiyet, anemi, lökosit sayısı, uygulanan KT rejimlerinin prognoza etkisi gösterilemedi.

Ortalama yaşın artması, 5 yaşın altındaki çocuklarda HL görülme sıklığının azalması ve noduler sklerozan histopatolojik alt tip insidansının artması, ülkemizin gelişmekte olan durumu ile ilişkili olabilir. Tüm sağ kalım hızı yaşa, evreye, B semptom varlığı, lenfositten fakir alt tipte olmanın ve nüks olma, ekstrasnodal tutulum gibi kötü prognostik faktörlerin varlığına bağlı olarak değişim göstermektedir. Ülkemizdeki bizim merkezimizde dahil olmak üzere tüm merkezlerden bildirilen sağ kalım hızlarındaki artış, olguların sosyoekonomik ve okuryazarlık düzeyinin kısmende olsa artması, ve dolayısıyla sağlık kuruluşlarına başvurabilmesi, hastalığın teşhisine yönelik gelişmiş teşhis yöntemleri, geliştirilmiş yeni, kombine ve daha az komplikasyonları olan tedavi yöntemleri ile açıklanabilir.

Sonuç olarak HL tedavisinde özellikle son 30-35 yılda kaydedilen başarılarla, günümüzde en çok kür olabilen çocukluk maligniteleri arasında yerini aldı. Ülkemizdeki bizim merkezimizde dahil olmak üzere tüm merkezlerden bildirilen sağ kalım hızları son 5 yılda %90 ve hatta daha üzerinde bulunmuştur. Ancak eski yöntemlerle tedavi olan ve yaşayan olgularımızda geç yan etkiler çok yönlü olarak uzun süre incelemek sorumluluğu devam etmektedir. Özellikle ikincil malignite gelişmesinde latent periodun oldukça uzun olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Aksu, G., Fayda, M., Çorapçıoğlu, F., 2007. Pediatrik Hodgkin lenfoma: yeni yapılanmakta olan bir onkoloji merkezinde epidemiyolojik özellikler ve erken tedavi sonuçları. *Türk Onkoloji Derg.* 22, 118-126.
- Arya, L.S., Dinand, V., Thavaraj, V., Bakhshi, S., Dawar, R., Rath, G.K., Singh, R., Vats, T.S., 2006. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr. Blood Cancer.* 46, 26-34
- Bonadonna, G., Zucali, R., Monfardini, S., 1975. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 36, 252-259.
- Büyükpamukçu, M., Atahan, L., Çađlar, M., Kutluk, T., Akyüz, C., Hazar, V., 1999. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 16, 119-129.
- Büyükpamukçu, M., Atahan, L., Ozyar, E., Kale, G., Köksal, Y., Kutluk, T., 2009. The treatment of childhood Hodgkin's lymphoma: improved survival in a developing country. *Acta Oncol.* 48, 44-51.
- Capra, M., Hewitt, M., Radford, M., 2007. Long-term outcome in children with Hodgkin's lymphoma: The United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial. *Eur. J. Cancer.* 43, 1171-1179.
- Çavdar, A.O., Pamir, A., Gözdasođlu, S., 2002. Characteristics of "Early Type-I Pattern" (0-6 years) Hodgkin's disease in Turkish Children, *Turk. J. Haematol.* 19, 55-62.
- Çavdar, A.O., Pamir, A., Gözdasođlu, S., 1999. Hodgkin disease in children: clinicoepidemiologic and viral (Epstein-Barr virus) analyses. *Med. Pediatr. Oncol.* 32, 18-24.
- Devita, V.T., J.r., Serpick, A.A., Carbone, P.P., 1970. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* 73, 881-895.
- Hakvoort-Cammel, F.G., Buitendijk, S., Van, den Heuvel-Eibrink, M., Hahlen, K., 2004. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: Excellent outcome with the Rotterdam-HD-84-protocol. *Pediatr. Blood. Cancer.* 43, 8-16.
- Hsu, S.C., Metzger, M.L., Hudson, M.M., Pedrosa, M., Barros, C., Maciel, K., Pui, C.H., Ribeiro, R.C., Howard, S.C., 2007. Comparison of treatment outcomes of childhood Hodgkin's lymphoma in two US centers and a center in Recife, Brazil. *Pediatr. Blood. Cancer.* 49, 139-144.
- Hudson, M.M., Donaldson, S.S., 2002. Hodgkin's disease. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams, Wilkins. 637-660.
- Kutluk, T., Sahiner, Ü.M., Akyüz, C., Yalçın, B., Varan, A., Büyükpamukçu, M., 2002. A hospital based cancer registry for childhood cancer in Turkey. *Med. Pediatr. Oncol.* 39, 317.
- Lanzkowsky, P., 2000. Hodgkin's disease. In: *Manual of pediatric hematology and oncology.* 3rd ed. San Diego: Academic Press. 413-443.
- Liphultz, S.E., Liphultz, S.R., Mone, S.M., Goorin, A.M., Sallan, S.E., Sanders, S.P., Orav, E.J., Gelber, R.D., Colan, S.D., 1995. Female sex and higher drug dose as risk factors for late carditoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 332, 1738-1743.
- Malcolm, A.S., Gloeckler, Ries, L.A., 2002. Childhood cancer: incidence, survival and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatr. Oncol.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams, Wilkins. 1-12.
- Oğuz, A., Pınarlı, F.G., Karadeniz, C., Okur, F.V., Citak, E.C., Bora, H., Akyurek, N., 2005. Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin Disease. *Pediatr. Blood. Cancer.* 45, 670-675
- Taşkesen, M., Özbek, M., 2007. Hodgkin Hastalığı olgularımızın beş yıllık değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg.* 34, 290-293.
- Weiner, M., Leventhal, B., Cantor, A., Wimmer, R., Berry, D.L., Cook, B., Ducos, R., 1991. Gallium-67 scans as an adjunct to computed tomography scans for the assessment of a residual mediastinal mass in pediatric patients with Hodgkin's disease. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer.* 68, 2478-2480.
- Yavuz, G., 2009. Hodgkin lenfoma, *Pediatrik Onkoloji Özkan A, Nobel Tıp Kitapevi,* 543-575.