

# Pedriatrik Hodgkin lenfoma: Yeni yapılanmakta olan bir onkoloji merkezinde epidemiyolojik özellikler ve erken tedavi sonuçları

## Pediatric Hodgkin lymphoma: epidemiologic characteristics and early treatment results in a new oncology center

Görkem AKSU,<sup>1</sup> Merdan FAYDA,<sup>1</sup> Funda ÇORAPÇIOĞLU,<sup>2</sup> Nagihan İNAN,<sup>3</sup> Cengiz ERÇİN,<sup>4</sup> Eviç BAŞAR<sup>2</sup>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Patoloji Anabilim Dalı

### AMAÇ

Pedriatrik Hodgkin lenfoma tanılı hastaların karakteristikleri ve tedavi sonuçlarının incelenmesi.

### GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2006 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Pedriatrik Onkoloji Grubu tarafından tedavi edilen Hodgkin lenfoma tanılı 18 yaş altı hastalar (9 erkek, 4 kız; ort. yaş 9.2±3.5; dağılım 4-15) geriye dönük olarak değerlendirildi.

### BULGULAR

En sık saptanan histopatolojik alt tip (%54) mikst selüler Hodgkin lenfoma idi. Olguların %69'u erken evre hastalıkla (evre I, II) başvurmuşlardı. On iki olguya ABVD, bir hastaya ise OEPA/COPP rejimi uygulandı. Hastaların %83'ünde 2. kürden sonra tam yanıt elde edildi. Olguların 11'ine kemoterapi sonrası tutulu alan radyoterapisi, 2 olguya ise "bulky" bölgeye radyoterapi uygulandı. Radyoterapi dozları evreye ve kemoterapi cevabına göre değişmekle birlikte ortanca 2000 (1500-3000) cGy'di. Dört yıllık genel ve olaysız sağkalım oranları %87.5 olarak saptandı.

### SONUÇ

Merkezimizde uygulanan evre ve KT yanıtına dayalı kombinasyon tedavi modelimizin erken sonuçları, diğer merkezlerin sonuçlarıyla benzer oranlarda başarılıdır.

**Anahtar sözcükler:** Çocuk; Hodgkin hastalığı/ilaç tedavisi/patoloji/radyoterapi; prognoz; geriye dönük çalışma; sağkalım oranı.

### OBJECTIVES

To evaluate patient characteristics and treatment results of pediatric patients with Hodgkin lymphoma.

### METHODS

Hodgkin lymphoma patients (9 males, 4 females; mean age 9.2±3.5; range 4 to 15 years) at pediatric age group (<18 years) treated in our oncology center between 2003 and 2006 were retrospectively analyzed.

### RESULTS

The most common histopathological subtype was mixed cellular type Hodgkin lymphoma (54%). Twelve patients received ABVD regimen and the remaining patient received OEPA/COPP as first-line chemotherapy. Complete response was achieved in 11 of 13 patients (84%) following the second cycle of chemotherapy. Eleven patients received involved field radiotherapy while bulky nodal regions were irradiated in 2 patients. Although radiation doses differed according to the stage and chemotherapy response the median dose was 2000 cGy (1500-3000 cGy). Four-year disease and overall survival rates were both 87.5%.

### CONCLUSION

The results of combination treatment modality regarding stage and chemotherapy response applied in our center were similar and successful as the other more experienced oncology centers.

**Key words:** Child; Hodgkin disease/drug therapy/pathology/radiotherapy; prognosis; retrospective studies; survival rate.

Hodgkin lenfoma (HL) çocukluk çağı lenfomalarının %40'ını oluşturur. Gelişmiş ülkelerde ikinci dekattan sonra görülme sıklığı artan ve bimodal yaş dağılımı gösteren HL'nin gelişmekte olan ülkelerdeki ilk piki ise adölesan yaştan önce görülür. On beş yaştan küçük çocuklarda insidansı 5-7/milyondur.<sup>[1,2]</sup>

Gelişmekte olan ülkelerde HL, sadece yaş dağılımı açısından değil, aynı zamanda cinsiyet, histolojik alt tip ve evre yönünden de tanımlanabilecek farklılıklara sahiptir. Türkiyede de, diğer gelişmekte olan ülkelere benzer şekilde, erken yaş, erkek cinsiyet, mikst selüler histopatolojik alt tip ve ileri evre hastalık oranları daha fazladır.<sup>[2-4]</sup>

Son üç dekatta çocukluk çağı HL'nin tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Riske dayalı tedavi protokollerinde kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) birlikte kullanılarak yüz güldürücü sonuçlar sağlanmış, olaysız sağkalım (OSK) ve genel sağkalım (GSK) oranları erken evre hastalıkta %85-%100'e, geç evre hastalıkta ise %70-%85'e ulaşmıştır.<sup>[5,6]</sup> Bu nedenle, yeni geliştirilen pediatrik tedavi protokollerinin temel amacı, başarı oranlarından ödün vermeksizin, KT ve RT ilişkili erken ve geç yan etkileri azaltmak olmuştur. Gelişmiş ülkelerde, bu noktadan hareketle yapılandırılmış protokollerin uzun dönem sonuçları bilinmekle birlikte, son yıllarda gelişmekte olan ülkelerin sınırlı tedavi olanakları ile ulaştıkları sonuçlar da, ileri evre hastalık grubu da dahil olmak üzere tatmin edici düzeylere ulaşmıştır.<sup>[2,4,7]</sup>

