

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD

**HODGKİN LENFOMADA
KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Dr. Deniz KIRTAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD

HODGKİN LENFOMADA KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz KIRTAY

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Mehmet Ali ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. ETİYOLOJİ.....	3
2.3. HİSTOPATOLOJİ.....	6
2.4.TANI.....	14
2.5. EVRELENDİRME.....	19
2.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	20
2.7. HASTA İZLEMİ.....	25
2.8.TEDAVİ.....	27
2.9. TEDAVİ SONRASI GEÇ YAN ETKİLER.....	41
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4.BULGULAR.....	44
4.1.Hasta özellikleri:.....	44
4.2.Hastaların Histolojik alt tipleri.....	46
4.3. Hastaların hastalık evreleri.....	47
4.4. Hodgkin Lenfomalı hastalarda prognozu etkileyen diğer faktörler.....	48
4.4. Hastaların tanı esnasında laboratuvar verileri.....	49
4.5. Hodgkin Lenfomalı hastalarda tedavi.....	50
4.6. Hodgkin Lenfomalı hastalarda ikinci sıra tedavi.....	51

4.7. Tedavi sonrası sağ kalım oranları ve etkileyen faktörler.....	52
5.TARTIŞMA.....	60
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7.KAYNAKLAR	64

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1: HL histolojik alt tipleri (WHO sınıflaması)
- Tablo 2: NLPHL ve klasik HL ve olgularının immünofenotipik özellikleri
- Tablo 3: L&H ve klasik HL hücrelerinin morfolojik, immünofenotipik ve genetik özellikleri
- Tablo 4: RS hücrelerinin immünofenotipik özellikleri
- Tablo 5: Önerilen başlangıç tanısal işlemler
- Tablo 6: Ann Arbor evrelendirmesi Cotswolds modifikasyonu
- Tablo 7: Erken evre (evre I-II) HL olumlu prognostik faktörler
- Tablo 8: Erken evre (evre I-II) HL olumsuz prognostik faktörler
- Tablo 9: İleri evre HL olgularında olumsuz prognostik faktörler (IPS)
- Tablo 10: IPS Sisteminde Faktör sayısına Göre Sağkalım oranları
- Tablo 11: Tedavi süresince ve sonrasında önerilen görüntüleme yöntemleri
- Tablo 12: HL hastalarında ABVD kemoterapisi
- Tablo 13: Evre IA veya IIA Non-Bulky Erişkin HL Hastalarında ABVD ve Radyoterapinin Sonuçları
- Tablo 14: MOPP kemoterapisi
- Tablo 15: BEACOPP kemoterapisi
- Tablo 16: Revize Edilmiş Cheson Kriterleri
- Tablo 17: Tedaviye bağlı geç yan etkiler
- Tablo 18: Hastaların özellikleri
- Tablo 19: Cinsiyete göre Hodgkin lenfoma histolojik tipleri
- Tablo 20: Hodgkin Lenfomalı hastaların tanı anındaki evreleri
- Tablo 21: Hodgkin Lenfomalı hastalarda prognozu etkileyen diğer faktörler
- Tablo 22: Hastaların tanı esnasında laboratuvar verileri
- Tablo 23: Hasta takipleri laboratuvar verileri
- Tablo 24: Hodgkin Lenfomalı hastalarda tedavi
- Tablo 25: HL hastalarda birinci sıra tedavi sonrası yanıt
- Tablo 26: Hodgkin Lenfomalı hastalarda ikinci sıra tedavi
- Tablo 27: Hodgkin Lenfomalı hastalarda ikinci sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı

Tablo 28: Otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası tedavi yanıtı

Tablo 29: Tedavi sonrası sağ kalım oranı ve etkileyen faktörler

Tablo 30: Tek değişkenli ve çok değişkenli sağ kalım analizleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Reed-Sternberg hücresi

Şekil 2: Hasta yaşına göre hasta sayıları.

Şekil 3: Cinsiyete göre hasta yaşı dağılımı.

Şekil 4: Cinsiyete göre Hodgkin lenfoma Histolojik tipleri

Şekil 5: Evrelere göre Hodgkin Lenfomalı hastaların cinsiyeti.

Şekil 6: Tüm hastaların genel sağ kalım süreleri (ay)

Şekil 7: Evreler göre genel sağ kalım (ay)

Şekil 8: Eken evre HL'de genel sağ kalım eğrileri.

Şekil 9: Eken evre HL'de relapsız sağ kalım eğrileri

Şekil 10: IPS skoruna göre kümülatif genel sağ kalım (ay)

Şekil 11: B semptomu varlığına göre kümülatif genel sağ kalım (ay)

Şekil 12: Dalak tutulumu varlığına göre kümülatif genel sağ kalım (ay)

Şekil 13: Ekstranodal hastalık tutulumuna göre kümülatif genel sağ kalım (ay)

KISALTMALAR

ABVD	Dokсорubisin (adriamisin); bleomisin; vinblastin; dakarbazin
BEACOPP	Bleomisin; etoposid; dokсорubisin; siklofosfamid; vinkristin; prokarbazin; prednizon
BT	Bilgisayarlı tomografi
CMV	Sitomegalovirus
COPP	Siklofosfamid; vinkristin; prokarbazin; prednizon
CTLA	Kutanöz T lenfosit antijen
DLBCL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
EBNA	Epstein-Barr virus nükleer antijeni
EBV	Epstein-Barr virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Epitelyal membran antijeni
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
FDG-PET	2--fluoro-2-deoxy-D-glucose pozitron emission tomography
GHSG	German Hodgkin's Lymphoma Study Group
HDL	Hodgkin dışı Lenfoma
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkin lenfoma
HLA	Human leukocyte antigen
ICD	International Classification of Disease
IL	Interleukin
IPS	International Prognostic Score
LCA	Leukocyte common antigen
LDH	Laktat dehidrogenaz
LFHL	Lenfositten fakir Hodgkin lenfoma
LZHL	Lenfositten zengin Tip Hodgkin Lenfoma
MCHL	Miks Selüler Hodgkin Lenfoma
NSHL	Nodüler sklerozan Hodgkin Lenfoma
PKHN	Periferik Kök Hücre Nakli
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, birikim, sabır ve özenleri ile yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkey Şimşek olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin planlanması, proje aşamasından hayata geçirilmesi, hasta verilerinin toplanması ve değerlendirilmesi, tezin metin haline getirilmesi ve son halini alması aşamalarında değerli vakitlerini ayırarak katkı sağlayan ve her aşamada sosyal ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim tez danışmanım Prof. Dr. M. Ali. Özcan hocama,

Çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Abdullah Katğı, Dr. Serdar Kalkan, Dr. Yasin Bakır'a tezimin istatistiğı, sonuçların analiz edilmesi ve yorumlanması konusunda yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Ömür Gökmen Sevindik, Dr. Özgür Niflioğlu,

Ve son olarak eğitimim süresince her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen kardeşim Şevval Kırtay ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Deniz KIRTAY

ÖZET

HODGKİN LENFOMADA KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME:100 OLGU DENEYİMİ.

Dr. Deniz Kırtay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Inciraltı/İZMİR

35340

deniz.kirtay@deu.edu.tr

Amaç: Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen Hodgkin lenfoma (HL)'lı hastaların klinikopatolojik özelliklerini, prognostik faktörleri değerlendirilmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya dahil edilen toplam 90 HL'lı hastanın (%43,3'ü erkek ve %56,7 kadın) kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların ortalama yaşı 43,53 idi. En sık izlenen histolojik alt tip, nodüler sklerozan HL idi (%60). Hastaların %54,4'ü tanı anında erken evreli (I ve II) idi. Hastaların %58,9'unda "B" semptomları ve %17,8'inde ektranodal tutulum izlendi. Bulky hastalık ise olguların %27,8'inde gözlendi. Tanı anında hastaların %93,4'ünün performans skoru ECOG 0 veya 1 idi. Ortalama eritrosit sedimentasyon hızı 56,8 mm/saat ve serum LDH düzeyi 315 U/L idi. Hastaların %63,3'ü radyoterapi aldı. Çalışmada yer alan hastalarda en sık kullanılan kemoterapi rejimi %98,9 ile ABVD protokolü idi. Olguların %26,6'üsında izlem süresince relaps geliştiği görüldü. Takipleri süresince 15(%17,7) hastaya yüksek doz kemoterapi sonrası olog hematopoetik kök hücre nakli uygulandı. Çalışmada yer alan tüm HL olgularında 60 aylık genel sağkalım ve relapsız sağ kalım oranları sırasıyla %87,8 ve %80 bulundu. Genel sağkalım ve relapsız sağkalım oranları evre I hastalık için %91,7 ve %83,3 bulunurken evre IV hastalık için genel sağkalım ve relapsız sağ kalım oranları %68,4 olarak bulundu. Tüm hastalar için yapılan analizde evre, "B" semptomu varlığı, ESH, serum LDH düzeyi, IPS skoru sağkalım üzerine etkili faktörler olarak bulundu. Tek değişkenli analiz sonuçlarında prognostik önemi olan bu faktörler çok değişkenli analiz metotları ile yeniden değerlendirilmesi sonucunda da sağkalım açısından bağımsız birer olumsuz prognostik faktör olarak önemlerini korudular.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, tedavi, prognoz,

SUMMARY

CLINICOPATHOLOGIC EVALUATION IN HODGKIN'S LYMPHOMA: 90 CASE EXPERIENCE

Deniz Kirtay MD.

*Dokuz Eylul University School of Medicine Internal Medicine
Department*

*Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnciraltı/İZMİR 35340*

deniz.kirtay@deu.edu.tr

Aim of the study : In the present study, we aimed to evaluate clinicopathologic features and prognostic factors of Hodgkin Lymphoma patients followed in Dokuz Eylul University Haematology Department.

Material Method : 90 Hodgkin's Lymphoma (HL) patients (43.3 % men and 56.7 % women) were retrospectively evaluated in our study. Mean age of the patients was 43.5. Nodular sclerosing HL is the most prominent histologic subtype (60%). 54.5% of the patients were early grade HL (Grade I and II). B symptoms and extranodal involvement were present 58.9% and 17.8% of the patients respectively. Bulky disease was present 27.8% of cases. Performance score of the 93.4% patients were ECOG 0 or 1. Mean erythrocyte sedimentation rate was 56.8 mm/hour and Lactate Dehydrogenase level was 315 U/L. 63.3% of the patients was taken radiotherapy. The most used chemotherapy protocol administered to study patients was ABVD. Relapse was occurred in 26.6% of the cases during the follow-up. 15 (17.7%) of the patients had autologous hematopoietic stem cell transplantation after high dose chemotherapy. The 60-month overall survival and relapse free survival rates of the all HL patients were 87.8% and 80.0% respectively. Overall survival and relapse free survival rates were 91.7% and 83.3% respectively for Grade I disease and 68.4 and **68,4** for Grade IV disease. All the patients were analysed and B symptoms, ESR, serum LDH level and IPS score were found affective factors on survival. Factors that have prognostic significance on monovariant analysis results, also found to be an independent negative prognostic factor on survival, when re-evaluated with multivariant analysis methods.

Key words:Hodgkin's lymphoma;treatment;prognosis;

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma; immün sistem hücrelerinin farklı diferansiyasyon aşamasından orjinini alan bu nedenle morfoloji, immünoloji ve klinik bulguları birbirinden farklı olabilen lenfoid hücre maligniteleridir. Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı lenfoma (HDL) olmak üzere iki ana gruba ayrılır [1].

Hodgkin lenfoma (HL) ilk defa 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından 7 olguluk bir seri ile tanımlanmıştır. Hodgkin lenfoma, tedavi ile hastaların kayda değer bir kısmında şifa sağlanabilen hematopoietik/lenfoid dokulara ait tanımlanmış ilk malign hastalık olması sebebiyle önemli bir yere sahiptir [2-5].

Günümüze kadar geçen süreçte tanı ve tedavi yöntemlerinde kaydedilen ilerleme, yeni kemoterapi ilaçları ve radyoterapinin kullanıma girmesi ile birlikte hastaların %80'inden fazlasında tam kür elde edilebilmektedir.

HL dünya üzerinde farklı coğrafi bölgelerde farklı karakteristik özellikler göstermekte olduğu bilinmektedir.

Biz bu çalışmada ülkemizin önde gelen kurumlarından biri olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında takip ve tedavisi yapılan HL tanısı almış olguların demografik, histopatolojik, klinik ve prognostik özelliklerini ortaya koymayı, sağ kalım oranlarını belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde Hodgkin lenfoma tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfoma olgularının ise %14'ünü oluşturmaktadır.

Ülkemizde ise HL tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfoma olgularının ise %30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir [6]. Türkiye'de T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığının kanser kayıt merkezi veri havuzu kullanılarak yapılan hesaplamalarda, 2004-2006 yılları arasında 350 erkek, 208 kadın (rölatif frekansı %0,8) olmak üzere toplam 558 Hodgkin Lenfomalı hasta bildirilmiştir [7]. Son yıllarda tedavide kaydedilen gelişmeler doğrultusunda sağ kalım oranlarında artış gözlenmiştir.

HL genç erişkin ve ileri yaş grubunda olmak üzere bimodal yaş dağılımı oluşturma eğilimindedir. Özellikle sosyoekonomik yönden daha iyi durumda olan genç erişkinlerde HL sıklığında nispeten artma izlenmektedir. Orta yaş grubunda HL insidansı azalmakta iken, ileri yaş grubunda ise ikinci bir tepe eğrisi oluşturma eğilimindedir.

Genç erişkin yaşta görülen HL insidansı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişki toplum tabanlı yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir [8]. Bu ilişki özellikle nodüler sklerozan klasik tip HL (NSHL) alt grubunda daha belirgindir. NSHL ile sosyoekonomik durum arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin diğer histolojik tiplerde izlenmediği ortaya konmuştur [9].

2.2. ETİYOLOJİ

Hodgkin lenfomanın etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Epstein-Barr virüsü (EBV) ile HL'nin birlikteliğini destekleyen veriler mevcuttur [2, 10]. Hodgkin lenfoma yüksek sosyo-ekonomik düzey, yüksek eğitimli, küçük aile topluluklarında daha sık görülmektedir.

Ayrıca aynı aile bireyleri arasında daha sık görülmesi de genetik yatkınlığı düşündürmektedir [2, 10].

HIV pozitif ve AIDS'li hastalarda Hodgkin lenfomanın insidansı artmaktadır Aşağıda bu faktörlerden kısaca bahsedilmektedir.

2.2.1. Genetik Faktörler

Ailesel ve genetik yatkınlık HL etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Birinci derecede yakın akrabaları HL tanısı almış bireylerde hastalığın gelişme riski 3 kat daha fazladır [11]. Bu oran genç erişkinlerde daha yüksek iken, yaş ile birlikte bu oran azalma göstermektedir

Hastalığın etiyolojisinde genetik faktörlerin etkili olabileceğinin bir diğer kanıtı ise Yahudiler arasında HL sıklığının diğer popülasyonlara göre daha yüksek olmasıdır [12].

Mevcut ipuçları HL ile genetik faktörler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmesine rağmen, bugüne kadar HL için spesifik bir gen tanımlanmış değildir. Ancak yüksek riskli HL ailelerinin tarandığı bir çalışmada 4. kromozomun kısa kolunda D4S394 belirleyicisi ile güçlü bir bağlantı olduğu, ayrıca 2. ve 11. kromozomlar ile zayıf bir bağlantı olduğu gösterilmiştir [13]. Bulgular resesif geçişli bir kalıtım olasılığını düşündürmektedir.

HLA tipi ve HL arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda klas 1 HLA antijenlerinden A1, B5, B8 ve B18 ile HL arasında hafifçe artmış bir ilişki olduğu ve bu bireylerde HL sıklığının 1,3-1,7 kat arttığı gösterilmiştir [14].

2.2.2. Çevre ve Yaşam Tarzı

Hastalığın ilk tepe yaptığı çocukluk çağı ve genç erişkin yaş grubunda sosyal çevre ve EBV enfeksiyonunun HL riskini arttırdığı düşünülmektedir. Genç erişkinlerde, özellikle yüksek eğitim düzeyi ve sosyoekonomik duruma sahip bireylerde HL görülme riski 2 kat artmıştır [15]. Çok sayıda çalışmada EBV enfeksiyonu ve enfeksiyöz mononükleozis hikayesi olan bireylerde HL sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir [16, 17].

Enfeksiyöz mononükleozis tanısını izleyen dönemde HL sıklığı yaklaşık olarak 3 kat artmaktadır. Yüksek sosyoekonomik durumu olan babaların çocuklarında ve yüksek okul mezunu annelerin çocuklarında HL riski yüksek bulunmuştur. İleri yaş HL olgularında sosyoekonomik durumun etiyolojide rolü olmadığı düşünülmektedir.

2.2.3. Epstein-Barr Virus

1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HL olgularında EBV antikör titresinin artmış olduğu ve 1980'li yıllarda yapılan vaka-kontrol çalışmaları sonucunda EBV enfeksiyonu ile Burkitt lenfoma ve nazofarengeal karsinoma arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [18]. EBV ilk olarak Afrika tipi Burkitt lenfoma hücrelerinde tespit edilmiştir. EBV enfeksiyonunun hem T, hem de B hücreli lenfomalarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Sero-epidemiolojik çalışmalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HL'lı olgularda viral kapsid antijeni ve 'early antijen'e karşı antikör titrelerinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir [19]. Aynı zamanda bu grup hastalarda Epstein-Barr nükleer antijen kompleksi (EBNA) daha yüksek bulunmuştur. HL biyopsi örneklerinin %25-50'sinde, özellikle RS hücrelerine lokalize EBV deoksiribonükleik asit (DNA) ve gen ürünleri saptanabilmektedir [20]. Periferik kanda EBV DNA pozitifliği ne kadar yüksek titrede ise, HL gelişme riski de o kadar yüksektir.

EBV pozitif HL olgularda MCHL histolojik alt tipte erkek cinsiyetin daha baskın olduğu rapor edilmiştir (RR=2,5)[21].