Bu yazıda 2003 yılından itibaren yeni yapılanmakta olan merkezimizde izlenen çocukluk yaş grubu HL'nin epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile tedavi yanıtı değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi Kliniklerinde 2003-2006 yıllarında tanı alan ve tedavileri tamamlanan <18 yaş grubundaki hastaların onkoloji kart kayıtları Pediatrik Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi arşiv bilgileri kapsamında geriye dönük olarak değerlendirildi. Hasta kartlarından epidemiyolojik ve klinik özellikler kapsamında yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, yakınmaların baş-

lamasından tanı konulduğu zamana dek geçen süre, ilk başvuru hekimi, HL patolojik alt tipi, hastalık bölgeleri, B semptomatolojisinin (>38°C ateş, 6 ayda vücut ağırlığının >%10'undan fazla kilo kaybı, gece terlemesi) varlığı ve hastalığın evresi değerlendirildi. HL patolojik alt tipleri Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre, evreleme ise Ann-Arbor evreleme sistemine göre yapıldı.<sup>[1,3,8]</sup> Evreleme çalışmalarında, fiziksel inceleme, akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, galyum-67 sintigrafisi, evre III-IV olgularda kemik iliği biyopsileri ve kemik ağrısı yakınması olanlarda ise kemik grafi ve sintigrafisi yapıldı. Ayrıca, hastaların merkezimize başvurudaki laboratuvar parametrelerinden hemoglobin (Hb), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri kaydedildi.

Kliniğimizde uygulanan tedavi protokolü Tablo 1'de verilmiştir. KT sonrası uygulanan RT dozu ve alanları hastalığı evresi ve kemoterapi yanıtı gözetilerek planlandı. Tedavi yanıtı değerlendirmesinde tam yanıt (TY), klinik ve radyolojik olarak hastalığın saptanamaması, doğrulanmamış tam yanıt (DTY), klinik olarak rezidüel hastalık yokken radyolojik bulguların normale dönmemesi, parsiyel yanıt (PY), tümör boyutlarında  $\geq$ %50 gerileme, stabil hastalık, tümör boyutlarında <%50 gerileme, progresif hastalık, tümör boyutlarında  $\geq$ %25 artış veya yeni tümör bölgelerinin saptanması olarak tanımlandı. Bu parametreler ışığında hastalar; a) iki kür KT sonrası yanıtları, b) KT kürleri sonundaki yanıtları, c) son durumları yönünden değerlendirildi.

Ayrıca hastalar HL tedavisinin erken ve geç yan etkileri yönünden incelendiğinde; akut dönemde geçirilmiş enfeksiyon atakları ve geç dönemde tedavi protokolünde kardiyotoksikite riski taşıyan tedavi modalitesi varlığında, tanı ve tedavi bitiminden sonraki üç ay içinde yapılan ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) temel alınarak, kardiyak sistolik fonksiyon bozukluğu varlığı yönünden incelendi. İzlem periyodunda gelişen ikincil kanser varlığı da kaydedildi.

Hastaların tanıdan itibaren izlem süreleri ve son durumları, relaps saptanan olgularda relaps

**Tablo 1**

Hodgkin lenfomalı hastalarda merkezimizde uygulanan tedavi protokolü

| Evre      | KT şeması* | KT kür sayısı | KT sonu yanıt** | RT alanı/dozu                |
|-----------|------------|---------------|-----------------|------------------------------|
| I-IIA     | ABVD veya  | 2             | TY/DTY          | Tutulu alan/ 1500-2500 cGy   |
|           | OEPA/COPP  |               | PY              | Tutulu alan/ 3000 cGy        |
| IIB-III A | ABVD veya  | 4             | TY/DTY          | Tutulu alan/ 1500-2500 cGy   |
|           | OEPA/COPP  |               | PY              | Tutulu alan/ 3000 cGy        |
| IIIB-IV   | ABVD veya  | 6             | TY/DTY          | Tutulu alan/ 2500 cGy        |
|           | OEPA/COPP  |               | PY              | “Bulky” kitle/ 2500-3000 cGy |

\*(Adriamisin 25 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler; bleomisin 10 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler, vinblastin 6 mg/m<sup>2</sup>, i.v. 1, 15. günler, dakarbazin 375 mg/m<sup>2</sup>, 1, 15. günler, 28 günlük sikluslarla rejimi ile başlanmış, bir olguda ise OEPA/COPP (adriamisin 40 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler, vinkristin 1.5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 8, 15. günler, etoposid 125 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 3-6. günler, prednizon 60 mg/m<sup>2</sup>, p.o., 1-15 gün, 28 günlük sikluslarla/ siklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 8. günler, vinkristin 1.5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 8 günler, prokarbazin 100 mg/m<sup>2</sup>, p.o., 1-15. günler, prednizon 40 mg/m<sup>2</sup>, p.o., 1-15. günler, 28 günlük sikluslarla); \*\*TY: Tam yanıt; PY: Parsiyel yanıt; DTY: Doğrulanmamış tam yanıt; KT: Kemoterapi; RT: Radyoterapi.

bölgesinin özellikleri ve kurtarma tedavileri de değerlendirildi.

Hastalara ait veriler “SPSS for Windows 11.0” programında istatistiksel olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımını incelemeye tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerden ortalama ve standart sapma değerleri, dağılım aralığı geniş olan parametrelerde ise ortanca değeri kullanıldı. Ejeksiyon fraksiyonlarında iki grubun ortalamalarını karşılaştırmada t-testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi. Yaşam analizi için Kaplan-Meier yönteminden yararlanıldı. Genel sağkalım değerlendirmesinde, tümör progresyonu, relaps, remisyon öncesi veya remisyonda tedavi komplikasyonu ve sekonder kanserler “olay” olarak kabul edildi.

## BULGULAR

2003-2006 yıllarında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Onkoloji Kliniğinde <18 yaş grubunda 13 hastaya Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi uygulandı. Hastalara ait epidemiyolojik ve klinik özellikler Tablo 2’de verilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 9.2±3.5 yıl (4-15) ve erkek/kız; 2.25 saptandı. Hastaların hekime en sık ilk başvuru yakınmaları boyunda şişlik (%61), karın ağrısı (%15), koltuk altında şişlik (%8), kilo kaybı (%8) ve kaşıntı (%8) olup ortalama semptom süresi 5.2±4.9 (1-16) aydı. Sadece bir olgu 1. basamak sağlık hizmeti veren bir sağlık kurumun-

da pratisyen hekim tarafından görülerek HL ön tanısıyla merkezimize yönlendirilmişti. Diğer 12 olgu en sık çocuk uzmanı (7 hasta), kulak-burun-boğaz uzmanı (3 hasta) ve dahiliye uzmanı (2 hasta) tarafından değerlendirilerek HL veya malignite şüphesiyle merkezimize sevk edilmişlerdi. Histopatolojik olarak en sık görülen alt tip mikst selüler HL idi (%54). Hastaların tanıda ortalama Hb, ESH ve LDH değerleri sırasıyla; 11.7±1.8 (8.1-14.8) g/dl, 16 (median) (5-120) mm/saat, 326.3±201.0 (158-863) IU/L saptandı. Tanıda hastaların ikisinde anemi, yedisinde yüksek ESH ve LDH düzeyleri saptandı. Olguların altısında (%46) başvuru anında B semptomlarından bir veya daha fazlası mevcuttu (3 hastada kilo kaybı, 3 hasta ateş, 4 hastada gece terlemesi). Çalışma grubumuzdaki 9 no’lu hastada özellikle alt ekstemitelere belirgin kaşıntı ve eritamatoz ürtikeryal cilt lezyonları mevcuttu. Bu lezyonlardan yapılan cilt biyopsisinde HL tutulumu lehine bulgu olmaması nedeniyle lezyonların paraneoplastik sürece bağlı olacağı düşünüldü.

Evrelere göre yapılan değerlendirmede ise hastaların %69’u erken evre (evre I, II) hastalıkla başvurmuşlardı. Evre IVB hastalık tanısı alan üç olgudan ikisinde karaciğerde diffüz tutulum, bir hastada ise meme dokusu içinde biyopsi ile konfirme edilmiş ektranodal metastatik hastalık bulunmaktaydı. Evreleme amaçlı geç evrede bulunan dört hastaya yapılan kemik iliği biyopsilerinin HL tutulumu saptanmadı.

**Tablo 2**

Hodgkin lenfomalı hastalara ait klinik ve laboratuvar özellikler

| No | Yaş (yıl)<br>cinsiyet | Patolojik<br>alt tip | Hastalık bölgeleri                        | Evre | Hemoglobin<br>(g/dl) | ESH<br>(mm/s) | LDH<br>(IU/l) |
|----|-----------------------|----------------------|---|------|----------------------|---------------|---------------|
| 1  | 14/E                  | MS                   | Servikal                                  | IA   | 14.8                 | 10            | 202           |
| 2  | 11/E                  | MS                   | Servikal                                  | IA   | 12.2                 | 9             | 232           |
| 3  | 4.8/E                 | MS                   | Servikal, supraklavikular                 | IIA  | 11.1                 | 21            | 319           |
| 4  | 7/E                   | MS                   | Servikal, supraklavikular                 | IIA  | 13.5                 | 16            | 244           |
| 5  | 8/E                   | NS                   | Bilateral servikal                        | IIA  | 10.9                 | 30            | 863           |
| 6  | 8/E                   | NLPD                 | Servikal, bilateral aksillar              | IIA  | 11.8                 | 12            | 185           |
| 7  | 14/K                  | NS                   | Supraklavikular, timus                    | IIA  | 13.6                 | 37            | 158           |
| 8  | 8.5/E                 | MS                   | Bilateral servikal, aksilla, mediasten    | IIB  | 11.3                 | 10            | 199           |
| 9  | 15/E                  | NS                   | Supraklavikular, mediasten                | IIB  | 13.9                 | 15            | 354           |
| 10 | 4/K                   | MS                   | Servikal, mediasten, paraaortik           | IIIB | 10.5                 | 5             | 299           |
| 11 | 11.5/K                | NLPD                 | Bilateral servikal, aksillar, meme dokusu | IVB  | 11.2                 | 120           | 164           |
| 12 | 8/K                   | MS                   | Servikal, paraaortik, dalak, karaciğer    | IVB  | 9.7                  | 120           | 464           |
| 13 | 6/E                   | NS                   | Mediasten, dalak, karaciğer               | IVB  | 8.1                  | 100           | 560           |

E: Erkek; K: Kız; MS: Mikst selüler; NS: Nodüler sklerozan; NLPD: Nodüler lenfosit predominant.