Ekonomik açıdan gelişmekte olan ülkelerde yaşayan bireyler arasında, HL'lı çocuklarda EBV pozitiflik oranı 6 kat daha fazla bulunmuş ve erken yaşta infeksiyon ajanı ile karşılaşmanın risk artışına yol açtığı savunulmuştur [21].

2.2.4. İmmüsupresyon

Organ transplant alıcılarında beklenen HL oranı % 0,2'dir [22]. Post-transplant HL olgularının hemen hemen tümü EBV pozitif olgulardır. HIV pozitif bireylerde görülen fırsatçı maligniteler arasında HL da yer almaktadır. HIV ile infekte hastalarda görülen HL olguları genelde tanı anında ileri evrede olup kötü bir prognoza sahiptir. Bu hastaların büyük bir çoğunluğu da aynı zamanda EBV pozitif bireylerdir.

2.2.5. Diğer Faktörler

Primer veya kazanılmış immün yetmezlik, otoimmün veya kronik inflamatuvar hastalıklar gibi diğer immün aracılı hastalıklar HL riskini arttırıyor olabilir. Örneğin romatoid artritli hastalarda HL için rölatif risk erkek ve kadınlarda 2-5 kat arasında artış göstermektedir [23]. Bir diğer çalışmada ise sağlıklı bireylere oranla inflamatuvar barsak hastalığı olgularında HL riskinin 8,6 kat arttığı ortaya konmuştur [24]. Ayrıca tüberküloz olgularında da HL riskini arttırdığını gösteren bazı klinik çalışmalar vardır [25]. Diyabet hastalarında ise HL riski azalmış olarak bulunmuştur [26].

Sigara tüketiminin de HL etiyolojisinde rolü olduğu hakkında bazı ipuçları bulunmaktadır. Fazla miktarda sigara tüketiminin genç erişkinlerde HL görülme riskini arttırdığı ortaya konmuştur [27]. Ancak, birçok çalışma bu hipotezi desteklememektedir [28]. Obezitenin de HL riskini arttırabildiği gösterilmiştir [29]. Ancak hiçbir çalışma bu faktörlerin HL ile doğrudan ilişkili olduğunu kanıtlamak için yeterli değildir.

2.3. HİSTOPATOLOJİ

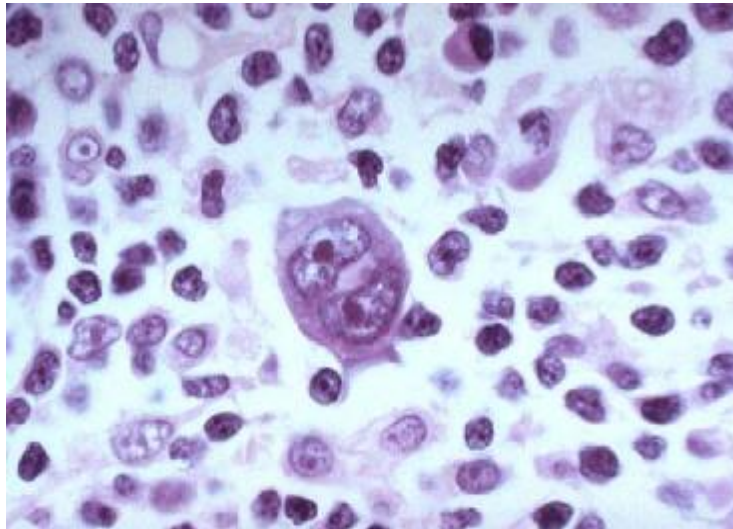
Dünya Sağlık Örgütü (WHO), HL olgularını morfolojik, fenotipik, genotipik ve klinik bulgular ışığı altında histopatolojik olarak iki ana kategoride sınıflandırmaktadır (Tablo 1). Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) ve klasik tip HL. Klasik tip HL ise kendi içinde 4 farklı histolojik alt grup olarak sınıflandırılmıştır. Bunlar NSHL, lenfositten zengin HL (LZHL), MCHL ve LFHL olarak adlandırılır. Hem NLPHL' de hem de klasik HL' de malign hücrelerin çoğu kez B lenfositlerden köken aldığı düşünülmektedir.

Tablo 1. HL histolojik alt tipleri (WHO sınıflaması)

Hodgkin lenfoma histolojik alt tipleri
Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma(NLPHL)
Klasik Hodgkin lenfoma
*Nodüler Sklerozan Hodgkin lenfoma (NSHL)
*Miks Selüler (MCHL)
*Lenfositten Zengin(LZHL)
*Lenfositten Fakir (LFHL)

HL tanısı, hastalık için karakteristik olan RS hücreleri veya varyantlarının görülmesi ile konmaktadır (Şekil 1). RS hücreleri sıklıkla tanısal olmalarına rağmen, benzer görünümler infeksiyöz mononükleozis, bazı B veya T lenfosit kökenli lenfomalar, karsinomalar, melanomalar ve sarkomlarda da görülebilir.

Şekil 1. Reed-Sternberg hücresi



2.3.1.NLPHL Olgularının Genel Özellikleri

NLPHL, tüm HL olgularının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır [30]. NLPHL morfolojik, genotipik ve fenotipik özelliklerinin yanısıra klinik davranışları yönünden diğer HL histolojik alt tiplerinden büyük oranda ayırt edilebilmektedir. Hastalık genellikle *unimodal* bir yaş dağılımı göstermektedir. Klasik HL histolojik alt tiplerinde 3. ve 7. dekatta izlenen tepe eğrisinin aksine, NLPHL olgularının genellikle 4. dekatta tepe eğrisi oluşturdukları görülmektedir [31]. NLPHL olgularında malign hücreler post germinal merkez B hücre immünofenotip ve genotipine sahiptir. Hastalığın tanı anındaki yayılım özelliği dikkate alındığında, NLPHL yaygın olmaktan ziyade, sıklıkla lokalize bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık %70'inin tanı anında evre I veya II oldukları dikkati çekmektedir.

Hastalık nadiren gruplar halinde lenf nodu tutulumuna neden olmaktadır. NLPHL genellikle tek bir servikal, aksiller veya inguinal lenf nodunu tutma eğilimindedir. NLPHL'da tutulmuş lenf nodu çapı, klasik HL'den daha büyüktür ve çap genellikle 2 ila 8 cm arasında değişmektedir. NLPHL, kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir. "B" semptomları olguların %11 kadarında izlenebilir [32]. Histolojik incelemede kapsül genellikle intakttır.

Nadir olarak fibrozis görülebilmekle birlikte, hastalık sıklıkla nodüler bir yayılım paterni göstermektedir. Diffüz varyant ise oldukça nadirdir. Lenfosit ve histiyosit karışımı hücreler, özellikle epitelooid histiyositlerin varlığı NLPHL'nin karakteristik bir özelliğidir. NLPHL olgularında neoplastik hücreler lenfosit ve histiyosit (L&H) hücreleri (popcorn hücreler) olarak adlandırılmaktadır. L&H hücreleri genellikle nodüllerin çevresinde yerleşme eğilimindedirler. L&H hücreleri görünüm olarak sentroblastlara benzemektedirler.

NLPHL hastalık seyri, prognozu ve tutulum bölgeleri yönüyle klasik HL tipinden farklı özelliklere sahiptir. Timus tutulumu bu olgularda oldukça nadirdir. Hastalık çok yavaş bir seyir göstermekte olup, son derece olumlu bir

prognoza sahiptir. Hastaliksız dönem oldukça uzundur. Geç relaps, yüksek oranda görülmesine rağmen, genellikle tedaviye iyi yanıt vermektedir [31]. Hastalığın tek bir lenf noduna sınırlı olduğu durumlarda, lenf nodu çıkarıldıktan sonra ek bir tedavi gerekip gerekmediği halen tartışmalı bir konudur [31]. NLPHL nadiren fatal seyredebilmektedir.

NLPHL olgularında neoplastik hücrelerin klasik HL'dan farklı immünofenotipik özellikleri bulunmaktadır [31, 33] (Tablo 2). Tipik olarak NLPHL'nın nodülleri, CD20 ve CD79a ile boyanma gösteren L&H hücrelerine ek olarak çok sayıda küçük poliklonal B lenfositlerden oluşmaktadır.

Tablo 2. NLPHL ve klasik HL ve olgularının immünofenotipik zellikleri

	NLPHL	Klasik HL
CD3	-	+
TCR	+	+
CD4	+	+
CD8	-	-
CD15	-	+
CD30	-	+
CD57	+	-
CD26	-	-
CD28	+	+
CTLA-4	+	+
CD40-L	-	+
CD69	+	+
CD45RA	-	-
CD45RO	+	+

TCR:T hücre reseptörü, CTLA: Kutanöz T lenfosit antijen

L&H hücreleri CD45 ve B lenfosit belirleyicileri olan CD20, PAX-5, CD45RA ve CD79a için pozitif boyanma özelliği gösterebilmektedir. CD30 ve CD15 ise sıklıkla negatiftir. T hücre belirleyicileri olan CD3 ve CD45RO, NLPHL olgularında her zaman negatiftir. Genellikle *Bcl-6* pozitif iken, *Bcl-2* negatif olarak saptanabilir.

2.3.2.Klasik HL Olgularının Genel Özellikleri

Klasik HL, tüm HL olgularının %95'ini oluşturmaktadır. Tipik olarak *bimodal* yaş dağılım eğrisi göstermektedir. İlk tepe eğrisi 10-35 yaş arasında, ikinci tepe eğrisi ise genellikle yaşamın son dönemlerinde izlenmektedir [30]. Klinik, morfolojik, fenotipik ve genotipik özellikleri ile NLPHL'dan farklılık göstermektedir. Klasik HL olgularının yaklaşık % 98'i germinal merkez veya post germinal merkezde yer alan periferel Bhücrelerinden köken almaktadır. % 2 olguda ise neoplastik hücrelerin T lenfositlerden köken aldığı düşünülmektedir [34, 35] .

Tablo 3. L&H ve klasik HL hücrelerinin morfolojik, immünojenotipik ve genetik özellikleri

	Popcorn hücreleri	Hodgkin hücreleri
Nukleus	Çok loblu	Tek veya çift loblu
Nukleolus	Küçük-orta	Büyük
Klasik RS görünümü	Nadir	Sık
CD20	>%95	%24
CD45	>%95	%7
CD30	<%5	%89
CD15	>%5	%87
Epitelyal membran antijeni	%25-50	%5
EBV-LMP	<%1	%40-50
In situ hibridizasyon	Monotipik	
İmmünglobulin gen re-aranjmanı	Klonal	Klonal
V-bölge mutasyonu	+	+

Klasik HL olgularında lenf nodunun boyutu 2 ile 5 cm arasında değişmektedir. MCHL ve LFHL olgularında lenf nodları genellikle mobil olma eğilimindedir. Bu olgularda lenf nodlarının komşu dokulara yapışık olması söz konusu değildir. NSHL'da ise lenf nodu komşu dokulara yapışık olabilir ve tutulmuş lenf nodu genellikle daha sert olma eğilimindedir. Histopatolojik olarak tanı, Hodgkin hücreleri, yani RS veya onun varyantlarının izlenmesi ile konur. Günümüzde HL tanısı, histopatolojik inceleme sonuçlarına ek olarak immünohistokimyasal çalışma sonuçlarının da değerlendirilmesini

gerektirmektedir. Klasik HL olguları tedavi edilmediği takdirde %90 olguda 2 ila 3 yıl içerisinde fatal seyredebilmektedir. Günümüz tedavi yöntemleri ile klasik tip HL olgularının %80'inden fazlasında kür sağlamak mümkündür. RS hücreleri çok sayıda antijen içermektedir. Bu antijenler CD30, CD15, CD70, TARC, IRF4 (MUM1) gibi bu antijenler genellikle normal T veya B hücrelerinde eksprese edilmeyen antijenlerdir. RS hücrelerinin immünofenotipik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. RS hücreleri tarafından eksprese edilen CD30 molekülü, klasik HL olgularının yaklaşık %89'unda görülebilmektedir. Ancak immün boyama yoğunluğu olgudan olguya ve hatta olgunun kendi içinde farklılık gösterebilmektedir. RS hücreleri için bir diğer belirleyici CD15'tir ve klasik HL olgularında yaklaşık %80 oranda gözlenebilmektedir [36]. CD15, karakteristik olmasına rağmen spesifik bir belirleyici değildir. RS hücreleri, CD45 ve epitelyal membran antijeni (EMA) ekspresyonu göstermemektedir. CD20 pozitifliği, özellikle EBV negatif olan klasik HL olgularının %30-40'ında bulunmaktadır. Bu olgularda CD79a pozitifliği daha düşük sıklıkta izlenmektedir [37, 38]. NLPHL olgularının aksine klasik HL olgularında *Bcl-6* ekspresyonu görülebilmektedir. İlave olarak klasik HL olguları genellikle PAX5 ve MUM1 ile pozitif; BOB1 ve Oct2 ile negatif boyanma özelliği göstermektedir. Ki-67 ve diğer proliferasyonla ilişkili belirleyiciler RS hücrelerinde gözlenebilmektedir.

Fenotipik bulguların prognostik önemi olabilir. CD15 negatif HL olgularında relaps insidansının yüksek, sağkalım oranının ise düşük olması bunun en güzel örneğidir. CD15 negatifliği bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Benzer sonuçlar CD20 pozitif olgular için de elde edilmiştir.

Tablo 4.RS hücrelerinin immünofenotipik özellikleri

RS hücrelerinin immünofenotipik özellikleri				
	CD15	CD30	CD45	CD20
Klasik HL	% 87	% 89	% 7	% 24
NLPHL	% 37	% 38	% 65	% 92
B hücreli lenfoma	% 4	% 18	% 97	% 94
T hücreli lenfoma	% 21	% 42	% 89	% 0

2.3.3.Klasik tip HL Histolojik Alt Tipler.

Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma (NSHL)

NSHL, İtalya ve ABD’de klasik HL’ların en sık görülen alt grubudur ve tüm HL olgularının %75-80’ini oluşturmaktadır [39]. NSHL, nodüler bir patern, kollagen band ve laküner hücreler ile karakterizedir. Bir veya daha fazla sklerotik band varlığı tanımlayıcıdır. Bandlar matür, lamine ve aselüler kollagenlerden oluşmaktadır. LZHL alt tip folliküler varyantı ile sıklıkla karıştırılabilir. Laküner hücreler NSHL için oldukça karakteristiktir. Bu histolojik grupta yer alan hastalarda atipik lenfositik ve histiyositik hücreler izlenebilmektedir. Bu hücreler CD20 ile pozitif boyanma özelliği göstermektedir. Klasik HL olgularında gözlenen CD15 veya CD30 pozitifliği, daha az sıklıkta gözlenmektedir.

Miks Selüler Hodgkin Lenfoma (MCHL)

MCHL; LPHL ve LFHL arasında ‘*intermediate grade*’ olarak adlandırılmaktadır. MCHL, tüm HL olgularının yaklaşık %30’unu oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50’lere varmaktadır. Bu olgularda lenf nodu kapsülü normal kalınlıkta ve genellikle intakttır. Nadiren nekroz görülebilir. Hodgkin hücreleri genelde heterojen bir yapıdadır.

Lenf nodu yapısında küçük lenfositler, nötrofil, eozinofil, epiteloid ve non-epiteloid histiyositler, plazma hücreleri ve fibroblastlar görülebilmektedir.

Lenfositten Fakir Hodkin Lenfoma (LFHL)

LFHL histolojik alt tipi nadir olarak görülmektedir. Tüm HL olgularının %1'ini oluşturmaktadır. Hastalığın klinik seyri ve prognozu genellikle kötüdür. Olguların yarısı ileri evrede tanı almaktadır. Tanı anında "B" semptomu görülme sıklığı ve kemik iliği tutulumu oldukça yüksek oranda izlenmektedir [40]. LFHL, fibrotik ve retiküler/sarkomatöz olarak iki farklı alt tipe değerlendirilebilir. NSHL'nın aksine LFHL olgularında ince fibröz bantlar izlenmemektedir. Lenf nodunda gözlenen fibrozis hücre nodülleri etrafında değil, daha çok tek bir hücrenin etrafında yer almaktadır.

Lenfositten Fakir Hodkin Lenfoma (LZHL)

LZHL nodüler ve diffüz olmak üzere iki farklı alt tip olarak tanımlanmıştır. Morfolojik olarak LZHL, nodüler bir zeminde gelişmektedir. LFHL'nın aksine bazı lenfomatöz hücreler klasik RS hücrelerinin sitomorfolojik özelliklerine benzemektedir. Nodüler yapılar sıklıkla küçük germinal merkezler içermektedir. Bazen fokal sklerozis alanları görülebilir. Fenotipik analizde ise neoplastik hücreler CD30 ve CD15 eksprese etmektedirler. CD20 ve CD79a pozitifliği sırasıyla olguların %33 ve %9'unda görülmektedir. Genellikle tanı anında hastalar 50 yaş üzerinde, evre I-II hastalık ve diyafram altı lokalizasyonda olma eğilimindedirler. *Bulky* hastalık, "B" semptomu varlığı ve mediastinal veya ektranodal tutulum varlığı, diğer histolojik tiplere oranla daha nadirdir. Diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında LZHL agresif bir hastalık olmamasına rağmen, geç relaps olma olasılığı daha yüksektir.

2.3.4. Ekstranodal Hastalık

HL'da ekstranodal tutulum son derece nadirdir. Ekstranodal tutulum varlığı sıklıkla HIV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu olgularda kemik iliğindeki fibrotik dokularda Hodgkin hücreleri izlenebilmektedir. Kemik iliği tutulumu olmadığı durumlarda eozinofillerde, myeloid seride veya plazma hücrelerinde artış görülebilmektedir.

Splenik tutulum, periarterioller lenfoid alanlarda ve marjinal B hücrelerinin yer aldığı alanlarda başlama eğilimindedir [41]. Splenik tutulum olmaksızın karaciğer tutulumu, HIV enfeksiyonu dışında oldukça nadirdir [42]. İlk olarak portal alan etkilenmektedir. İleri evrelerde *gros* nodüller görünüm izlenebilir. Ayırıcı tanıda immünohistokimyasal değerlendirme önem taşımaktadır.