Kliniğimizde 12 olgunun tedavisine ABVD (adriamisin 25 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler; bleomisin 10 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler, vinblastin 6 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler, dakarbazin 375 mg/m<sup>2</sup>, 1, 15. günler, 28 günlük sikluslarla) rejimi ile başlanmış, bir olguda ise OEPA/COPP (adriamisin 40 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler, vinkristin 1.5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 8, 15. günler, etoposid 125 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 3-6. günler, prednizon 60 mg/m<sup>2</sup>, p.o., 1-15 gün, 28 günlük sikluslarla/siklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 8. günler, vinkristin 1.5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1-8 günler, prokarbazin 100 mg/m<sup>2</sup>, p.o., 1-15. günler, prednizon 40 mg/m<sup>2</sup>, p.o., 1-15. günler, 28 günlük sikluslarla) kemoterapi şeması uygulanmıştır. Hastalara uygulanan tedavi şemaları ve tedavi yanıtları Tablo 3'de verilmiştir. İki kür kemoterapi ile sağlanan TY oranı %83'tür. İki kür ABVD sonrası bir hastada (#12) PY elde edilmesine rağmen 4. kemoterapi kürü bitiminde TY sağlanabilmiştir. Dokuz no'lu olguda ise, iki kür ABVD sonrası progresyon gözlenmiş ve hastalık progresyonu bu hastada yeni lenf nodu tutulumunda patolojik olarak doğrulanmıştır. Refrakter HL olarak kabul edilen hasta, tutulu bölgelere 2000 cGy radyoterapi uygulanması ardından ICE (ifosfamid 1.8 gr/m<sup>2</sup>, i.v., 1-3 gün, karboplatin 550 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 3. gün, etoposid 150 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1-

3 gün, 28 günlük sikluslarla) kemoterapi ile remisyona girmiştir. Bu olguda ABVD KT şeması ile kaybolan cilt lezyonlarında hastalık progresyonu sırasında yenileme saptanmamıştır. On üç no'lu olgunun başlangıç kemoterapi iki kür OEPA ve ardından dört kür COPP'dur. Bu olguda ise iki kür kemoterapi ardından DTY elde edilmiştir. Olguların 11'ine kemoterapi sonrası tutulu alan radyoterapi, iki olguya ise "bulky" hastalık bölgesine radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi dozları evreye ve kemoterapi yanıtına göre değişmekle beraber ortanca 2000 cGy (1500-3000)'dir. Evreye göre uygulanan RT şeması ve tutulmuş alanlar Tablo 1 ve 2 de gösterilmiştir.

Ortalama 27 aylık (8-68.7) izlem süresinde bir olguda (#13) primer tedavinin tamamlanmasından üç yıl sonra nüks, bir olguda ise ikinci primer kanser olarak non-Hodgkin lenfoma (NHL) gelişmiştir (#5). Nüks saptanan olgu, 2 kür OEPA, 4 kür COPP ve ardından "bulky" bölgeye radyoterapi ile tedavi edilen evre IVB nodüler sklerozan HL'li hastadır. Bu olgu tedavinin tamamlanmasından üç yıl sonra nüks etmiştir. Altı kür ABVD ardından primer radyoterapi alanı dışında kalan bölgelere radyoterapi uygulanmıştır. İki yıl sonra tekrar nüks etmiş ve halen ICE kemoterapi sürmektedir.

**Tablo 3**

Hodgkin lenfomalı hastaların tedavilerine ait özellikler

| No | KT şeması*<br>(kür sayısı) | 2 kür KT yanıtı** | KT sonu yanıt** | RT doz<br>(cGy)/alan*** | Toplam izlem süresi<br>(ay)/son durum                                   |
|----|----------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|---|
| 1  | ABVD (2)                   | TY                | TY              | 1500/t.a.               | 18.8/hastaliksız  |
| 2  | ABVD (2)                   | TY                | TY              | 1500/t.a.               | 13.9/hastaliksız  |
| 3  | ABVD (2)                   | TY                | TY              | 2000/t.a.               | 10.1/hastaliksız  |
| 4  | ABVD (2)                   | TY                | TY              | 2500/t.a.               | 57.7/hastaliksız  |
| 5  | ABVD (2)                   | TY                | TY              | 2000/t.a.               | 17.4/ikincil<br>kanserden eks.  |
| 6  | ABVD (2)                   | TY                | TY              | 2000/t.a.               | 36.8/hastaliksız  |
| 7  | ABVD (2)                   | TY                | TY              | 2000/t.a.               | 16.2/hastaliksız  |
| 8  | ABVD (4)                   | TY                | TY              | 2500/t.a.               | 38.6/hastaliksız  |
| 9  | ABVD (2) + ICE (7)         | Progresyon        | TY              | 2500/t.a.               | 18.9/hastaliksız  |
| 10 | ABVD (6)                   | TY                | TY              | 2500/t.a.               | 45.3/hastaliksız  |
| 11 | ABVD (6)                   | TY                | TY              | 2500/t.a.               | 9.5/hastaliksız   |
| 12 | ABVD (6)                   | PY                | TY              | 3000/"bulky"            | 8.0/hastaliksız   |
| 13 | OEPA (2)+COPP(4)           | DTY               | TY              | 2500/"bulky"            | 68.7/1. relaps (36. ayda),<br>2. relaps (61. ayda)<br>tedavisi sürmekte |