Timus, HL'nın primer tutulum alanlarından biridir ve mediastinal HL olgularında timik tutulum önemli bir yer tutmaktadır. Timik tutulum sıklıkla kistik bir oluşumla karakterizedir ve tedavi sonrası rezidüel fibrotik bir doku kalma olasılığı oldukça yüksektir.

HL olgularında primer akciğer tutulumu nadiren görülebilmektedir [43]. Gastrointestinal sistem ve tonsiller doku hem primer, hem de ikincil tutulum yeri olarak nadiren rapor edilmiştir [44, 45]. Primer cilt tutulumunun, immünohistokimyasal metotlarla diğer lenfoma tutulumlarından ayırt edilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, santral sinir sistemi dahil birçok organda HL tutulumu görülebilmesine karşın, NHL olguları ile karşılaştırıldığında bu durum çok daha nadirdir.

2.3.5. Kazanılmış İmmünyetmezlik Sendromu ve HL

HIV pozitif bireylerde HL –özellikle LFHL ve MCHL alt tipleri- gelişimi normal popülasyona oranla daha yüksektir [46]. Tanı anında hastalık, sıklıkla subdiyafragmatik yayılım ve ekstranodal tutulum ile karakterizedir. HIV pozitif

HL olgularında mediastinal kitle varlığı HIV negatif hastalara oranla daha az sıklıkta izlenmektedir. HIV pozitif olgularda karaciğer ve kemik iliği tutulumu izlenebilir. Cilt ve mediastinal tutulum olmaksızın akciğer tutulumu HIV pozitif olgularda görülebilmektedir. Klinik seyir ve prognoz, HIV pozitif hastalarda HIV negatif hastalara oranla daha kötüdür. HIV pozitif HL olgularında CD20 ve *Bcl-6/syn-1* sıklıkla pozitiftir. Gözlemler HIV pozitif HL olgularında lenfoma gelişiminde EBV'nin aktif bir rolü olduğunu düşündürmektedir [47].

2.4.TANI

2.4.1.Semptom ve Bulgular

HL'nin tipik olarak tek bir lenf nodundan köken aldığı ve komşu lenf nodlarına doğru yayıldığı düşünülmektedir. Bu durum özellikle klasik HL'lı genç hastalar için tipiktir. HL olgularının %80-90'ında doktora ilk başvuru nedeni lenfadenopatidir ve en sık gözlenen lenfadenopati yerleşim yeri servikal ve supraklaviküler bölgelerdir. Tutulmuş lenf nodlarının en belirgin özellikleri, ağrısız ve hassas olmayan büyümüş lenf nodları olmasıdır.

Sistemik semptom olarak ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı görülebilir. Ateş, çamaşır değiştirecek özellikte gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10'unu aşan kilo kaybı "B" semptomları olarak tanımlanmaktadır. "B" semptomları HL olgularının yaklaşık %25-30'unda görülmektedir. "B" semptomu varlığı aynı zamanda kötü bir prognostik faktör olarak bilinmektedir. Interleukin-2 (IL-2), IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-13, fibroblast büyüme faktörü, *transforming growth factor*, *tumor necrosis factor-α* gibi bazı sitokinlerin HL'li hastalarda görülen sistemik semptomlara neden oldukları düşünülmektedir.

Mediastinal hastalık NSHL olgularında sık rastlanan bir bulgudur. Bu hastalarda tanı anındaki başvuru semptomları sıklıkla solunum sıkıntısı ve öksürük yakınmalarıdır. Hemoptizi nadiren izlenebilmektedir. Plevral veya perikardiyal effüzyonla birliktelik, mediastinal tutulum ile kendini belli eden HL olgularında izlenebilmektedir. Diafram altı tutulum daha az sıklıkta

izlenmektedir. Karaciğer tutulumu genellikle MCHL veya LFHL alt tipinde görülür. Bu olgular hepatosplenomegali ve organomegaliye ikincil semptomlardan ziyade, sıklıkla sistemik semptomlarla doktora başvurmaktadırlar.

HL olgularında bildirilmekle birlikte nörolojik paraneoplastik sendromlar oldukça nadirdir. Semptomatik hiperkalsemi kemik tutulumu veya vitamin D metabolizması ile ilişkilidir. İktiyozis, ürtiker, eritema multiforme, eritema nodozum gibi cilt bulguları hastalığa eşlik edebilir.

2.4.2.Tanısal İşlemler

Tanısal işlemler öncelikle hikâye, tam bir sistemik fizik muayene ile birlikte serum elektrolitleri, laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal inceleme, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ve diğer radyolojik incelemeleri içermektedir (Tablo 5). Radyolojik incelemeye postero-anterior ve lateral akciğer grafisi ile başlanmalıdır. Evrelendirme ve hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla boyun, toraks, üst ve alt abdomen kontrastlı tomografileri yapılmalıdır. Batın incelemesinde abdominal ultrasonografi de yararlı olabilir. Galyum 67 sintigrafisi HL hastalarında evrelendirme ve tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Özellikle tedavi sonrası yapılan bilgisayarlı tomografide (BT) rezidüel kitle izlenmesine rağmen galyum sintigrafisinde tutulum olmaması, rezidüel dokunun fibrozis olduğunu düşündürmektedir. Ancak küçük çaplı lenf nodlarının belirlenmesinde sintigrafik görüntülemenin yararı sınırlıdır. Daha sonra da bahsedileceği üzere, son yıllarda “pozitron emisyon tomografisi”nin (PET) yaygın olarak kullanıma girmesi, galyum sintigrafisinin kullanımını büyük ölçüde azaltmıştır.

Karaciğer ve dalak tutulumu şüphesi olan olgularda batın, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile değerlendirilebilir. MRG ayrıca

spinal kord basısı, kemik ve/veya kemik iliği tutulumunu belirlemede çok daha duyarlı bir tetkiktir. Ancak evrelendirme amacıyla kullanımı sınırlıdır. Kemik iliği tutulumunun belirlenmesi amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Lenfanjiografi invaziv bir test olup günümüzde popülaritesini yitirmiştir. Yakın geçmişe kadar tanı anında evrelendirme amacıyla laparotomi ve splenektomi yapılması sık başvurulmuş bir yöntem olmasına rağmen, genel sağkalım üzerine etkisi olmaması nedeniyle günümüzde artık terk edilmiştir.

Metabolik olarak aktif dokular tarafından 2-fluoro-2-deoksi-D-glukoz alınımına dayanarak yapılan FDG-PET, son yıllarda HL evrelendirmesinde sık olarak kullanılan non-invaziv bir testtir. Başlangıç evrelendirme tetkikleri içinde en duyarlı olan tetkik olarak bilinmektedir.

Tablo 5: Önerilen başlangıç tanısal işlemler

Başlangıç Tanısal İşlemler	
Cotswolds sınıflaması için zorunlu	Histoloji ve immünotip belirlenmesi Özgeçmiş ve aile öyküsü, fizik muayene Tam kan sayımı ve serum biyokimyası(ESH, LDH, ALP, albumin, karaciğer fonksiyon testleri),viral seroloji,Toraks,abdomen ve pelvis BT Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
Hastalığı değerlendirmek için	PET veya Galyum sintigrafisi Beta-2 mikroglobulin,IL-6,IL,10
Araştırma amaçlı non-invaziv	MRG(kemik/kemik iliği)
Toksisite amaçlı	Kalp: EKG, veya ekokardiyogram Pulmoner: Akciğer fonksiyon testleri Tiroid ve gonadal fonksiyonlar: FSH,LH,TSH
<i>ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; LDH, laktat dehidrogenaz; BT, bilgisayarlı tomografi; PET, pozitron emisyon tomografisi; EKG, elektrokardiyogram; FSH, follikül stimüle edici hormon; LH, luteinize edici hormon; TSH, tiroid stimüle edici hormon.</i>	

Özellikle ektranodal hastalığın belirlenmesinde faydalıdır. HL olgularının yaklaşık %25'inde hastalık evresinin değişmesine neden olabilir[48]. PET'in doğruluk değeri galyum sintigrafisine göre daha yüksekti

PET'in doğruluk değeri galyum sintigrafisine göre daha yüksektir. Günümüzde PET; tedavi öncesi evrelendirme, tedavi sonrası yanıt değerlendirme ve özellikle rezidüel hastalığın değerlendirilmesi konusunda çok yararlı bilgiler vermesi nedeniyle daha sık kullanılmaya başlanmıştır. PET ve BT'nin HL olguları için özgüllüğü %100 olmasına rağmen, duyarlılık sırasıyla %88 ve %74 olarak bulunmuştur [49]. Bir diğer çalışmada ise PET'in duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %93 ve %88 olarak bulunmuştur [50]. Tedaviye yanıtın erken dönemde PET ile saptanması, uzun süreli remisyon ve hastaliksız sağkalımın en önemli göstergesidir

Aynı şekilde tedavi sonrası BT ile izlenen rezidüel hastalığın değerlendirilmesinde, PET ile tutulumun olmaması fibrotik rezidüel doku ile iyileşmenin gerçekleştiğinin en güzel kanıtıdır ve bu sayede gereksiz olarak ek doz veya farklı bir rejim ile tedavinin önüne geçilmesi mümkündür. İzlem ve relapsın belirlenmesinde de PET son derece kullanışlı bir tetkiktir. Özellikle kemoterapi ve radyoterapiye bağlı fibrozis ve diğer sekellerin hastalıktan ayrımını yapmak için son derece yararlıdır. PET'in başlangıç evrelendirmesinde, tedavi ara değerlendirmelerinde ve sonrasında prognozu belirlemede galyum sintigrafisine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak, evrelendirme için BT'den daha fazla yarar sağlamasına rağmen, henüz standart evrelendirme prosedürleri arasında yerini alamamıştır.

2.4.3.Lenf Nodu Biyopsisi

Tanı ve histolojik alt grubun tayininin doğru bir şekilde yapılabilmesi için doku tanısı mutlaka gereklidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile lenf nodu yapısının değerlendirilmesi oldukça güçtür. Ayrıca, ince iğne aspirasyon biyopsisi tanı için gerekli olan RS hücrelerinin tanınmasına çoğu kez olanak sağlamamaktadır. Bu nedenle tanı ve histolojik alt tip tayini için eksizyonel

lenf nodu biyopsisi mutlaka gerekmektedir. Eksizyonel biyopsi sayesinde lenf nodunun yapısı tam olarak karakterize edilebilir ve RS hücreleri daha kolay tanınabilir. HL tanısında histolojik alt tipin belirlenmesi ve diğer hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılabilmesi için en önemli işlemlerden biri taze doku örneğinde immünohistokimyasal çalışma yapılmasıdır.

2.4.4. İmmünohistokimyasal Çalışma

HL olgularında tanı ve histolojik alt tipin belirlenmesi için lenf nodu biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal inceleme yapılması gerekmektedir. CD45, HL tanısı için en önemli belirleyicilerden biridir. CD45, eritroid hücreler ve megakaryositler dışında hemen hemen tüm hematolenfoid hücreleri gösterebilen molekül ailesine karşı oluşturulmuş bir grup antikorunu değerlendirir. Bu nedenle "*leukocyte common antigen*" (LCA) olarak adlandırılır. LCA genelde negatif bir belirleyici olmakla birlikte olguların %7'sinde pozitif bulunabilir. Bu durumda anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi bazı NHL olguları ile karıştırılabilir.

CD30, Ki-1 antijenini tanıyan bir yüzey molekülüdür. RS hücreleri ve varyantlarının CD30 ile boyanması tüm klasik HL olgularında görülmektedir. HL olguları genellikle CD30 ile kuvvetli boyanma paterni göstermektedir. Bu boyanma paterni membranöz ve/veya paranükleer boyanma şeklinde olabilir. Sitoplazmik boyanma nadir olarak izlenmektedir. CD30, aynı zamanda anaplastik büyük hücreli lenfomalarda ve kutanöz lenfoproliferatif hastalıklarda bulunabilir.

CD15 antikorları matür nötrofilerde, bazı makrofajlarda ve bazı T hücre alt gruplarında pozitif olarak bulunabilmektedir. Klasik HL olgularının %87'sinde CD15 pozitifliği saptanmıştır [51, 52]. CD15 boyanma paterni, CD30 boyanma paternine benzerdir. CD15 negatif olan HL olguları sıklıkla ileri yaş, erkek ve ileri evrede tanı almaktadır. NSHL olguları ile karşılaştırıldığında MCHL olgularında daha yüksek oranda CD15 negatifliği gözlenmektedir [51]. CD30 (+), CD20 (-) ve CD15 (-) olguların sağkalım oranları CD30 (+), CD20 (-) ve CD15 (+) olgularla karşılaştırıldığında daha

düşük olduğu görülmektedir. Çok değişkenli analizde HL olgularında CD15 negatifliğinin bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur [51].

CD20, bir B lenfosit hücre yüzey molekülüdür. Lenfoblastik lösemi ve plazma hücre neoplazmları dışında B hücreli neoplazmların çoğunda pozitif olarak izlenmektedir. CD20 pozitifliği, HL olgularında da yaygın olarak rapor edilmiştir [51, 53]. HL olgularında CD20 sıklıkla heterojen ve zayıf boyanma özelliği göstermektedir.

CD79a, immünglobulin ile ilgili bir moleküldür ve CD20'ye benzer olarak HL olgularında eksprese edilebilir. CD3, CD45RO ve CD43 T hücre belirleyicileri olup, bu belirleyicilerin pozitifliği HL olgularında nadir olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak; HL tanısı için immünohistokimyasal belirleyiciler olarak CD45RO, CD30, CD15, CD20 ve CD3'ten oluşan belirleyici panelinin kullanılması gerektiği tavsiye edilmektedir.

2.5. EVRELENDİRME

Geçmiş yıllarda HL evrelendirmesi amacıyla kullanılan cerrahi yöntemler günümüzde artık bazı özel durumlar dışında kullanılmamaktadır. Yukarıda bahsedilen BT, MRG, galyum sintigrafisi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, ultrasonografi ve PET hastalığın evresinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan yaklaşımlardır. Halen kullanılmakta olan Ann Arbor evrelendirme sistemi, yaklaşık 30 yıl kadar önce radyoterapi ile tedavi edilebilir hastaları tanımlamak için geliştirilmiştir. Zamanla bu evrelendirme sistemi, tek başına radyoterapi verilmesi düşünülmeyen hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu evrelendirme sistemi 1989 yılında değiştirilerek Cotswolds modifikasyonu olarak adlandırılmaya başlanmıştır (Tablo 6) [54]. Bu yeni evrelendirme sisteminde *bulky* hastalığın önemi dikkate alınmıştır. Aynı zamanda bu evrelendirme sisteminde laparotomi ve splenektomi, evrelendirme prosedürleri arasından çıkarılmıştır.

Tablo 6. Ann Arbor evrelendirmesi Cotswolds modifikasyonu

Evre	Tanım
I	Tek lenf nodu bölgesi (I),veya lenfoid yapı (dalak, timus, Waldeyer halkası),veya tek Ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu (IE).
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesi(II),veya tek komşu veya tek komşu ekstralenfatik organ veya bölgenin bölgesel lenf nodları ile birlikte (ve/veya diyaframın aynı tarafında başka lenf nodu bölgeleri) tutulumu (IIE).
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu (III),ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu (IIIE) birlikte olabilir. Splenik tutulum varsa (IIIS),ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu ile birlikte ise (IIIS+E)
III1	Tutulunun dalak, karaciğer hilusu veya çölyak lenf nodlarında sınırlı kalması.
III2	Paraaortik,iliak,mezenterik lenf nodları tutulumu.
IV	Bir veya daha fazla ekstralenfatik bölgenin dissemine (multifokal) tutulumu ve/veya komşu lenf nodu tutulumu veya bölgesel olmayan uzak lenf nodu tutulumu ile birlikte izole ekstralenfatik organ tutulumu.
<p>A: Sistemik semptom yok B: "B semptomu"; Son altı ayda açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybı, açıklanamayan 38°C üzerinde ateş, gece terlemesi E: Tek bir ekstralenfatik (ekstranodal) alan tutulumu. X: Bulky hastalık (T5-6 düzeyinde mediasteninin >1/3'ünden daha geniş veya ≥10 cm çapta kitle varlığı) S: Dalak tutulumu.</p>	

2.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tanı anında hastalığın nasıl bir klinik seyir göstereceğini tahmin edebilen ve verilecek tedavi şemasının belirlenmesine yardımcı olan bazı prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu prognostik faktörler, tümöre bağlı (patoloji, anatomik yayılım, tümör biyolojisi) ve hastaya bağlı (yaş, cinsiyet, performans durumu, komorbid hastalıklar, immünite, sosyoekonomik durum gibi) olmak üzere farklı kategorilerde incelenebilir. Günümüzde HL hastalarına verilecek tedavi şeması prognostik faktörler dikkate alınarak seçilmektedir.

Genel bir değerlendirme yapılacak olursa, tanı anındaki hastalık evresi ve “B” semptomu varlığı en önemli prognostik faktörler olarak görülmektedir. Bulky hastalık (>10 cm) son zamanlarda üçüncü bir prognostik faktör olarak kabul görmüştür. Yıllar içinde dünya genelinde bulky hastalık tanımı açısından büyüklük sınırı, ilk önce 7 cm, daha sonra 5 cm'ye kadar indirilmiştir. ABD'de birçok merkez, hastaları erken evre (I-IIA veya B) ve ileri evre (III-IVA veya B; I-IIB bulky hastalık ile birlikte) olarak 2 kategoriye ayırarak verilecek tedaviyi belirleme eğilimindedir. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ve *German Hodgkin's Lymphoma Study Group* (GHSG) hastalık evresi (erken evre veya ileri evre) ve prognostik faktörlere (olumlu veya olumsuz prognostik faktörler) göre HL olgularını tedavi etmektedirler. Erken evre olgularda, kötü prognostik olarak belirlenen faktörlerden sadece birinin varlığı dahi, olgunun olumsuz prognostik faktörlü kategorisine aktarılması için yeterli olarak kabul edilmektedir. İleri evre (evre III veya IV) olgularda ise prognozu belirlemek için *International Prognostic Score* (IPS) kriterleri kullanılmaktadır [55].

2.6.1. Erken Evre HL'da Prognostik Faktörler

Tutulan lenf nodu bölgesi sayısı anatomik yaygınlığın önemli ölçütlerinden biridir ve prognostik önemi vardır [56-58]. Büyük mediastinal ve mediasten dışı kitlelerin varlığı tümör yükünün büyüklüğü konusunda fikir verebilir. Artmış hastalık yüküne paralel olarak hastalığın prognozu daha kötü seyretmeye başlar [57, 59, 60]. Erken evre hastalıkta tümörün primer lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisi kanıtlanmamıştır [61]. Lokalize ekstralenfatik tutulum bazı çalışmalarda kötü prognostik olarak belirlenmesine rağmen, aksini savunan çalışmalar da mevcuttur [62, 63]. Erken evre HL olguları için EORTC ve GHSG tarafından kullanılması önerilen prognostik faktörler Tablo 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Erken evre (evre I-II) HL olumlu prognostik faktörler.

EORTC	GHSB
Bulky mediastinal hastalık yok	Bulky mediastinal adenopati yok
ESH<50 ("B" semptomu yok)	ESH<50 ("B" semptomu yok)
ESH<30 ("B" semptomu varlığında)	ESH<30 ("B" semptomu varlığında)
Yaş<50	Ekstranodal hastalık yok
1-3 lenf nodu bölgesi tutulumu	1-2 lenf nodu bölgesi tutulumu
<i>EORTC; European Organization for the Research and Treatment of Cancer; GHSB; German Hodgkin's Study Group.</i>	

Tablo 8: Erken evre (evre I-II) HL olumsuz prognostik faktörler.

EORTC	GHSB
Bulky mediastinal adenopati	Bulky mediastinal adenopati
ESH>50 ("B" semptomu yok)	ESH>50 ("B" semptomu yok)
ESH>30 ("B" semptomu varlığında)	ESH>30 ("B" semptomu varlığında)
Yaş>50	Ekstranodal hastalık var
≥4 lenf nodu bölgesi tutulumu	≥3 lenf nodu bölgesi tutulumu
<i>EORTC; European Organization for the Research and Treatment of Cancer; GHSB; German Hodgkin's Study Group.</i>	

2.6.2. İleri Evre Hodgkin Lenfomada Prognostik Faktörler

İleri evre hastalığın sınırı tam olarak belirlenmemiştir. Pragmatik olarak ileri evre hastalık, sıklıkla sistemik bir tedavi gerektirir. Evre IIIB ve evre IV hastalar, ileri evre hastalığı oluşturmaktadır. Ancak bazı çalışma grupları evre IIB ve çok sayıda kötü prognostik faktöre sahip evre I ve II hastalığı da ileri evre olarak değerlendirmektedir. İleri evre hastalıkta sistemik kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulamasının tedavideki rolü sınırlıdır.

Yaş, bu grup hastalarda en önemli prognostik faktördür [64, 65]. Yaşlı olguları komorbid hastalıklar ve tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle ayrı bir hasta grubu olarak değerlendirmek gerekir. İleri yaştaki hastaların da dahil edildiği çalışmalarda ≥45 yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Yaş, ileri evre HL olgularında komorbid hastalıklardan etkilenmeksizin bağımsız bir prognostik faktördür. Erkek cinsiyetin de ileri evre HL olguları için bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [66, 67]

Tümör yükü fazla olan hastaların kötü prognoza sahip olacakları açıktır [68]. İnguinal lenf nodu tutulumu bağımsız prognostik bir faktör olarak tanımlanmıştır ve maksimal nodal yayılımın bir göstergesi olarak kullanılabilir. Çok büyük mediastinal bulky hastalık (torasik çapın >0.45'i), nadir olmakla birlikte tek başına kötü prognostik bir faktördür [69]. Evre IV ve yaygın ektranodal yayılım gösteren HL olguları da ileri evre hastalık için kötü prognoza sahiptirler [70, 71]. Ancak spesifik bir organ tutulumunun evre IV hastalıkta kötü prognoz ile ilişkili olup olmadığı halen tartışmalıdır. Kemik iliği tutulumu ise HL olgularında başlı başına kötü bir prognostik faktör olarak bilinmektedir[72]. Plevra, akciğer ve karaciğer tutulumunun kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar [73] olduğu gibi, tam aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır[68, 69].

23 farklı merkezden 5141 ileri evre HL olgularını inceleyerek, birinci basamak sonuçlarını ve bu hastalarda prognostik faktörleri değerlendirmiştir [55]. Bu çalışma sonucunda bu hasta grubunda 7 parametrenin prognostik anlamı olduğu gösterilmiştir. Bunlar yaş, cinsiyet, evre IV, düşük albümin seviyesi (>4,0 g/dl), anemi (<10,5 g/dl), lökositoz (>15000/mm³) ve lenfopeni (<600/mm³) olarak belirlenmiştir. Tablo 9'da ileri evre HL olgularında olumsuz IPS prognostik faktörleri gösterilmektedir.

Tablo 9: İleri evre HL olgularında olumsuz prognostik faktörler (IPS)

IPS: International Prognostic Score
Yaş≥45
Erkek cinsiyet
Evre IV hastalık
Hemoglobin<10,5 g/dl
Serum albümin düzeyi<4,0 g/dl
Lökosit sayısı≥15000 /mm ³
Lenfosit sayısı<600 /mm ³

Tablo10: IPS Sisteminde Faktör Sayısına Göre Sağkalım Oranları.

Faktör Sayısı	5 Yıllık PFS(%)	5 Yıllık OS (%)
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
>5	42	56

*PFS, progression- free survival: Progresyonsuz sağkalım, OS: Genel sağkalım. * [55]*

Tedavi sonrasında HL olgularında rezidüel kitle izlenebilir ve bu durum hastalarda tam yanıt elde edilip edilmediği konusunda şüphelere neden olabilir. Rezidüel hastalığın değerlendirilmesi amacıyla BT görüntülemeleri kullanılmaktadır.

Ancak BT ile fibrozis ve rezidüel hastalığı ayırt etmek mümkün değildir. Galyum sintigrafisi ile ilgili başlıca sorun, galyumun büyük oranda gastrointestinal sistem yoluyla atılması nedeniyle diyafram altı hastalığın değerlendirilmesi konusunda yaşanmaktadır. Galyum sintigrafisi ve PET kullanımının rezidüel hastalığı değerlendirmede getirdiği faydalar devam eden çalışmalarda karşılaştırılmaktadır. Tedavi sonrası gelişmesi olası fibrotik dokunun aksine, rezidüel hastalığın metabolik olarak aktif olması nedeniyle FDG-PET yararlı olmaktadır [74]. BT ile karşılaştırıldığında FDG-PET'in hastalısız sağkalımın değerlendirilmesindeki duyarlılığı, özgüllüğü, negatif ve pozitif prediktif değeri daha yüksektir [70, 74]. Bu nedenle, bazı merkezler tedavi sonrası elde edilen BT görüntülerinde rezidüel kitlesi veya hastalık yönünden şüpheli semptomları olan olgular için, tedavi tamamlandıktan en erken 3 hafta sonra PET ile değerlendirme yapılmasını önermektedirler. Ancak PET görüntüleme inflamatuvar hastalık veya ektranodal hastalık varlığında sağlıklı sonuçlar verememektedir. Dolayısı ile bazı olgularda kesin tanı için rezidüel lezyonlardan biyopsi yapılması gerekebilmektedir.

2.7. HASTA İZLEMİ

2.7.1. Tedavi Süresince Klinik Değerlendirme ve İzlem

Tedaviye yanıtın takibi için tedavi süresince yanıt değerlendirmesi önemlidir. Her kemoterapi siklusu öncesinde iyi bir tıbbi anamnez ve tam bir fizik muayene ile hasta klinik olarak değerlendirilmeli, lenf nodu durumu ve tedavi yan etkileri sorgulanmalıdır. Ayrıca her 2-3 kürde bir olmak üzere görüntüleme metotları ile tedaviye yanıt değerlendirilmelidir. Bilgisayarlı tomografi incelemesi kemoterapi süresince HL olgularında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Tedaviye yanıtın yetersiz olduğu olgularda tedavi değişikliği düşünülmelidir. Başlangıç tedavisine alınan hızlı yanıt olumlu bir prognostik faktör olarak değerlendirilebilir. Özellikle 2-3 kür tedavi sonrası elde edilen galyum ve PET-BT görüntülemesinde hastalığın rezolüsyonu prognozun iyi olduğuna işaret eder. Özellikle PET-BT görüntülemesi erken tam yanıtın değerlendirilmesinde oldukça ümit vericidir. Evrelendirmede, tedavi süresince ve sonrasında yapılacak kontrollerle ilgili önerilen radyolojik işlemler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tedavi süresince ve sonrasında önerilen görüntüleme yöntemleri.

Tetkik	Evrelendirme	Erken cevap	Tedavi sonu	Rezidüel kitle
BT	Zorunlu	Her 2-3 kürde bir	Zorunlu	3 aylık
PET	Ekstranodal hastalıkta duyarlı	Prognoz belirlemede ümit verici	Prognoz belirlemede ümit verici	İntervaller Aktif hastalığı ekarte etmek için
MRG	Kemik iliğini şüpheli durumlarda değerlendirilmesi için	-	-	-
Galyum Sintigrafi	Tedavi sonrası rezidüel kitle değerlendirmesinde daha sağlıklı	-	-	Önceden pozitif olgularda negatif sonuç fibrozisi yansıtır

BT, bilgisayarlı tomografi; PET, pozitron emisyon tomografi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme.

Hasta, tedavi tamamlandıktan sonraki ilk 2 yıl süresince 3 aylık kontrollerle relaps açısından takip edilmelidir. Üçüncü yılda 4'er, dördüncü ve beşinci yıllarda ise 6 ayda bir takip edilmeli, 5 yıldan sonra ise yıllık kontroller yapılmalıdır. Kontroller sırasında ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, biyokimya, LDH, ESH ve akciğer grafisi her vizitte değerlendirilmelidir. Asemptomatik hastalarda BT ile kontrol yapılması tavsiye edilmemektedir.

Remisyona giren HL olguları, tedavi ile ilişkili geç yan etkiler yönüyle de dikkatlice değerlendirilmelidir. Tedavi sonrası uzun süreli sağkalım ve kür olasılığının yüksek olması nedeniyle, uzun dönemde çok sayıda tedaviye ikincil geç yan etki görülebilmektedir. Bu yan etkilerin önlenmesi, erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi en az HL tedavisi kadar önemlidir.

Tam kan sayımı ve serum biyokimyası gibi rutin incelemelerle birlikte remisyonda izlenen HL'lı hasta takiplerinde tiroid fonksiyon testleri, ekokardiyografi, pulmoner fonksiyon testleri mutlaka değerlendirilmeli; hastalar tedavi öncesinde infertilite konusunda bilgilendirilmeli ve gerekirse sperm veya ovum hücre prezervasyonu sağlanmalıdır. Mediastinal radyoterapi almış kadın hastalarda meme kanseri gelişme olasılığı artmaktadır. Bu nedenle remisyonda izlenen HL olguları için tedaviden 8-10 yıl sonra rutin mamografik tarama yapılması önerilmektedir. Genç hastalarda meme dokusunun yoğun olması nedeniyle şüpheli durumlarda meme MRG'si önerilebilir. Kadın HL olguları için normal bireylerde olduğu gibi yıllık servikal *smear* yapılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca, mediastinal radyoterapi almış, özellikle sigara kullanan erkek hastalarda akciğer kanseri riski artmaktadır.

2.8.TEDAVİ

2.8.1.Erken Evre-İyi Prognostik Tip Hastalık İçin Tedavi Prensipleri:

Her yıl Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaklaşık 20.000 yeni Hodgkin lenfoma tanısı konmaktadır. Bunların da 6000-7000'i (%30) erken evre hastalığıdır. Bu hastaların uygulanan tedaviler ile tamamıyla tekrarlama ve uzun dönemde toksisite ve tedavi komplikasyonu görülme riski en aza indirilebilir [75-77].

20'den fazla randomize çalışma bu tip hastalarda kemoterapinin rolüne işaret etmektedir. Pek çok çalışma bulky hastalıklı hastaları dahil etmektedir, bazıları evreleme için laparotomi yaptırırken bazıları sadece bilgisayarlı tomografi ile yetinmektedir. En yaygın uygulanan, toksisitesi en az ve tedavi etkinliği yüksek olan KT protokolü ABVD'dir.

Tablo 12: HL hastalarında ABVD kemoterapisi.

ABVD: 28 günde bir uygulanır.		
	İlaç dozu ve uygulama yolu	Uygulandığı tedavi günleri
(Adriamycin) Doxorubicin	25 mg/m ² IV	1 ve 15. günler
Bleomisin*	10 ünite/m ² IV	1 ve 15. günler
Vinblastine	6 mg/m ² IV	1 ve 15. günler
Dacarbazine	375 mg/m ² IV	1 ve 15. günler
*1 mg bleomicin = 1 ünite bleomicin		

Diğer kemoterapötik ajanların etkisi ABVD kemoterapisinden daha az olmuştur [78-80]. İnfertilite riski, erken menopoz veya lösemi ve kardiyopulmoner toksisite bu kemoterapi protokolü ile en aza indirgenmiştir. 3 grup (Milan, Vancouver, German Hodgkin's Study Group (GHSG)) Evre IA veya evre IIA non-Bulky erişkin Hodgkin lenfomalı hastalarda ABVD ve Radyoterapinin sonuçlarını bildirmişlerdir (Tablo13).

Tablo 13: Evre IA veya IIA Non-Bulky Erişkin HL Hastalarında ABVD ve Radyoterapinin Sonuçları

	Milan	Vancouver	GHSg
Hasta sayısı	114	170	204
Ortanca Takip süresi	38	42	22
ABVD Kür Sayısı	8	4	4
Radyoterapi Alanı	IF veya EF	IF veya EF	EF
Hastaliksız sağkalım(%)	94	96	96
Genel Sağkalım	100	97	98

Milan grubu 4 kür ABVD kemoterapisi sonrası tutulu alan radyoterapisine karşı geniş alan radyoterapi etkinliğini karşılaştırmaktadır [60-62]. Bu çalışmanın verileri ABVD kemoterapisini takiben uygulanan RT'nin erken evre HL tedavisinde yüksek etkinlik gösterdiğini bildirmiştir.

National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group ve Eastern Cooperative Oncology Group erken evre HL'li uygun prognostik faktörlere (favorable) sahip hastalara tek başına ABVD ve subtotal nodal RT veya erken evre HL'li uygun olmayan prognostik faktörlere (unfavorable) sahip hastalara ise iki kür ABVD ile kombine geniş alan RT tedavisi uygulamışlardır. Bu uygulama neticesinde erken evre HL'li hastaların tedavisinde radyoterapinin elimine edilebileceğine dair gerekli bilgileri vermişlerdir [81]. Progresyonsuz sağkalımda az bir fark mevcut olmasına karşın olaysız sağkalımda veya genel sağkalımda bir fark görülmemiştir. Bu çalışma grubu erken evre HL'li hastalar için 2 kür ABVD sonrası hastaların remisyon açısından tekrar değerlendirilmesini uygun görmüştür. Buna göre komplet remisyon (tam yanıt) girenler tedaviyi 2 kür ile tamamlarken tam yanıt göstermeyen hastaların ise 4 ile 6 kür kemoterapi alması gerektiğini vurgulamışlardır.

PET'in kullanımından bu yana 4 kür ABVD ile kür sağlanan hastaların aslında 2 kür ABVD ile remisyonla girebildikleri görülmüştür. Bu da hastaları uzamış RT veya KT'nin yan etkilerinden uzak tutmaktadır.

NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL); klinikopatolojik özellikleri bakımından klasik HL dan farklı bir gruptur.Klinik seyir,prognoz ve yaşam süresi,diğer HI tiplerinden dahah iyidir.Evre I ve evre II vakalar sadece 30 Gy tutulan alan radyoterapisi ile tedavi edilebilir.Tedavide tutulmuş alan RT veya kısa KT sonrasıbekle gör politikası gibi en az toksik olan rejimler uygulanmaktadır.Evre III ve IV vakalar ise klasik Hdgkin hastalığı alt tipleri gibi tedavi edilir [82].

NLPHL tipinde, neoplastik hücrelerin CD20 ekspresyonu, rituximabın bu grup hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmüştür.Küçük serilerin ön sonuçları %50'yi aşan yanıt oranlarını göstermektedir [83-85].

Erken Evre Hodgkin Lenfoma Tedavisi:

- 1.Tek başına radyoterapi, seçilecek iyi bir yöntem değildir ve tam kabul görmemiştir [86].
- 2.Kombine KT+RT en iyi tedavi seçimidir [87, 88].
 - a) ABVD rejimi, 2-4 siklus, altın standart rejim olarak kabul edilmektedir.
 - b) 30-35 Gy, tutulu alan (IF:involved field) RT, standart tedavi olarak kabul edilmektedir.
- 3.Tek başına KT uygulamaları hala tartışmalıdır [89].

2.8.2.Erken Evre-Kötü Prognostik Tip Hastalık (İntermediate Grup):

Erken Evre Kötü Prognostik Tip Hastalık, GHSG'ya göre ise, evre I-IIA ve sözedilen olumsuz prognostik kriterlerden bir veya daha fazlasına sahip olunması olarak tanımlanır.

Tek başına RT ile tedavi edilen hastalarda nüks daha fazla görülmektedir. İlave olarak RT'nin kalp ve akciğer dokusunda yarattığı toksisiteler de önemlidir. Bu nedenle KT ve RT önerilmektedir [90-92]

Evre I ve evre II hastalıkta (çoğu mediastinal tutulumlu) 4 kür ABVD ve tutulu alan RT uygulamasının etkin olduğu gösterilmiştir [91, 92].

Erken Evre Kötü Prognostik Tip Hastalık, EORTC'ye göre, evre I-II supradiafragmatik tutulum gösteren veya aşağıda sıralı risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olanlar olarak tanımlanır.