\*(Adriamisin 25 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler; bleomisin 10 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler, vinblastin 6 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler, dakarbazin 375 mg/m<sup>2</sup>, 1, 15. günler, 28 günlük sikluslarla rejimi ile başlanmış, bir olguda ise OEPA/COPP (adriamisin 40 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 15. günler, vinkristin 1.5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 8, 15. günler, etoposid 125 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 3-6. günler, prednizon 60 mg/m<sup>2</sup>, p.o., 1-15 gün, 28 günlük sikluslarla/siklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 8. günler, vinkristin 1.5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 8 günler, prokarbazin 100 mg/m<sup>2</sup>, p.o., 1-15. günler, prednizon 40 mg/m<sup>2</sup>, p.o., 1-15. günler, 28 günlük sikluslarla); TY: Tam yanıt; PY: Parsiyel yanıt; DTY: Doğrulanmamış tam yanıt; t.a.: tutulu alan; KT: Kemoterapi; RT: Radyoterapi.

İkincil malignite gelişen hasta ABVD ve ardından tutulu bölgeye RT uygulanan evre IIA nodüler sklerozan HL'li hastadır. HL tedavinin tamamlanmasından 15 ay sonra yaygın NHL (B hücreli) gelişmiş ve tedaviyi kabul etmeyen hasta üç ay sonra kaybedilmiştir.

Kemoterapinin erken yan etkileri yönünden yapılan değerlendirmede, sadece ABVD kemoterapisi altında progresif hastalık tanımlanarak ICE kemoterapisine geçilen bir hastada üç kez transfüzyon gerektiren trombositopenisi saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde febril nötropenik epizod tanımlanmamakla birlikte, iki hastada kemoterapi periyodunda *Varicella zoster* enfeksiyonu gelişmiştir. Hastaların tümü antrasiklin içeren kemoterapi protokolü ve beş hastada buna ek olarak kardiyotoksikite riskini artıran mediastinal RT uygulanmasına rağmen hastaların tanı ve tedavi bitiminden sonraki üç ay içinde yapılan ekokardiyografi incelemelerinde EF değerlerinde (sırasıyla or-

talama %68.4±%8.2 ve %64.7±%12.6) anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.643).

Hastaların tanıdan itibaren ortalama izlem süresi; 27.7±19.7 (8-68) aydı. Dört yıllık GSK ve OSK oranları %87.5 saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde lenfomalar çocukluk çağı kanserlerinin %25'ini oluşturmakta olup lösemilerden sonra ikinci sırada görülen kanser tipidir. Lenfomaların, gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmesi özellikle *Epstein-Barr virus* (EBV) gibi viral enfeksiyonların sıklığının fazla ve geçirilme yaşının erken olması ile bağlantılı olarak açıklanmaktadır.<sup>[3,9,10]</sup> HL tüm çocukluk çağı lenfomalarının %40'unu oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde lenfoma sıklığındaki artışın yanı sıra, HL'nin görülme yaşı, cinsiyet ve histopatolojik alt grup dağılımı da gelişmiş ülkelere farklılık göstermektedir.<sup>[1-3]</sup> Bimodal yaş dağılımı gösteren

HL'nin ilk piki gelişmiş ülkelerde 20'li yaşlarda gözlenirken, gelişmekte olan ülkelerde adölesan çağıdan önce, hatta ilk dekada görülür. Yine mikst selüler histoloji ve erkek cinsiyetteki belirginlik gelişmekte olan ülkelerde HL'nin karakteristik epidemiyolojik özellikleridir.<sup>[2,3,10-12]</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda median tanı yaşı 7-8 yıl, E/K; 3/1 ve predominat histopatolojik alt tip (%69) mikst selülerdir.<sup>[2,4,10]</sup> Bizim HL olgularımızın da benzer olarak ortalama tanı yaşı dokuz yıldır. Grubumuzda erkek cinsiyet belirgin olarak fazla ve hastaların yarıdan fazlası mikst selüler histopatolojik alt tipteydi. Hasta grubumuzda viral belirteçler çalışılmamış olmakla birlikte bu epidemiyolojik özelliklerin, diğer gelişmekte olan ülkelerdeki benzer olarak EBV enfeksiyonuna erken ve sık maruziyet ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.<sup>[10]</sup>