Erken Evre Kötü Prognostik Grup İçin

- 1.Kombine kemoterapi + Radyoterapi altın standart tedavidir.
- 2.ABVD rejimi, 4 siklus, altın standart tedavidir.
3. 4 siklus ABVD kemoterapisini takiben tutulu alan RT'si en iyi seçimdir.

2.8.3.İleri Evre Hodgkin Lenfoma Tedavisi:

İleri evre hastalık ile B semptomlarının varlığı, 'Bulky' hastalık (10 cm veya üzeri) veya evre III veya IV hastalar kastedilmektedir [82]. Otuz yıldan bu yana, ileri evre HL çoklu ilaç kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmektedir. İlk yaygın kullanılan kemoterapi protokolü MOPP'tur (Mechlorethamine, Vincristine, Procarbazine ve Prednisone).

Tablo 14:MOPP kemoterapisi

MOPP		
	İlaç dozu ve uygulama yolu	Uygulama günleri
Mechlorethamine	6 mg/m ² IV	1.ve 8 günler
Vincristine *	1,4 mg/m ² IV	1.ve 8 günler
Procarbazine	100 mg/m ² p.o.	1-14
Prednisone	40 mg/m ² p.o	1-14
<i>*maksimum doz 2mg</i>		

Yanıt oranı %80 ve uzun dönem hastalısız sağ kalım oranı %50 civarında bulunmaktadır [93, 94].

ABVD kemoterapi protokolü Milan Grubu tarafından geliştirilmiştir [78, 95].MOPP rejimine yanıtız hastaların %20 sinde ABVD rejimine yanıt alınmaktadır. Hybrid veya alterne MOPP ve ABVD kombinasyonları MOPP'a göre %10-15 daha fazla kür şansı yaratmaktadır [79, 92, 96, 97].

CALGB (Cancer ve Leukemia Group B) tarafından yapılan randomize bir çalışma ABVD ve MOPP/ABVD'nin tek başına MOPP tedavisine göre progresyonsuz sağkalımda daha üstün olduğunu göstermiştir [79].Bu sonuçlar büyük bir grup çalışması ile karşılaştırılmıştır. Adı geçen çalışmada MOPP/ABVD hybrid rejimi ABVD rejimi randomize edilmiş [80]. 856 hastayı kapsayan bu çalışmada tam yanıt, tedavi uygulamasından uzak kalınan süre ve genel sağkalım oranları arasında bir fark bulunamamıştır.

1990'ların sonlarına doğru yapılan klinik çalışmalar ABVD rejiminin en etkili ve en az toksisiteye sahip ileri evre Hodgkin lenfomada kullanılması gereken standart tedavi protokolü olduğunu göstermiştir [79].

ABVD'den daha üstün iki yeni rejim ortaya çıkmıştır. Bunlardan bir tanesi **Stanford V** rejimidir. Bu rejimde ilaçlar 12 hafta boyunca haftalık olarak uygulanmış ve ardından da 36 Gy Bulky tümöre (>5cm) RT verilmiştir [98, 99]. Ortanca takip süresi 6,9 yıl olan bu pilot çalışmanın güncel sonuçlarına göre, 8 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %91 iken genel sağkalım oranı %95 olarak saptanmıştır [99]. Standford V rejimi+RT ile standard ABVD'nin randomize karşılaştırmalı çalışması devam etmektedir.

ABVD'den üstün ikinci rejim **BEACOPP**'tır (Bleomycin Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone ve Procarbazine). GHSG, artırılmış doz (escalated) doz BEACOPP'u test etmiştir [100, 101].

Tablo 15: BEACOPP kemoterapisi

Standard doz BEACOPP		21 günde bir tekrarlanır
Bleomycin	10 units*/m ² IV (8. Gün)	
Etoposide	100 mg/m ² IV (1-3 günler)	
Doxorubicin	25 mg/m ² IV (1.gün)	
Cyclophosphamide	650 mg/m ² IV (1.gün)	
Vincristine	1.4 mg/m ² (maksimum 2 mg) IV (8. Gün)	
Procarbazine	100 mg/m ² oral (1- 7 günler)	
Prednisone	40 mg/m ² oral (1-14 günler arası)	
Arttırılmış doz BEACOPP		21 günde bir tekrarlanır
Bleomycin	10 units*/m ² IV(8. Gün)	
Etoposide	200 mg/m ² IV (1-3 günler)	
Doxorubicin	35 mg/m ² IV (1.gün)	
Cyclophosphamide	1250 mg/m ² IV (1.gün)	
Vincristine	1.4 mg/m ² (maksimum 2 mg) IV (8. gün)	
Procarbazine	100 mg/m ² oral (1- 7 günler)	
Prednisone	40 mg/m ² oral (1-14 günler arası)	
G-CSF	8 günden itibaren	

GHSG-HD9 çalışma grubunun yaptığı çalışmada; COPP/ABVD rejimi, standart doz BEACOPP ve arttırılmış doz BEACOPP tedavileri karşılaştırmıştır. Ortanca takip süresi 111 ay olan çalışmaya 1196 hasta dahil edilmiştir.

Arttırılmış doz BEACOPP ile tedavi edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı “tedavi uygulamasından uzak kalınan süre (FFTF)”(%82) ve genel sağkalım oranları (%86) saptanmış(p:0,01) [71, 102-105].

1. IPS, hala en çok kabul gören risk faktörü skorum sistemidir.
2. MOPP/ABVD ile ABVD rejimleri aynı oranlarda etkilidir. Arttırılmış doz (escalated) BEACOPP ise daha etkili bulunmuştur (özellikle 4 ve daha fazla olumsuz kriteri olan hasta grubunda).
3. İleri evre HL’de KT’den sonra RT ilave etmenin yararı gösterilememiştir [106-108].

Sadece PET pozitif rezidü tümör bölgesine veya bulky kitleye RT uygulaması yararlı olmaktadır.

2.8.4. Primer Refrakter Hastalık

GHSG primer refrakter hastalığı olup 6 ay içerisinde transplant olan veya olmayan hastaları karşılaştırmıştır (6 aydan kısa yaşamış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır). Bu çalışmaya göre otolog kök hücre transplantasyonu bu hastalarda bir avantaj sağlamamıştır [109, 110].

Memorial Sloan Kettering Cancer Center; primer kemoterapi veya kombine tedaviyi tamamlamış olup tekrar nüks eden 75 hastayı uzun süreli sonuçlar açısından izlemiştir[111]. Bütün hastalara standart doz salvage (kurtarma) tedavisini takiben aktif hastalığın olduğu bölgelere involved field radyoterapi verilmiştir. Progresyon göstermeyen hastalara yüksek doz Etoposide, Cyclophosphamide ve Total Lenfoid Radyoterapi (eğer daha önce radyoterapi almamış ise) veya Carmustine (eğer daha önce radyoterapi almış ise) verilmesini takiben kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonu yapılmıştır[111] . 7 hasta transplanttan çıkarılmıştır. Çünkü bu hastalarda standart salvage tedavisi sırasında progresyon gelişmiştir ve bunların ortanca yaşam süresi 4 ay olarak bulunmuştur.

GELA'den Ferme ve arkadaşları, indüksiyon tedavisi başarısız, kısmi cevabı %75'den az olan veya Doxorubicine bazlı kemoterapi ± RT sonrası olan nüks olan 157 hastaya Mitoguazone, İfosfamide, Venorelbine ve Etoposide (MİNE) den oluşan ikincil bir kemoterapi vermişlerdir. Bu hastalara takiben BEAM-otolog kök hücre transplantasyonu yapılmıştır. 5 yıllık genel sağkalım oranı indüksiyon tedavisi başarısız hastalarda %30, kısmi cevabı (>%75) olan hastalarda %72 ve primer tedavi sonrası nüks olan hastalarda %76 olarak bulunmuştur [112]. Transplant olan 101 hastanın 5 yıllık ikincil tedavi uygulamasından uzak kalınan süre yüzdesi MİNE tedavisine cevap veren hastalarda %64 iken MİNE tedavisine cevapsız hastalarda bu oran %25 olarak bulunmuştur. İndüksiyon tedavisi başarısız 64 hastanın 40'ı ikincil veya üçüncül salvage tedavisine cevap vermişlerdir ve bu hastaların 32'si transplant olmuştur. Salvage tedavisine cevap vermeyen 24 hastanın ise 9'u

transplant olmuştur. Bunların içinde de sadece 1 hastada otolog kemik iliği transplantasyonu sonucu tam yanıt görülmüştür.

İkincil salvage tedavisine cevap veren primer refrakter hastaların otolog kemik iliği transplantasyonu ile kaydadeğer sonuçları vardır.

Birincil veya ikincil salvage tedavisine yanıt vermeyen hastalar ise yeni araştırmalara adaydırlar.

2.8.5.Nüks Hodgkin Lenfoma

GHSG'den Josting ve arkadaşları tarafından nüks HL'li hastalar için prognostik bir skor bulunmuştur. Bu skorlama birinci tedaviye cevap vermeyen 471 hasta değerlendirilerek yapılmıştır [109, 113].

Multi varyant analizlerde bağımsız risk faktörleri şu şekildedir:

- 1- Hastalığın 12 aydan önce nüks etmesi,
- 2- Klinik evrenin nüks zamanında evre III veya IV olması,
- 3- Nüks sırasında anemi (erkeklerde <12 gr/l, kadınlarda <10,5 gr/l) varlığıdır.

5 yıllık ikincil tedavi uygulamasından uzak kalınan süre yüzdesi nüks hasta grubu için prognostik skoru 0-1 olanlarda %45, prognostik skoru 2 olanlarda %32 ve prognostik skoru 3 olanlarda %18'dir. Hastaların ancak %8'inde 3 kötü prognostik faktör bulunurken %70'inde IPS skoru 0-1 idi.

Bierman ve arkadaşları, nüks nedeni ile otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmış 370 hastada yeni tanılı ileri evre HL için geliştirilmiş IPS Skorlarını değerlendirmişlerdir [100]. Yaklaşık 10 yıllık olaysız sağkalım oranları IPS skorları 0-1 olanlarda %38, IPS skorları 2-3 olanlarda %23 ve IPS skorları 4 olanlarda %7'dir [114].

2.8.6.TRANSPLANTASYON ÖNCESİ SALVAGE (KURTARMA) REJİMLERİ

Literatürde transplantasyon öncesi hazırlık rejimlerini karşılaştıran çok sayıda randomize çalışma yoktur. Varolan tek çalışma retrospektiftir ve Fred Hutchison Cancer Research Center tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 1990-98 yılları arasında nüks nedeniyle hematopoetik kök hücre nakli yapılan 92 Hodgkin Lenfoma hastası değerlendirilmiştir. Hazırlık rejimi olarak Total body irradiation (TBI) veya kemoterapi uygulanmıştır. Kemoterapi rejimi olarak da ya Cyclophosphamide /Etoposide veya Busulfan / Melphalan / Thiotepa verilmiştir [115-117].

Transplant öncesi rejimler genellikle hastanın daha önce radyoterapi alıp almadığına göre belirlenmektedir. TBI veya Kemoterapi ile tedavi edilen hastalar arasında 5 yıllık genel sağkalım oranları %57'ye karşın %52 iken, olaysız sağkalım oranları %49'a karşın %42 olarak bulunmuştur [117].

İkincil kanser ve MDS riskinin artması nedeni ile pek çok merkez transplant öncesi sadece kemoterapiye dayalı hazırlık rejimlerini tercih etmektedir [118].

National Cancer Institute of Canada'nın araştırmacıları 23 nüks HL'lı hastaya Gemcitabine 1000mg/m²/gün D1,8, Cisplatin 75mg/ m²/gün D1 ve Dexametazone 40mg/gün D1-4 her 21 günde bir olarak vermişlerdir. Yanıt oranı %70 olarak saptanmış ve tüm hastalara başarılı otolog kök hücre nakli yapılmıştır.

2.8.7. OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Nüks HL için otolog kök hücre trasplantasyonu, günümüzde art ık standard bir tedavi yaklaşımıdır. İki randomize çalışma nüks HL'lı hastalarda, kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin, standart tedaviye göre avantajını ortaya koymuştur[101, 119, 120].

BEAM+otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda birinci nüksü 12 aydan evvel (%41 karşın %12, P=0.007) veya 12 aydan sonra (%75 karşın %44, P=0.02) olmasına bakılmaksızın 3 yıllık tedavi uygulamasından uzak kalınan süre oranları anlamlı bir şekilde daha iyiydi (%41'e karşın %12, p:0.007). Genel sağkalım oranlar ı için gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Schmitz ve arkadaşları ASCO 2005'de datalarına ait bir güncelleme sunmuşlardır; bu sunumda 7 yıllık tedavi uygulamas ından uzak kalınan süre oranları (%49 karşın 32%, P=0.02) BEAM+ otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda bir avantaj gibi gösterilirken, genel sağkal ım oranlarında bir fark gösterilememiştir [121]. Çalışmadan evvel multiple nükslü hastalarda 7 yıllık tedavi uygulamasından uzak kalınan süre oranlarında fark yoktu (Dexa-BEAM için % 32, BEAM+otolog kök hücre transplantasyonu için %27); ancak çalışmada bu tip hastaların sayısı azdı (hasta sayısı=24).

Nüks hastalık için **BNLI** (British National Lymphoma Investigation) tarafından başka bir randomize transplantasyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada otolog kök hücre transplantasyonu+BEAM alanlar ile otolog kök hücre transplantasyonu olmadan sadece Mini-BEAM alan hastalar karşılaştırılmıştır[111]. Her kol için sadece 20 hasta çalışmaya alınmıştır. Az hasta sayısına rağmen, otolog kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda Mini-BEAM alanlara göre anlamlı bir 3 yıllık olaysız sağalım oranı görülmüştür (%53'e karşın %10, P= 0.025); genel sağkalım oranlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bu iki çalışma (GHSG ve BNLI çalışmaları) ilk nükste otolog kök hücre transplantasyonunun pek çok klinisyen tarafından kullanılmasına sebep olmuştur.

KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU BAŞARISIZ OLAN HASTALARDA PROGNOZ

Transplantasyon sonrası nükslü hastalarda ortalama yaşam süresi 2 yıldır [112, 122].

GELTAMO otolog kök hücre transplantasyonu sonrası nüks eden 175 hastayı bildirmiştir. 3 yıllık genel sağkalım oranı %35, progresyonsuz sağkalım oranı %23 olarak bulunmuştur[123]. Multi varyant analizlerde otolog kök hücre transplantasyon sonrası 12 aydan önce nüks olup nüks sırasında evre III-IV hastalığı olanlarda sonuçlar daha da üzücüdür. 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %14'e inmektedir.

Nüks HL'li hasta için ikincil otolog kök hücre transplantasyonu pek çok seride başarısız olarak görülmektedir. Sonuçlar ≤ 5 hasta üzerinden verilmektedir. Bu tip hastalardan en iyi sonuç, hastada eğer birincil otolog kök hücre transplantasyonu sonrası tam yanıt elde edilmiş ve transplant sonrası uzun bir remisyona olmuş ise alınmaktadır [120, 124]. Pek çok seride erken ve geç tedaviye bağlı mortalite yüksek olarak bulunmuştur ve ölümlerin çoğu enfeksiyona veya interstisyel pnömoniye bağlı olarak gözlenmiştir.

2.8.8. ALLOGENEİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Tedaviye bağlı mortalitenin yüksek olması nedeni ile birincil veya ikincil transplant olarak allogeneik kök hücre transplantasyonu zayıf bir yaklaşım olarak görülmüştür [125-127]. EBMT, birincil tedavi olarak; allogeneik kök hücre transplantasyonu ile otolog kök hücre transplantasyonunu karşılaştırmıştır. 4 yıllık genel sağkalım oranı allogeneik kök hücre transplantasyonu olanlarda %24 iken, otolog kök hücre transplantasyonu

olanlarda %60 olarak bulunmuştur [125]. John Hopkins'ten Akpek ve arkadaşları, allogeneik kök hücre transplantasyonu olan 53 hasta ile otolog kök hücre transplantasyonu olan 104 nüks HL'li hastanın, nüks oranlarında, genel sağkalım oranlarında ve olaysız sağkalım oranlarında anlamlı bir fark bildirmemişlerdir [126].

79'u HDL'li, 35'i HL'li toplam 114 hastanın (bunlar başarısız bir otolog kök hücre transplantasyonundan sonra, allogeneik kök hücre transplantasyonu olmuşlardır) IBMTR / ABMTR verileri : progresyonsuz sağkalım oranları 1 yıllık %32, 2 yıllık %25, 5 yıllık %5 olarak bulunmuştur [127]. HL'li ve HDL'li hastaları arasında progresyonsuz sağkalım oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tedaviye bağlı mortalite oranı 100 günde %21 olarak saptanmıştır [127].

2.8.9. NÜKS HASTALARDA RADYOTERAPİNİN YERİ

2005 yılında Josting ve arkadaşları primer progresif veya nüks HL'li 100 hastada sadece salvage radyoterapi tedavisi uygulamışlardır [128]. Ortanca gözlem süresi 52 ay, 5 yıllık ikincil tedavi uygulamasından uzak kalınan süre yüzdesi ve genel sağkalım tüm hastalar için sırasıyla %28 ve %51 olarak bildirilmiştir. Progresyon / nüks sırasında erken evre olanlarda ise bu oranlar %22 ve %25 olarak bildirilmiştir.

Nüks HL'li hastaların kür şansı mevcuttur. En iyi sonuçlar, uzun süren ilk remisyonu olanlarda ve konvensiyonel salvage tedavisine cevap veren hastalarda alınmaktadır.

Buna göre hastaların yaklaşık %50'sinde otolog kök hücre transplantasyonu ile kür elde edilmektedir. Kemoterapiye dirençli HL'li hastalar için yeni yaklaşımlar gerekmektedir. Çünkü bunların uzun süreli remisyon oranları otolog veya allogeneik kök hücre transplantasyonu ile %20'den azdır [114].

2.8.10. TEDAVİ SÜRESİNCE YANIT DEĞERLENDİRMESİ

İleri Evre Hodgkin lenfoma'da 4. kür ve 6. kür KT sonrası fizik muayene, laboratuvar testleri ve başlangıçta anormal olan radyolojik testler yanıt değerlendirilmesi için tekrarlanmalıdır [2, 3].

4.kürde tam yanıt elde edilenlerde tedavi 6 kür ile sonlandırılır iken 4.kürde kısmi yanıt elde edilenlerde tedaviyi 8 küre kadar devam ettirmek gerekir. Bugün kemoterapi bitiminden 1 ay sonra FDG-PET ile negatifliği göstermek arzu edilen bir hedeftir (Cheson yanıt kriterleri).

Kısmi Yanıt gösteren hastalara salvage tedavisine karar vermeden önce tümör varlığını ispatlamak için FDG-PET, MR, mediastinal veya infradiafragmatik lenf nodundan veya kitleden biopsi alınmalıdır.

Kısmi yanıt gösterenler ile aktif hastalığı olduğu gösterilen hastalara yanıt değerlendirilmesi 8. kürün sonunda tekrarlanmalıdır ki ek tedavi seçenekleri değerlendirilsin[129]. Tablo 15'te tedaviye yanıt kriterleri özetlenmiştir.

Ancak revize edilmiş Cheson kriterlerinde FDG-PET'in negatif olması tam yanıt kriteri olarak kabul edildiğinden, kanıtlanmamış tam yanıt (CRU) kavramı ortadan kalkmıştır [130].

Tablo16: Revize Edilmiş Cheson Kriterleri

CR (Tam yanıt): Hastalığa ait semptom ve bulguların olmaması	Nodal Kitle: A. Tedavi öncesi FDG-PET'i olmayan veya öncesi FDG-PET'i pozitif olan hastalarda tedavi sonrası FDG-PET'in negatif olması şartı ile herhangi büyüklükte bir rezidüel kitlenin olabilmesi(FDG-PET negatif olduğu sürece) B. Tedavi öncesi FDG-PET'i negatif olan hastalardan, bütün lenf nodları ve nodal kitlelerin BT'de normal büyüklüklerine gerilemesi (Tedavi öncesi en geniş enine çapların>1,5 cm olanların tedavi sonrası bu çaplarının≤1.5 cm kadar küçülmesi).Tedavi öncesi uzun eksen 1.1*1.5 cm ve kısa eksen 1 cm olan tutulu lenf nodlarının tedavi sonrası kısa ekseninde≤1 cm kadar küçülmesi
	Dalak/Karaciğer:Palpabl Değil
	Kemik iliği: Tutulum yok
PR (Kısmi Yanıt): Ölçülebilir hastalığın gerilemesi ve yeni tutulu bölgenin olmaması.	Nodal Kitle: Tutulu en geniş dominant 6 lenf nodu veya nodal kitlenin çaplarının % 50 ve %50'den fazla küçülmesi, diğer lenf nodlarının büyüklüklerinde bir artışın olmaması, A. Tedavi öncesi FDG-PET pozitif olanlarda önceki tutulu bölgelerde bir veya daha fazla PET pozitifliğin olması B. Tedavi öncesi FDG-PET'i olmayanlarda BT'de gerileme gözlenmesi
	Dalak veya karaciğerin tutulu olmaması.Karaciğer ve dalak lenf nodlarının çaplarının %50 veya %50'den fazla küçülmesi
	Kemik iliği: Tedavi öncesi tutulu ise tedavi sonrası Kemik iliği biyopsisinin tekrarlanıp hücre tipinin belirlenmesi
SD(Durağan Hastalık): CR veya PR'ye girmeyen	Nodal Kitle: Tedavi öncesi; A. FDG-PET pozitif olanlarda tedavi sonrası FDG-PET pozitifliğinin devam etmesi ve yeni tutulu alanlarının ne PET'de ne BT'de önceki tutulu bir bölge veya kitlede değişikliğin olmaması
	Dalak/Karaciğer
	Kemik iliği
PD (Tam yanıt sonrası hastalığın nüks etmesi veya ilerleyici hastalık): Herhangi yeni bir lezyon veya önceki tutulu bölgenin %50 veya daha fazla artması	Nodal Kitle: Görülebilir yeni bir lezyonda(herhangi bir ekseninde büyüklüğün>1.5 cm olması) birden fazla lenf nodunda çapın%50 veya %50'den fazla artması veya en kısa çapının 1cm'den fazla artması, tedavi öncesi FDG-PET'in pozitif olanlarda tedavi sonrası pozitifliğin devam etmesi daha önce FDG-PET'olmayanlarda ise çekilen FDG-PET'in pozitif olması
	Karaciğer ve dalağın yeniden tutulması veya tutulu lezyonların%50'den fazla artması
	Kemik iliğinin tutulması

2.9. TEDAVİ SONRASI GEÇ YAN ETKİLER

Kemoterapi, radyoterapi veya kombine tedavi uygulamaları nedeniyle HL olgularında uzun dönemde çok sayıda tedavi ilişkili yan etki izlenebilmektedir. Tedaviye bağlı geç dönem yan etkilerden bazıları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo17:Tedaviye bağlı geç yan etkiler

İkincil kanserler	Meme, akciğer, sarkom, NHL, AML, ALL, Melanoma,
Kardiyak yan etkiler	dilate kalp yetmezliği, ritm bozuklukları, koroner arter hastalığı
Pulmoner yan etkiler	pulmonerfibrozis, interstiyel akciğer hastalığı
Endokrin disfonksiyon	hipotiroidi, gelişme geriliği, infertilite
Kronik enfeksiyonlar	Viral reaktivasyon, tüberküloz
Hiposplenizm	Cerrahi veya radyoterapiye bağlı
Psikolojik travma	
Dental çürükler	

Tedavi ile ilişkili geç yan etkiler remisyonda izlenen HL hastalarının en önemli sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.a. Hastalar

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan Hodgkin Lenfomalı hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile tedavi yanıtlarının incelenmesi planlandı.

Bu amaçla 1999 ve 2011 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalında takibi yapılan HL olgularının listesi, ICD-10 (*International Classification of Disease-10*) tanı kodlama sistemi kullanılarak Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji B.D. kayıt sisteminden elde edildi. Bu tarihten daha önce HL tanısı almış olan olgular ise mevcut hasta takip listeleri kullanılarak veya hastanemize takip amacıyla başvuran HL olgularının günlük olarak poliklinikten takibi ile listelendi.

Demografik veriler, başvuru semptomları, hastalığa ait histopatolojik ve klinik özellikleri, ECOG performans skoru, kullanılan tedavi yöntemleri, tedaviye yanıt durumları hasta dosya kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi. Aynı metotla tanı anındaki serum biyokimyası, ESH, tam kan sayımı, serum LDH düzeyleri, BT görüntüleme yöntemi sonuçları ve son dönem genel ve hastalısız sağkalım oranlarını değerlendirmek amacıyla hastaların ilk tanı tarihleri, remisyon ve relaps tarihleri, hastaneye son başvuru tarihleri ve yaşamını yitiren hastaların ölüm tarihleri hastane kayıtlarından elde edildi.

Altı ay ve daha uzun süreyle kontrol amaçlı hastaneye başvurmayan hastaların son durumlarının belirlenmesi için hasta ve/veya yakınları ile telefon aracılığıyla iletişim kuruldu. Kayıtlarında yeterli veriye ulaşılamayan veya düzenli takipleri yapılamayan hastaların tıbbi verileri çalışmaya dahil edilmedi.

Veri analizi için bazı kavramlar aşağıda ifade edildiği şekilde tanımlandı:

- Evre: Hastalık evresi (Ann Arbor Evrelendirmesi Cotswolds Modifikasyonu)
- Performans skoru: ECOG performans Skoru.
- Genel sağkalım: Hastanın ilk tanı tarihinden son kontrol tarihi veya eksitus tarihine kadar geçen süre,
- Relapsız sağkalım: Remisyon elde edilen tarihten, hastalığın yenileme

tarihine kadar geçen süre

- Remisyon süresi: Remisyon elde edilen tarihten, hastalığın yenileme tarihi veya son kontrol tarihi veya exitus tarihine kadar geçen süre.
- Refrakter hastalık: Planlanan tedaviye yanıt alınamaması durumu
- Remisyon: Planlanan tedavi tamamlandıktan en az 4 hafta sonra tam yanıt elde edilen hastalar
- Relaps: Planlanan tedavi tamamlandıktan sonra hastalığın aynı bölgede veya vücudun başka bölümünde yenileme durumu

ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Skoru: Tanım:

0	Tam aktif tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor
1	Zorlu fiziksel aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor.
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor ancak herhangi bir işte çalışmıyor ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor.
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor.
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye ve yatağa bağımlı
5	Exitus

3.b. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. Verilerin değerlendirilmesi amacıyla *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 15,0 yazılımı kullanıldı. Nominal ve ordinal değişkenler arasındaki farkların ortaya konması için *Ki-kare* testi, bağımsız değişkenler arasındaki farkların incelenmesi amacıyla *Mann-Whitney U* ve *Wilcoxon* testleri ve normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin değerlendirilmesi için *Student-t* testleri kullanıldı. Genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için *Kaplan-Meier* ve *Cox regresyon* testleri kullanıldı. Prognostik ve prediktif faktörler için *lojistik regresyon* testi kullanıldı.

4.BULGULAR

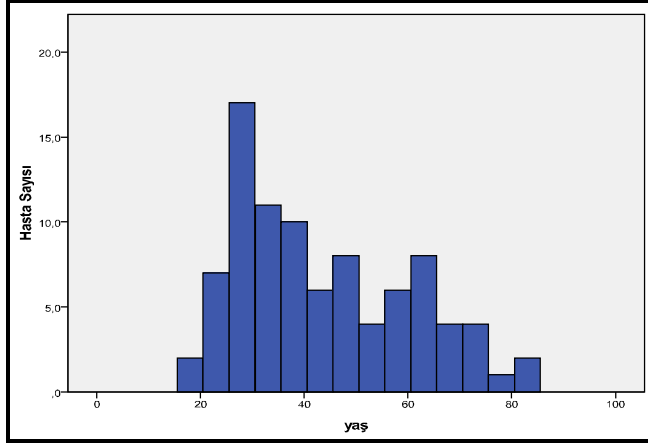
4.1.Hasta özellikleri:

Çalışmaya dahil edilen toplam 90 HL hastasının 39'u (%43,3) kadın, 51'i (%56,7) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $43,53 \pm 16,7$ yıldır (erkek $43,84$ ve kadın; $43,13$ yıl) (Tablo 18).

Tablo 18:Hasta özellikleri

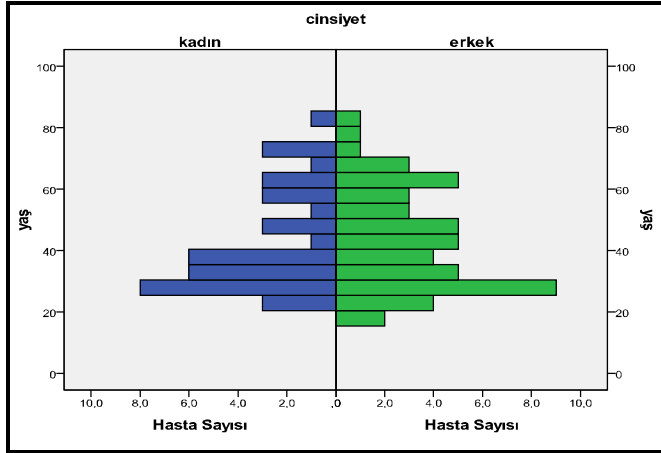
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	39	43,3
Erkek	51	56,7
Yaş (Ortalama \pm ss)	$43,53 \pm 16,7$	
Kadın	$43,13 \pm 16,97$	P = 0,842
Erkek	$43,84 \pm 16,66$	
Evre		
Evre I	12	13,3
Evre II	37	41,1
Evre III	22	24,4
Evre IV	19	21,1
Ekstranodal Hastalık	16	17,8
Dalak Tutulumu	18	20
Bulky Hastalık	25	27,8
B Semptomu varlığı	53	58,9
Histoloji		
Nodüler Sklerozan	54	60
Miks Selüler	33	36,7
Lenfosit Zengin	2	2,2
Lenfosit Fakir	1	1,1
IPS Skoru		
0	9	10
1	31	34,4
2	15	16,7
3	24	26,7
4	9	10
5	2	2,2
ECOG Performan skoru		
0	76	84,5
1	8	8,9
2	5	5,5
3	1	1,1

Şekil 2: Hasta yaşına göre hasta sayıları.



Çalışmaya dahil edilen HL'li hastaların yaşlarına göre sayısal dağılımına bakıldığında hastalık yaşlarının 3. ve 6. dekatlarda yoğunlaştığı *bimodal* dağılım özelliği gösterdiği Şekil 2'de görülmektedir.

Şekil 3: Cinsiyete göre hasta yaş dağılımı.



Hastaların histolojik tanıları nodüler sklerozan HL 54, miksselüler HL 33, lenfositten zengin HL 2, lenfositten fakir HL 1 hasta mevcuttu. Tanı anında 12 (%13,3) hasta evre I, 37(%41,1) hasta evre II, 22(%24,4) hasta evre III ve 19(%21,1) hastada evre IV olarak saptandı. Hastaların %58,9'nda B semptomu mevcuttu. Ekstranodal hastalığı bulunan 16 (%17,8) hasta varken dalak tutulumu olan 18 (%20) ve bulky hastalığı bulunan 25 (%27,8) hasta vardı (Tablo18).

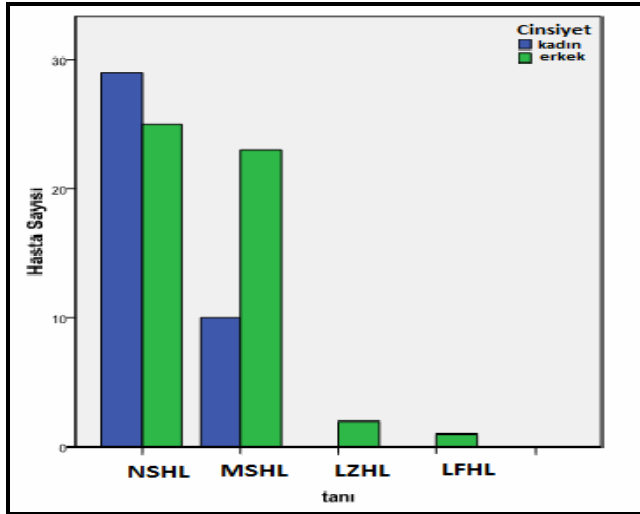
4.2.Hastaların Histolojik alt tipleri

Tablo 19:Cinsiyete göre Hodgkin lenfoma histolojik tipleri

Cinsiyet	Histolojik Tip			
	Nodüler Sklerozan	Miks Selüler	Lenfosit Zengin	Lenfosit Fakir
Erkek (n)	29(%74,4)	10(%25,6)	0(%0)	0(%0)
Kadın (n)	25(%49,0)	23(%45,1)	2(%3,9)	1(%2,0)

Histolojik alt tiplerine bakıldığında erkek hastalardan 29'u (%74,4) nodüler sklerozan, 10'u (%25,6) miks selüler iken kadın hastalardan 25'i(%49) nodüler sklerozan, 23'ü (%45,1) miks selüler, 2'si (%3,9) lenfosit zengin ve 1'i (%2) de lenfosit fakir tip Hodgkin Lenfoma tanısı almıştı (Tablo19 ve Şekil 4).

Şekil 4: Cinsiyete göre Hodgkin lenfoma histolojik tipleri



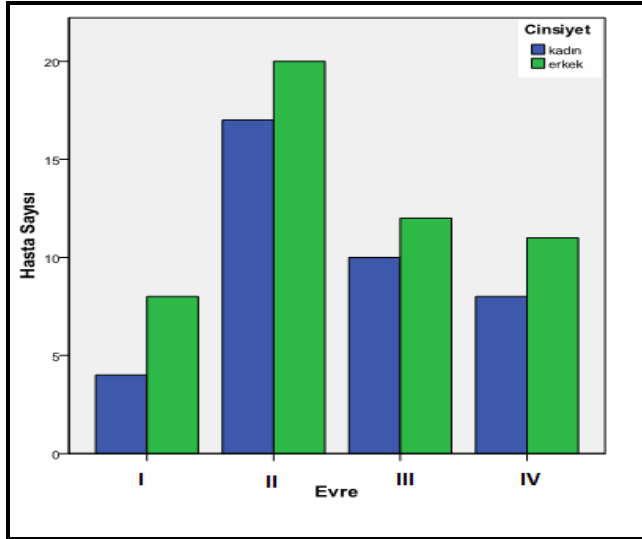
4.3. Hastaların hastalık evreleri

Çalışmaya alınan hastaların tanı anında ki HL evreleri Tablo 20'de sunulmuştur. Hastaların %22,2'si tanı anında evre IIb %18,9'u evre IIa ve %18,9'u da evre IVb olarak saptanmıştır.

Tablo 20: Hodgkin Lenfomalı hastaların tanı anındaki evreleri

Evre	n	%
IA	8	8,9
IB	4	4,4
IIA	17	18,9
IIB	20	22,2
IIIA	9	10
IIIB	13	14,4
IVA	2	2,2
IVB	17	18,9

Şekil 5: Evrelere göre Hodgkin Lenfomalı hastaların cinsiyeti.



4.4. Hodgkin Lenfomalı hastalarda prognozu etkileyen diğer faktörler.

Toplam 51 erkek hastanın 12'sinde dalak tutulumu, 7'sinde ektranodal ve 14'ünde bulky hastalık varken, kadın hastaların (n=39) 6'sında dalak tutulumu, 9'unda ektranodal ve 11'inde bulky hastalık mevcuttu (Tablo21).