Çalışma grubumuzda hastaların ilk başvuru yakınmaları sıklıkla boyunda şişlikti. HL'de servikal lenf nodları olguların %80'nin tanıda tutuludur ve %95'den fazla olgu supradiyafragmatik hastalıkla prezente olur.<sup>[1,3,13]</sup> Ağrısız lastik kıvamında lenfadenopati genellikle ilk bulgudur. HL'de semptom süresi değişkendir ve semptomların başlangıcından tanı konulmasına geçen median süre dört aydır.<sup>[3,14,15]</sup> Bizim hasta grubumuzda da benzer olarak bu süre median beş ay bulunmuştur. Özellikle lenfosit predominant alt tipte tanı gecikmesinin daha fazla olduğu bildirilmekle birlikte bizim çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle patolojik alt tipe göre tanı süreleri irdelenememiştir. Hasta grubumuzda, ilk başvuru alanları da heterojendir. Bu sonuç ülkemizde geç çocukluk ve adölesan dönemdeki hastaların çocuk uzmanları yerine erişkin hasta ile ilgilenen diğer branş uzmanlarına başvurmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle özellikle erken çocukluk dönemi dışında görülme sıklığı artan kanserler için diğer uzmanlık alanlarının da bilgilendirilmesi gerekliliği gözardı edilemez.

Hodgkin lenfomalı hastaların %20-%40'unda B semptomları görülmektedir.<sup>[1-4]</sup> Bu semptomlardan açıklanamayan >38°C ateş, son altı ayda vücut ağırlığının >%10 kilo kaybı ve tekrarlayan, inatçı gece terlemelerinin çocuklarda hastalığın evresi ve prognozla bağlantılı olduğu bilinmekte-

dir. Bizim çalışma grubumuzda da olguların yarıya yakınında B semptomu mevcuttu. HL'de B semptomları malign hücrelerden veya çevresindeki reaktif enflamatuvar infiltrattan salgılanan interlökin-6, tümör nekroze edici faktör gibi çeşitli sitokinler nedeniyle ortaya çıkmaktadır.<sup>[3]</sup> HL'de B semptomlarının yanısıra erişkin kadınlarda çocuklardan daha sık rastlanan kaşıntının görülebileceği, ancak diğer sistemik semptomlara kıyasla prognostik öneminin daha az olduğu bilinmektedir.<sup>[3]</sup> Bununla birlikte HL'nin tedavisi ile kaşıntının ortadan kaybolduğu ve relapslarda da haberci olabileceği de bildirilmektedir.<sup>[16]</sup> HL'de cilt lezyonları primer kutanöz HL'nin bulgusu olabileceği gibi genellikle bizim bir hastamızda da görüldüğü şekilde, sitokin sekresyonuna bağlı, paraneoplastik lezyonlar olarak kabul edilen nonspesifik eritamatöz ve ürtikeryal lezyonlardır. Hastamızda cilt biyopsisi ile HL tutulumu gösterilememiş olup HL tedavisi altında cilt lezyonları hızla gerilemiştir.

Hodgkin lenfomada nonspesifik ancak hastalığın yaygınlığı ile korele hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişiklikler saptanmaktadır. Özellikle aneminin patogenezi üzerinde yapılan çalışmalar ileri evre hastalıkta sitokinlere bağlı olarak demir depolarından demirin bozulmuş mobilizasyonu, kemik iliği cevabında yetersizlik ve immün hemolitik süreç nedeniyle olabilir. HL'de ESH'da ve serum LDH düzeylerinde artış yine ileri evre hastalık, tümör yükü ve B semptomlarıyla ilgilidir. Özellikle ESH'nin hastalık aktivitesiyle ilişkili önemli bir takip belirteci olduğu bilinmektedir.<sup>[1-4,16]</sup> Bizim sınırlı sayıdaki hasta grubumuzda da özellikle yaygın hastalık varlığında anemi, yüksek ESH ve LDH düzeyleri dikkat çekicidir.

Çocukluk çağı HL tedavisi son üç dekada dramatik olarak değişmiştir. Erişkin tedavi modelleri ile başlayan çocuk deneyiminde, pediatrik yaş grubuna spesifik ilk tedavi modelleri üzerinde çalışmalar 1980'lerin sonlarında başlamıştır.<sup>[17,18]</sup> Günümüzde pediatrik HL'de yüksek kür oranlarına ulaşılması, KT ve RT'nin erken ve geç yan etkilerinden kaynaklanan morbiditeyi azaltmaya yönelik araştırmalara neden olmuştur.<sup>[1,5,7,19,20]</sup> Son yıllarda hastalığın evresi, B semptomu varlığı, tutulu-

lenf nodu sayısı, “bulky” mediastinal veya periferik lenfadenopati ve ektranodal tutulum varlığı gibi faktörler gözetilerek yapılandırılan risk gruplarına dayalı tedavi uygulamaları gündeme gelmiştir.<sup>[6,13,21]</sup> Riske dayalı tedavi planlamasında bazı araştırmacılar, özellikle fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin de HL’de kullanımının yaygınlaşmasıyla, erken tam yanıtı bazı hastalarda tedavinin daha da minimize edilmesinden yanadırlar.<sup>[13,20]</sup> Bu sayede günümüzde 6 siklus MOPP (COPP’daki siklofosamid yerine mustargen 6 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 1, 8. günler) sonrası çoğu erkek çocukta oluşacak azospermi ve %3-6 hastada oluşacak ikincil lösemi veya 6 siklus ABVD sonrasında ortaya çıkacak kardiyomiyopati ve pulmoner fibrozis ya da %94’ü radyasyon alanında ortaya çıkan solid tümörleri önlemeye çalışılmaktadır. Radyoterapiye bağlı ikincil kanser gelişimi ve kas-iskelet sistemi üzerine geç yan etkiler, araştırmacıları tek başına kemoterapinin kullanımı konusuna yöneltse de, çalışmaların sonuçları erken evre HL’de tek başına kemoterapinin küratif bir tedavi seçeneği olabileceğini, ancak kötü risk faktörleri olan erken evre hastalarda ve ileri evre hastalıkta KT/RT kombine tedavilerin başarısına ulaşmadığını göstermektedir.<sup>[5,6,22,23]</sup> Bu nedenle çocukluk çağı HL’de riske dayalı 2-6 kür kemoterapi ve tululu alana düşük doz ( $\leq 2500$  cGy) RT uygulaması kabul görmektedir. Bazı çalışmalarda tanıda “bulky” hastalık bölgesine veya KT sonrası TY alınmayan hastalara 3000 cGy RT uygulanmaktadır.<sup>[1,5,6,13]</sup> Biz merkezimizde HL’li hastalarda evre ve KT sonrası klinik/radyolojik yanıtlarına göre planlanmış kombine tedavi modalitesi uygulamaktayız. Protokolümüzde KT şeması olarak ABVD seçilmiştir. Bunun nedeni alkilleyici ve prokarbazin içeren rejimlerin yan etkilerinden kaçınmak olmuştur. Yanı sıra Türkiye’de son yıllarda prokarbazin temininde sıkıntı yaşanmaktadır. ABVD şeması ulaşılabilirliğinin yanı sıra alkilleyici etkisinin diğer rejimlere oranla daha az olması nedeniyle tercih edilmiştir. Yine protokolümüzde RT alan ve dozları sınırlı tutularak geç yan etkiler önlenmeye çalışılmıştır. Hasta grubumuzun tümünde GSK ve OSK oranları %87.5 saptanmış olup, bu sonuç ülkemizdeki diğer merkezlerin sonuçlarına yakın bulunmuştur.<sup>[2,4]</sup> Sınırlı sayıdaki

hasta grubumuzda evrelere göre GSK ve OSK oranları dökümanite edilmemiş olmakla birlikte, bizim çalışmamızdaki erken evre hastaların daha fazla olması ve izlem sürelerinin kısa olması, yeni yapılanmakta olan bir merkez olmamıza rağmen, başarılı sonuçlarımızdan sorumlu olabilir.

Çalışma grubumuzda relaps gelişen bir hastamızda, relaps zamanı HL’nin ilk üç yılda daha yüksek oranda beklenen relaps paternine uygunluk göstermektedir. Relaps veya refrakter HL’nin kurtarma tedavilerinde akilleyicilerin ve etoposidin etkin olduğu bilinmektedir.<sup>[1,5,13,16]</sup> Yine ABVD tedavisine refrakter olgumuzda da aynı ajanlar ve RT ile yanıt sağlanmıştır.

Hodgkin lenfomada hastalığın doğası gereği varolan ve sitokinlerle ilişkilendirilen hücrel immün fonksiyon bozukluğu nedeniyle *Varicella zoster* enfeksiyonlarının sık görüldüğü bilinmektedir.<sup>[2,3]</sup> Bizim çalışma grubumuzda da tedavi periyodunda iki hastada zona gelişmiştir. Bununla birlikte hastanede yatışı gerektiren ciddi sistemik enfeksiyon saptanmamıştır.

Hodgkin lenfomada geç yan etkilerden en önemlileri, kemoterapi protokollerindeki antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite ve RT’nin yanısıra alkilleyiciler ve etoposidin de sorumlu tutulduğu ikincil malignitelerdir.<sup>[3,6,13,24]</sup> Bizim çalışmamızda hastaların hiç birinde, kronik kardiyotoksisite için iyi bir gösterge olduğu bilinen, erken tedavi sonu ekokardiyografi tetkiklerinde, EF değerlerinde düşme saptanmadı. Bununla birlikte sistolik kardiyak fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkmasından önce, diyastolik kardiyak fonksiyon bozukluğunun öncül olarak kardiyomiyopatinin habercisi olduğu ve bu konuda da “multigated radionuclide” anjiyografinin ekokardiyografiden daha duyarlı bir tetkik olduğu bilinmektedir.<sup>[3,25]</sup> Bu nedenle, çalışmamızın geriye dönük planı içinde olgularımızda sadece ekokardiyografi ile sistolik kardiyak fonksiyon bozukluğunun saptanmamış olması, kardiyotoksisite değerlendirmesinde tatmin edici yorum yapılmasını güçleştirmektedir.<sup>[24]</sup>