Tablo 21: Hodgkin Lenfomalı hastalarda prognozu etkileyen diğer faktörler

		Dalak Tutulumu		Ektranodal Hastalık		Bulky Hastalık	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
Cinsiyet	Kadın	33	6	30	9	28	11
	Erkek	39	12	44	7	37	14
Evre	I	12	0	11	1	11	1
	II	35	2	37	0	28	9
	III	17	5	22	0	18	4
	IV	8	11*	4	15*	8	11*
Tanı	NSHL	45	9	44	10	37	17
	MSHL	25	8	28	5	26	7
	LZHL	2	0	2	0	1	1
	LFHL	0	1	0	1	1	0

p<0.05*

NSHL tanısı alan toplam 54 hastanın 9'unda dalak tutulumu, 10'unda ektranodal ve 17'sinde bulky hastalık, MSHL tanısı alan toplam 33 hastanın 8'inde dalak tutulumu, 5'inde ektranodal ve 7'sinde ise bulky hastalık saptandı. LZHL'li toplam 2 hastanın 1'inde bulky hastalığa rastlanırken LFHL'li toplam 1 hastada dalak tutulumu ve ektranodal hastalık saptandı.

Hastaların evreleri göz önüne alındığında evre IV hastalarda dalak tutulumu, ektranodal ve bulky hastalık istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p<0.05*).

4.4. Hastaların tanı esnasında laboratuvar verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında ortalama hemoglobin değerleri $12,1 \pm 2,1$ gr/dL, lökosit $10398 \pm 4610,6$ /mm³ (lenfosit $1576,4 \pm 842,2$ /mm³), ESH $56,8 \pm 33,2$ mm/saat, albümin düzeyi $4,2 \pm 0,6$ gr/dL olarak saptandı.

Tablo 22: Hastaların tanı esnasında laboratuvar verileri

Başlangıç Laboratuvar Değerleri	Ortalama \pm ss
Hb	$12,1 \pm 2,1$ *
Lökosit	$10398 \pm 4610,6$
ESH	$56,8 \pm 33,2$
LDH	$315,4 \pm 178,1$
Lenfosit	$1576,4 \pm 842,2$
Albumin	$4,2 \pm 0,6$

Tablo 23: Hasta takipleri laboratuvar verileri

		Hemoglobin		ESH		LDH		Albumin	
		Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss
Evre	I	12,9	2,3	49,3	31,5	289,0	107,9	4,2	0,8
	II	12,7	1,8	56,6	37,4	271,4	112,1	4,3	0,5
	III	11,6	1,7	54,0	32,0	347,9	151,6	4,3	0,4
	IV	11,0	2,2*	64,9	27,2*	380,1	296,0	4,0	0,7
Cinsiyet	kadın	11,4	1,7	60,9	33,5	324,2	124,8	4,1	0,5
	erkek	12,7	2,2*	53,6	33,0	308,6	210,9	4,3	0,6
Dalak Tutulumu	yok	12,5	1,8	54,3	34,3	291,6	121,8	4,3	0,5
	var	10,5	2,4*	66,7	27,2	410,6	303,4*	3,9	0,8*
Bulky Hastalık	yok	12,2	2,0	52,4	32,2	300,0	125,4	4,3	0,6
	var	11,8	2,2	68,2	33,8*	355,4	270,8	4,2	0,5
B Semptomlar	yok	13,2	1,6	38,8	27,1	274,9	106,8	4,5	0,4
	var	11,3	2,0*	69,3	31,5*	343,6	210,7	4,0	0,6*
Ekstranodal Tutulum	yok	12,4	1,9	54,9	34,0	315,9	189,7	4,3	0,6
	var	10,8	2,2*	65,5	28,6	313,1	114,4	3,9	0,6*
P<0.05*									

Erkek hastalarda tanı anındaki hemoglobin düzeyi kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$). “B” semptomu, dalak tutulumu ve ektranodal tutulumu olan olgularda ise hemoglobin düzeyi anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$).

Evre IV, “B” semptomu ve Bulky hastalığı olan hastalarda ESH düzeyleri anlamlı derecede yüksek iken, dalak tutulumu olan olgularda LDH yüksekliği istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).

4.5. Hodgkin Lenfomalı hastalarda tedavi

Hastaların 57’si (%63,3) kombine tedavi (KT ve RT) alırken 33’ü(%36,7) hasta yalnız kemoterapi almıştır. Bu hastalardan 15 ‘ine (%16,7) ise ilerleyen takip sürecinde hematopoetik kök hücre nakli uygulanmıştır. Birinci sıra tedavi olarak 89(%98,9) hastada ABVD tedavi rejimi tercih edilmiştir (Tablo24).

Tablo 24: Hodgkin Lenfomalı hastalarda tedavi

Tedavi Yöntemi	n=90	%
Kombine Tedavi (KT ve RT)	57	63,3
Yalnızca Kemoterapi	33	36,7
Yalnızca Radyoterapi	0	0
Kök Hücre Nakli	15	16,7
Birinci Sıra Kemoterapi	n=90	%
ABVD	89	98,9
BEACOPP	1	1,1

Birinci sıra tedavi sonrası 28 (%31,1) hastada komplet remisyon, 29 (%32,2) hastada CR-U, 24 (%26,7) hastada parsiyel remisyon, 3(%3,3) hastada durağan hastalık (SD) ve 4 (%4,4) hastada ise progresyon görüldü (Tablo25).

Tablo 25: HL hastalarda birinci sıra tedavi sonrası yanıt

Birinci Sıra Tedavi Sonrası Yanıt	n=90	%
CR	28	31,1
CR-U	29	32,2
PR	24	26,7
SD	3	3,3
Progresyon	4	4,4
Tedavisi Süren	2	2,2

4.6. Hodgkin Lenfomalı hastalarda ikinci sıra tedavi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 24'üne ikinci sıra kemoterapi tedavisi uygulandı. İkinci sıra tedavi rejimi olarak 19(%79,2) hastada ESHAP, 3(%12,5) hastada BEACOPP, 2(%8,3) hastada ise EVA tedavi rejimleri kullanıldı (Tablo26).

Tablo 26: Hodgkin Lenfomalı hastalarda ikinci sıra tedavi

İkinci Sıra Kemoterapi	n=24	%
ESHAP	19	79,2
BEACOPP	3	12,5
EVA	2	8,3

İkinci sıra tedavi sonrası yalnızca 1(%4,2) hastada komplet remisyona ulaşılmıştır.5 (%20,8) hastada CR-U, 6 (%25) hastada parsiyel remisyon elde edilirken 7(%29,2) hastada ise progresyon gözlemlendi (Tablo 27).

Tablo 27: Hodgkin Lenfomalı hastalarda ikinci sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı

İkinci Sıra KT Sonrası Yanıt	n=24	%
CR	1	4,2
CR-U	5	20,8
PR	6	25
SD	3	12,5
Progresyon	7	29,2
Tedavisi Süren	2	8,4

Tedavi sonrası relaps veya nüks eden Hodgkin Lenfomalı toplam 15 hastaya YDKT takiben otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKHN) uygulandı.

OKHN sonrası hastaların 100. gün tedavi yanıt değerlendirilmesi Tablo 28'de gösterilmiştir. Otolog kök hücre nakli sonrası 7(%46,7) hastada komplet remisyon (CR) ve 5 (%33,3) hastada parsiyel yanıt (PR) elde edilmesine rağmen takip eden dönemde 6 (%40) hasta kaybedilmiştir.

Tablo 28: Otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası tedavi yanıtı

Otolog Kök Hücre Nakli 100.gün Değerlendirme	n=15	%
CR	7	46,7
CR-U	2	13,3
PR	5	33,3
SH	1	6,7
İzlemde Exitus	6	40

4.7. Tedavi sonrası sağ kalım oranları ve etkileyen faktörler

Hastalar tedavi sonrası sağ kalım oranları açısından değerlendirildiğinde; çalışmaya alınan tüm hastaların (n=90) genel sağ kalım oranı %87,8, relapsız sağ kalım oranı ise %80 olarak saptandı (Tablo 29).

Tablo 29:Tedavi sonrası sağ kalım oranı ve etkileyen faktörler

	Genel Sağkalım Oranı (n=90)	Relapsız Sağ Kalım (n=90)
Toplam	N = 79 % 87,8	N= 72 % 80
Cinsiyet		
Erkek	%84,3	%78,4
Kadın	%92,3	%82,1
Tanı		
NSHL	%90,7	%81,5
MSHL	%84,8	%78,8
LZHL	%100	%100
LFHL	%0	%0
Evre		
1	%91,7	%83,3
2	%91,9	%83,8
3	%95,5	%81,8
4	%68,4	%68,4
Dalak Tutulumu		
Yok	%91,7	%84,7
Var	%72,2	%61,1
Ekstranodal Hastalık		
Yok	%91,9	%81,1
Var	%68,8	%75
Bulky Hastalık		
Yok	%90,8	%84,6
Var	%80	%68
B Semptomları		
Yok	%97,4	%86,8
Var	%80,8	%75
IPS		
<3	%98,2	%85,5
≥3	%71,4	%71,4
<i>Tedavinin bir döneminde toplam 18 hastada relaps gelişirken 11 hasta kaybedilmiştir (exitus).</i>		

Genel sağ kalım oranı evre I HL'de %91,7 iken evre IV HL'li hastalarda %68,4 olarak saptandı. Relapsız sağ kalım oranları evre I HL'de %83,3 evre IV HL'li hastalarda ise %68,4 olarak bulundu. IPS skoru <3 olan HL'li hastalarda genel sağ kalım oranı %98,2 iken IPS skoru ≥3 olan hastalarda %71,4 saptandı.

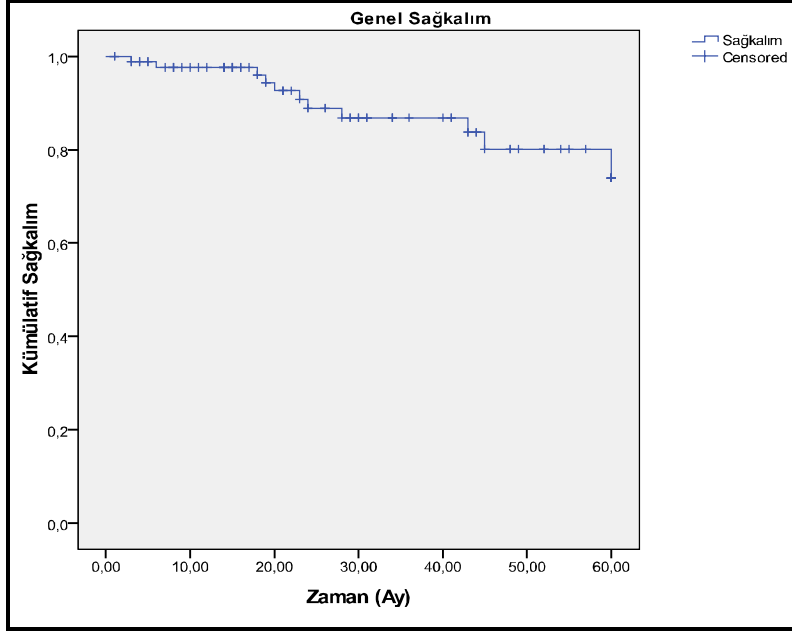
Tablo 30: Tek değişkenli ve çok değişkenli sağ kalım analizleri

	Tek Değişkenli Genel Sağkalım Analizi	Çok Değişkenli Genel Sağkalım Analizi	
	p değeri	p değeri	HR (CI)
Yaş	0,885		
Cinsiyet	0,250		
Tanı (Histolojik tip)	0,097		
Evre	0,013*	0,845	0,956 (0,606-1,508)
Dalak Tutulumu	0,030*	0,644	1,489 (0,276-8,039)
Ekstranodal Hastalık Tutulumu	0,010*	0,093	4,352 (0,782-4,208)
Bulky Hastalık	0,163		
B semptomları	0,048*	0,267	3,778 (0,361-9,567)
IPS ≥3	0,003*	0,020*	2,047 (1,119-3,745)
Tanı Anındaki Hb	0,117		
Tanı Anındaki ESH	0,633		
Tanı Anındaki LDH	0,192		
Radyoterapi	0,459		

Çalışmamızda genel sağ kalım üzerine hastalığın evresi, dalak tutulumu, ekstra nodal tutulum varlığı, tanı esnasında B semptomlarının varlığı ve IPS skorunun ayrı ayrı olmak üzere istatistiksel olarak doğrudan etkili olduğu ($p<0.05^*$), çok değişkenli genel sağ kalım analizinde ise IPS skorunun istatistiksel anlamlı farklılık yarattığı gözlemlendi ($p:0,02^*$ ve HR:2,047) (Tablo 30).

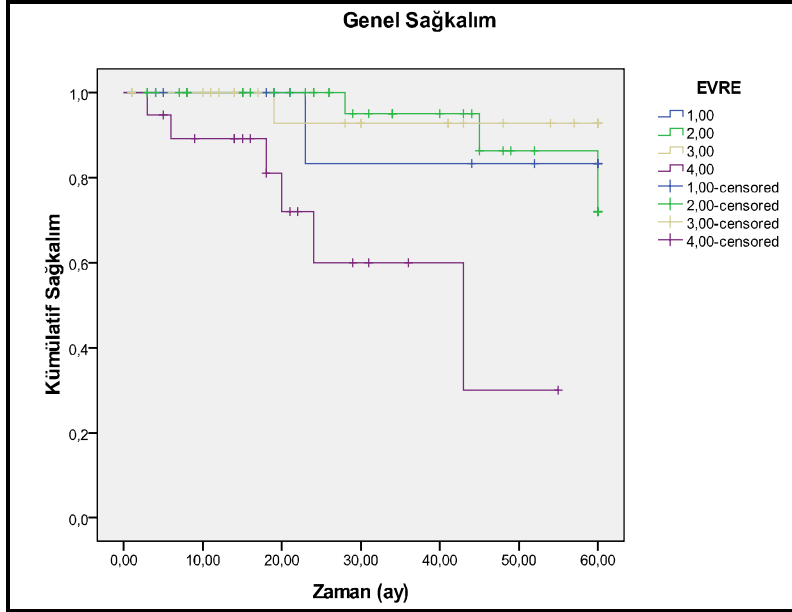
Bunlara ilave olarak yaş, cinsiyet, bulky hastalık varlığının genel sağ kalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi gözlenmedi($p>0.05$).

Şekil 6:Tüm hastaların genel sağ kalım süreleri (ay)



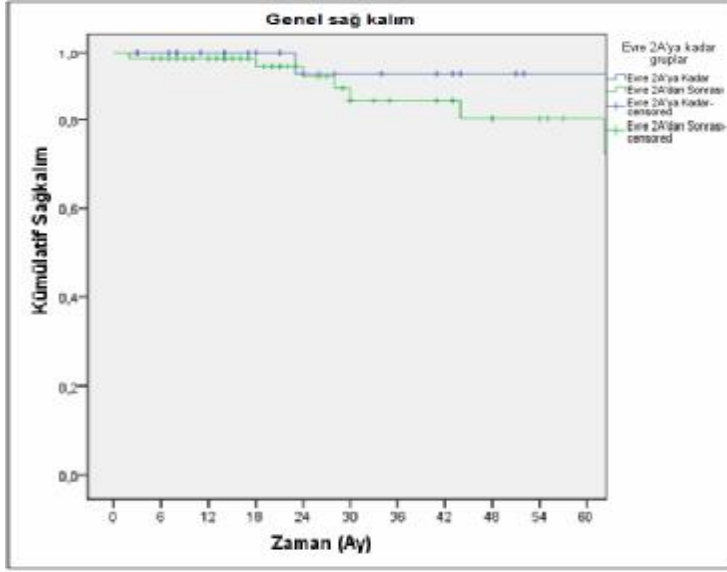
Hodgkin lenfomalı hastaların genel sağ kalım süreleri (ay) Şekil 6'da sunulmuştur.

Şekil 7:Evreler göre genel sağ kalım (ay)

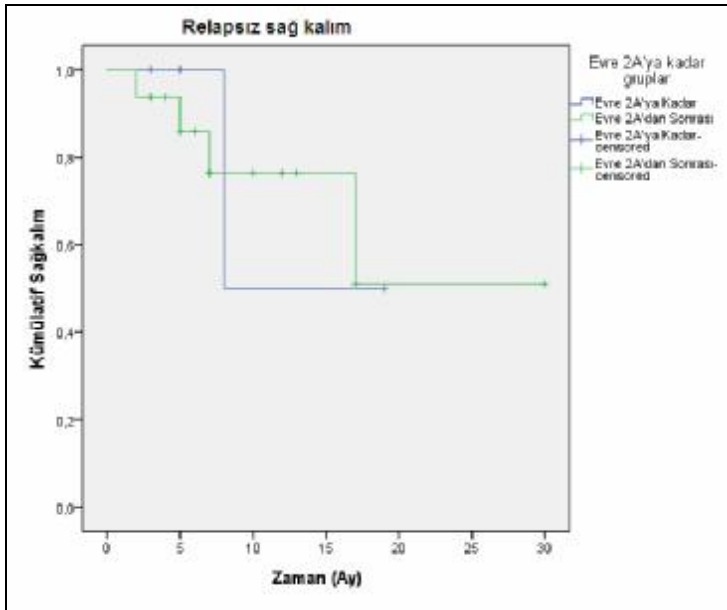


Hodgkin lenfomalı hastaların evrelere göre genel sağ kalım süreleri (ay) Şekil 7'de sunulmuştur. Hastalığın evresi arttıkça sağ kalım süresi kısaldığı gözlenmektedir. Erken evre (evre-IIa) HL hastalarında genel sağ kalım ve relapsız sağ kalım eğrileri Şekil 8 ve 9 da sunulmuştur.

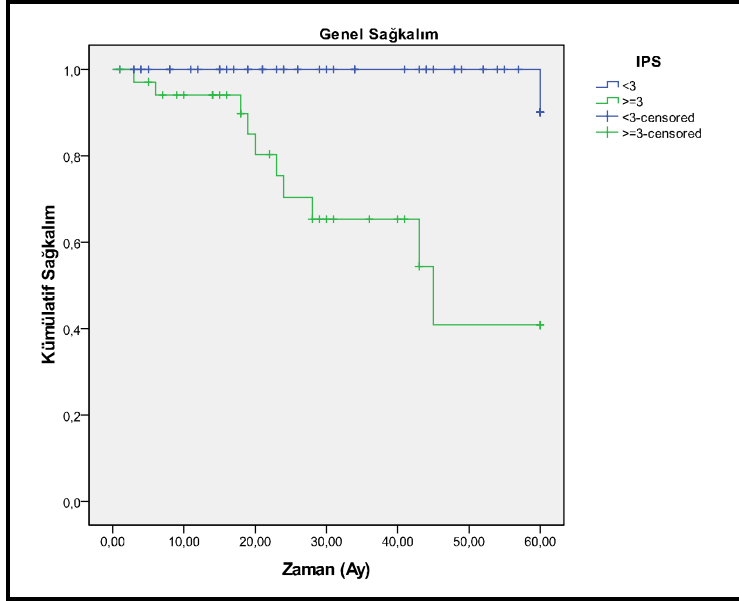
Şekil 8: Eken evre HL'de genel sağ kalım eğrileri.