Hodgkin lenfoma nedeniyle tedavi görmüş çocuklarda ikincil kanser gelişim riski, 15 yılda %7-%19’a ulaşmaktadır. İkincil kanserlerden, ilk beş

yılda non-lenfoblastik lösemiler, 8-10 yılda NHL sıklığı artmakta, özellikle RT uygulaması ile ilişkili solid tümörler (meme, tiroid, kemik, yumuşak doku sarkomları) ise tedaviden 15-20 yıl sonra görülmektedir. Bizim çalışmamızda kısa süreli takip periyodunda sadece bir olguda tedavi kesimini takip eden 15. ayda ikincil kanser olarak B hücre immünofenotipinde NHL gelişmiştir. HL tedavisini takiben gelişen NHL etyolojisinde HL'nin doğası gereği varolan veya tedaviye bağlı iyatrojenik immünoşüpresyonun yer aldığı, bu nedenle splenektomi yapılan olgularda riskin daha da arttığı bildirilmektedir.<sup>[3,6,16,24,26]</sup> İkincil NHL gelişen olgumuzda latent periyodun beklenilenden kısa olmasına rağmen, NHL'nin B hücre immünofenotipinde olması etyolojide HL veya tedavi ilişkili immünoşüpresyonun veya her iki lenfomada da ortak viral etyolojinin rol oynadığını düşündürmektedir. Nodüler lenfosit predominant HL'de B hücreli NHL gelişim riskinin %2-3 oranında olduğu bilinmekle birlikte, söz konusu hastanın tanıda nodüler sklerozan histopatolojik alt tipte olması nedeniyle bu transformasyon olasılığından uzaklaşmıştır.

Sonuç olarak, yeni yapılanmakta olan onkoloji ünitemizde takip ve tedavi edilen HL tanılı hastaların, Türkiye'nin diğer merkezlerine benzer epidemiyolojik karakteristiklere sahip olduğu belirlenmiştir. Merkezimizin olanaklarına göre düzenlediğimiz, evre ve KT yanıtına dayalı kombine tedavi modelimizin erken sonuçları diğer merkezlerin sonuçlarıyla benzer olup, tedavi başarısı tatmin edici bulunmuştur. Bununla birlikte, daha geniş hasta sayılarına sahip olduğunda ve geç yan etkiler yönünden daha uzun izlem periyodu sonrasında, tedavi modelimizin başarısı veya ihtiyaç duyulan modifikasyonlar konusunda daha rasyonel bir yorum yapmak mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Pötter R. Paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1999;35(10):1466-76.
2. Büyükpamukçu M, Atahan L, Çağlar M, Kutluk T, Akyüz C, Hazar V. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16(2):119-29.
3. Hudson MM, Onciu M, Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles*

- and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 694-721.
4. Oğuz A, Karadeniz C, Okur FV, Cıtaç EC, Pınarlı FG, Bora H, et al. Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(5):670-5.
5. Arya LS, Dinand V. Current strategies in the treatment of childhood Hodgkins disease. *Indian Pediatr* 2005;42(11):1115-28.
6. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, Lüders H, Marciniak H, Schellenberg D, 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(5):1209-18.
7. Hsu SC, Metzger ML, Hudson MM, Pedrosa F, Lins M, Pedrosa M, 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(2):139-44.
8. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3835-49.
9. Hiçsönmez G, Büyükpamukçu M. Pediatric hematology and oncology in Turkey. *Ph/o Forum* 1994;1:4-8.
10. Cavdar AO, Pamir A, Gözdaşoğlu S, Babacan E, Yavuz G, Unal E, et al. Hodgkin disease in children: clinicoepidemiologic and viral (Epstein-Barr virus) analyses. *Med Pediatr Oncol* 1999;32(1):18-24.
11. Correa P, O'Connor GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1971;8(2):192-201.
12. Cavdar AO, Tacoy A, Babacan E, Gözdaşoğlu S, Arcasoy A, Topuz U, et al. Hodgkin's disease in Turkish children: a clinical and histopathologic analysis. *J Natl Cancer Inst* 1977;58(3):479-81.
13. Sachdeva A, Wallace WHB. Hodgkin's lymphoma-current concepts. In: Agarwal BR, Perilongo G, Rogers P, Strahlendorf C, Eden OB, editors. *International Society of Paediatric Oncology education book*. 2005. p. 87-99.
14. Norum J, Wist E. Hodgkin disease treated at the Tromsø regional hospital 1985-93. Diagnosis, treatment, prognosis, quality of life and costs of a decentralized treatment. [Article in Norwegian] *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997;117(1):23-6. [Abstract]
15. Chang ET, Zheng T, Weir EG, Borowitz M, Mann RB, Spiegelman D, et al. Childhood social environment



- and Hodgkin's lymphoma: new findings from a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8):1361-70.
16. Lanzkowsky P. *Pediatric hematology and oncology*. 4th ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2005. p. 453-90.
  17. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860-1.
  18. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;26(6):1063-83.
  19. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, Behm FG, et al. 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(6):362-8.
  20. Carde P, Koscielny S, Franklin J, Axdorph U, Raemaekers J, Diehl V, et al. Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1:86-91.
  21. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3765-71.
  22. Henry-Amar M, Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1996;7 Suppl 4:115-26.
  23. Hudson MM, Poquette CA, Lee J, Greenwald CA, Shah A, Luo X, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3592-600.
  24. Herbertson R, Hancock BW. Hodgkin Lymphoma in adolescents. *Cancer Treat Rev* 2005;31(5):339-60.
  25. Corapçioglu 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 multi-gated radionuclide angiography. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(1):71-80.
  26. Treatment strategies for pediatric nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymph* 2006;47(8):1450-1.