Şekil 9: Eken evre HL'de relapsız sağ kalım eğrileri



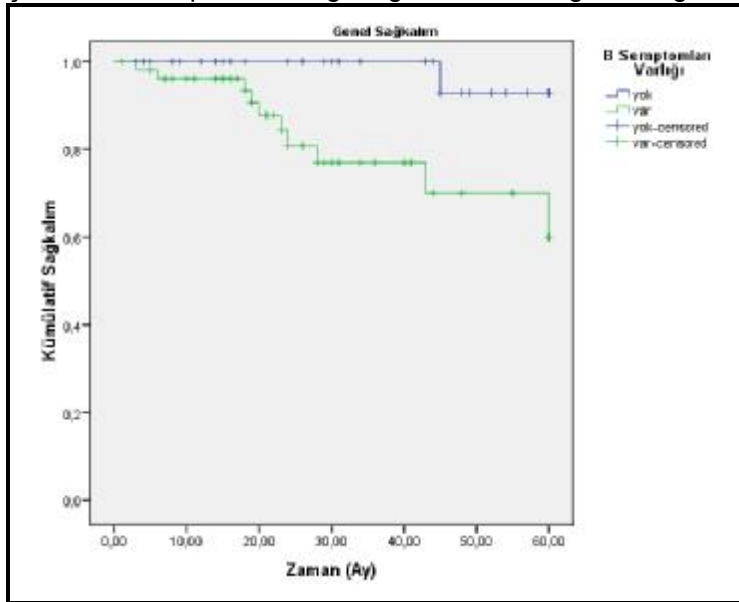
Şekil 10:IPS skoruna göre kümülatif genel sağ kalım (ay)



IPS skoruna göre tüm hastaların genel sağ kalım sürelerine bakıldığında $IPS < 3$ olan HL'li hastalara kıyasla $IPS \geq 3$ olan HL'li hastalarda azaldığı görülmektedir.

Özellikle 20.aydan itibaren sağ kalım süreleri giderek belirgin olarak azalmaktadır (Şekil10).

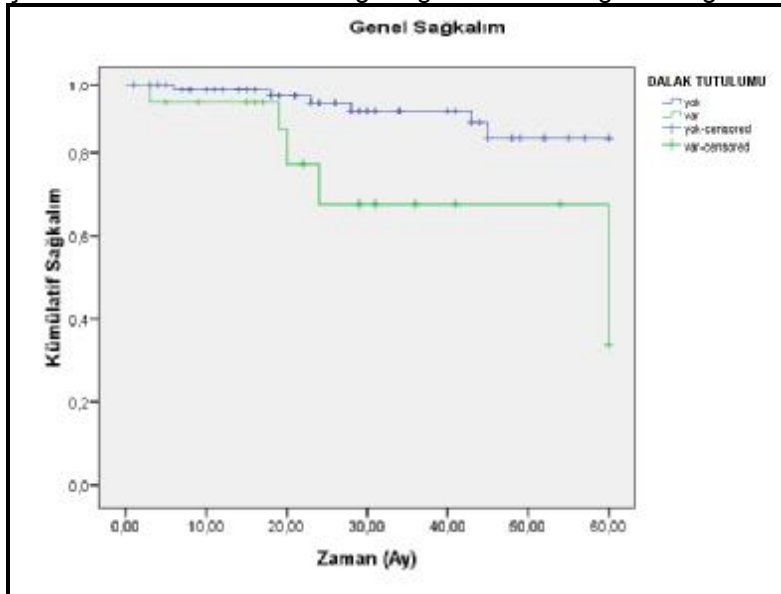
Şekil 11:B semptomu varlığına göre kümülatif genel sağ kalım (ay)



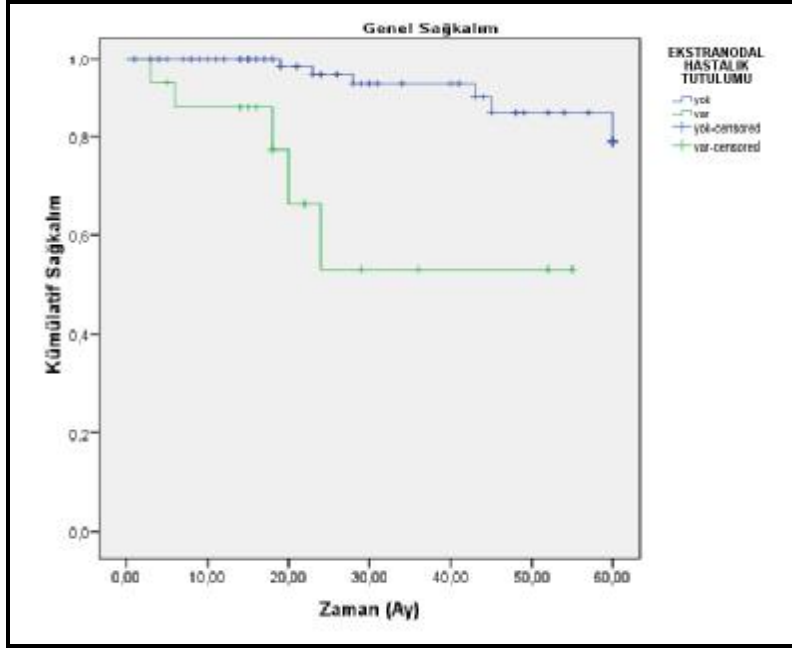
Genel sağ kalım üzerine tanı esnasında B semptomlarının varlığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisinin bulunduğu ($p<0.048^*$), B semptomunu varlığı ile sağ kalım süresinin kısaldığı gözlemlendi (Şekil 11 ve Tablo 30).

Çalışmamızda Hodgkin Lenfomalı hastalarda dalak tutulumu ve ekstra nodal hastalık varlığının sağ kalım üzerine olumsuz etkileri olan bağımsız birer faktör oldukları saptandı (sırasıyla $p:0.03$ ve $p:0.01$), özellikle ektranodal hastalık tutulumunun yaşam sürelerini belirgin olarak kısalttığı Şekil 13'de görülmektedir.

Şekil 12: Dalak tutulumu varlığına göre kümülatif genel sağ kalım (ay)



Şekil 13:Ekstranodal hastalık tutulumuna göre kümülatif genel sağ kalım (ay)



5.TARTIŞMA

Bu çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yürütülen Hodgkin Lenfoma olgularının klinik, patolojik ve prognostik özelliklerinin yanı sıra tedavi yanıtlarını ortaya koymaktadır.

Hodgkin Lenfoma hastalığında ki klinik tecrübelerimizi paylaştığımız özellikle hitap ettiği Ege bölgesinin hasta popülasyonu dikkate alındığında bu çalışmanın HL hastaları ile ilgili detaylı bir fikir verdiği göz ardı edilmemelidir.

Ülkemizde HL, tüm kanser vakalarının yaklaşık %1'inden sorumludur.

Bu çalışmada 1999 ve 2011 yılları arasında kliniğimizde tedavisi ve düzenli takiplerine devam edilen toplam 90 Hodgkin Lenfoma olgusu hem klinikopatolojik özellikleri, hem de tedavi sonuçları yönüyle değerlendirilmiştir. Aynı zamanda, remisyona giren ve uzun süre takip edilen olguların izlemleri aktarılmaya çalışılmıştır.

Genel olarak tüm hasta grubunda ikinci dekatta HL sıklığının arttığı görülmektedir. Çalışmamızdaki HL olgularının cinsiyete göre benzer yaş dağılım eğrisi gösterdiği izlenmiştir. Erkek hastalarda 20'li yaşlarda görülen ilk tepe eğrisi ile birlikte 60'lı yaşlarda ikinci bir tepe eğrisi oluşturmaktadır. Bu dağılım gelişmekte olan ülkelerde görülen bimodal yaş dağılımına benzemektedir. Yaşla ilgili bir diğer dikkat çekici nokta, kadın olgularda hastalık görülme yaşının erkeklere oranla anlamlı derecede daha düşük yaşta olmasıdır.

Literatüre benzer şekilde çalışmamızda LFHL, LZHL ve NLPHL olgularının diğer histolojik tiplere nazaran daha az sıklıkta görüldüğü saptanmıştır.

Gelişmiş ülkelerde NSHL histolojik alt tipi HL olgularının yarısından fazlasını oluşturmaktayken MCHL histolojik alt tipi gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde daha sık izlenmektedir [39]. Bizim çalışmamızın sonuçları

incelendiğinde NSHL olguları tüm HL olgularının %60'nı, MSHL olguları ise %36,7'sini oluşturmaktadır. Erkek hastalarda NSHL histolojik alt tipi (%74,4) birinci sırada yer alırken kadın hastalarda NSHL ve MSHL benzer oranda (sırasıyla %49 ve %45,1) görülmüştür.

Yaş ve histolojik alt tip dağılımı göz önüne alındığında, bizim sonuçlarımızın genel olarak gelişmiş ülkelere benzer olduğunu söylemek mümkündür.

Ülkemizde erken evre HL olgularının değerlendirildiği bir çalışmada da MCHL en sık görülen histolojik alt tip olmuştur [131].

Literatürde HL olgularında %25-30 arasında görülen "B" semptomu sıklığı, bizim çalışmamızdaki olgularda daha fazla oranda (%58,9) gözlemlenmiştir. Bu fazlalığın nedeni bahsedilen semptomların kısmen subjektif olması (gece terlemesi, ateş) ile açıklanabilir.

Çoğunlukla boyunda kısa sürede ortaya çıkan ve hızla büyüyen lenf nodları sayesinde hastalar erken dönemde Hodgkin Lenfoma tanısı alabilmektedirler. Çalışmamızda hastaların tanı anında en sık evre II hastalık olmak üzere büyük oranda erken evrede oldukları görülmektedir. Ancak bulky hastalık oranı ise yadsınamayacak oranda yüksek (%27,8) bulunmuştur. Bu hastalar büyük oranda mediastinal tutulumu olan NSHL olgularından oluşmaktadır

Çalışmamızda evre I ve II olgular, tüm HL olgularının %54,4'ünü oluşturmaktadır. Ayrıca "B" semptomu, bulky hastalık ve ektranodal tutulum gibi bazı kötü prognostik faktöre sahip olan hastalarda serum LDH ve ESH düzeylerinin yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Öte yandan kötü prognostik faktöre sahip bu olgularda prognostik öneme sahip serum albümin düzeyi düşük bulunmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları hastaların %63,3'ünün kombine tedavi (KT ve RT) ile %36,7'si kadarının ise sadece kemoterapi ile tedavi edildiklerini göstermektedir.

1990'lı yıllardan itibaren tüm dünyada HL da yaygın olarak ABVD rejimi kullanılmış ve günümüzde erken evre olgularda standart kemoterapi rejimi haline gelmiştir. Çalışmamızda en sık uygulanan kemoterapi protokolünün ABVD olduğu görülmektedir (%98,9). ABVD rejiminin yan etki ve toksisitelerinin az olması nedeniyle kliniğimizde uzun yıllardan beri tercih edilmektedir. İleri evre HL olguları için bazı merkezlerde BEACOPP veya arttırılmış doz (Escalated) BEACOPP rejimleri kullanılmaktadır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalardan yalnız birine BEACOPP tedavisi uygulanmıştır. BEACOPP rejimi yan etkilerinin ABVD'ye kıyasla daha fazla görülmesi ve daha uzun süre hastane yatışı gerektirmesi nedeniyle kliniğimizde daha az tercih edilmiştir.

Tüm HL olgularımızın %16,7'si ise YDKT ve sonrasında PKHN ile tedavi edilmişlerdir.

Çalışmamızda yer alan HL olgularına ait sağ kalım sonuçları literatürde yer alan verilerle uyumludur. Evre I,II ve III' de 5 yıllık sağ kalım oranları %90'ın üzerindedir. Tüm olgularda 5 yıllık genel sağ kalım oranı ise %87,8 bulunmuştur.

Ülkemizde Coşkun ve ark. yaptıkları erken evre HL hastalarının tedavi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada 5 yıllık genel sağ kalım oranını %90, hastalıksız sağ kalım oranını ise %55 olarak bulmuşlardır [131]. Çalışmada elde edilen sağ kalım oranları bizim çalışmamızda yer alan erken evre (evre I ve II) HL olguları ile oldukça benzerdir.

Bu çalışmada erken ve ileri evre HL olgularının da yer aldığı tüm hastalar için yapılan analizde evre, "B" semptomu varlığı, ESH, serum LDH düzeyi, ECOG skoru, anemi varlığı, IPS skorunun sağkalım üzerine etkili faktörler olarak bulundu. Tek değişkenli analiz sonuçlarında prognostik olan bu faktörlerin çok değişkenli analiz metotları ile yeniden değerlendirilmesi sonucunda da sağkalım açısından bağımsız birer olumsuz prognostik faktör olarak önemlerini korudular.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan Hodgkin Lenfoma olguları geriye dönük olarak incelemiş olsa da elde edilen sonuçlar geniş hasta sayısı ve çok farklı bölgelerden gelen hastaların değerlendirilmesi nedeniyle son derece önemlidir. Ülkemizdeki HL hastalarına ait tedavi başarısı ve prognostik faktörlerin yer aldığı yayımlanmış makale sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu çalışma, tedavi sonrasında elde edilen sağkalım sonuçları ve prognostik faktörlerin belirlenmesi nedeniyle HL olguları ile ilgili ülkemizde bundan sonra yapılacak çalışmalara bir kaynak olma özelliği taşımakta ve literatüre katkıda bulunmaktadır.

Çalışmamızda erken evre HL hastalarında tedavi sonuçları Avrupa ve Amerika'daki birçok kanser merkezinde elde edilen sonuçlarla benzerdir. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçlarının sağlıklı ve düzenli bir şekilde kayıt altına alınması ve bu kayıt sisteminin standardizasyonu ile gelecek yıllarda tüm kanser olgularının sıklığı ve mortalite oranlarını belirlemek mümkün olacaktır.

HL olgularında kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemleri ile yüksek oranda uzun süreli sağkalım sağlamak, hatta kür elde etmek mümkündür. Sağlanan başarı ile bu hastalar uzun dönem takiplerinde tedaviye bağlı geç yan etkiler ve ikincil maligniteler açısından dikkatle izlenmelidir ve buna yönelik ileriye dönük yeni çalışmalar yapılmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Kasper D.L., B.E., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, . 16th ed. 2004.
2. Rosen PJ, L.R., Haskell CM. , *Hodgkin's Disease In:Cancer Treatment*. . 4.th ed, ed. H.C. (ed). 1995, Philadelphia.: W.B. Saunder Company. 951-979.
3. DeVita VT, M.P., Harris NL. and *Hodgkin's Disease In:*. 5th ed. ed. Cancer Principles and Practice of Oncology. 1997, Philadelphia: Lippincott-Raven 2242-2283.
4. RS., S., *Hodgkin's Disease*. . 10th ed. Wintrobe's Clinical Hematology, ed. F.F. In: Lee RG, Lukens J et al. (eds). 1999, Egypt: Mass Pub. 2538-2571.
5. Horning JH, ed. *Hodgkin Lymphoma. In:* . 6th ed. Williams Hematology., ed. L.M. Beutler E, Coller BS, and S.U.e. Kipps TJ. 2001, McGraw-hill.; . 1215-1235.
6. Bray, F., et al., *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995*. Eur J Cancer, 2002. **38**(1): p. 99-166.
7. <http://www.kanser.gov.tr>.
8. Alexander, F.E., et al., *Community lifestyle characteristics and lymphoid malignancies in young people in the UK*. Eur J Cancer, 1991. **27**(11): p. 1486-90.
9. Clarke, C.A., et al., *Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(6): p. 1441-7.
10. Stein, R.S., *Hodgkin's Disease*. . 10th ed. Wintrobe's Clinical Hematology, ed. F.F. In: Lee RG, Lukens J et al. (eds). 1999, Egypt: Mass Pub. 2538-2571.
11. Chang, E.T., et al., *Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(19): p. 1466-74.
12. Freedman, L.S., et al., *A comparison of population-based cancer incidence rates in Israel and Jordan*. Eur J Cancer Prev, 2003. **12**(5): p. 359-65.
13. Goldin, L.R., et al., *A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma: evidence for a susceptibility gene on chromosome 4*. J Med Genet, 2005. **42**(7): p. 595-601.
14. Oza, A.M., et al., *A clinical and epidemiological study of human leukocyte antigen-DPB alleles in Hodgkin's disease*. Cancer Res, 1994. **54**(19): p. 5101-5.
15. Glaser, S.L., et al., *Social class and risk of Hodgkin's disease in young-adult women in 1988-94*. Int J Cancer, 2002. **98**(1): p. 110-7.
16. Carter, C.D., et al., *Cancer incidence following infectious mononucleosis*. Am J Epidemiol, 1977. **105**(1): p. 30-6.
17. Hjalgrim, H., et al., *Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(18): p. 1522-8.
18. Jarrett, R.F., *Viruses and Hodgkin's lymphoma*. Ann Oncol, 2002. **13 Suppl 1**: p. 23-9.
19. Evans, A.S. and N.M. Gutensohn, *A population-based case-control study of EBV and other viral antibodies among persons with Hodgkin's disease and their siblings*. Int J Cancer, 1984. **34**(2): p. 149-57.
20. Jarrett, R.F. and J. MacKenzie, *Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease*. Semin Hematol, 1999. **36**(3): p. 260-9.
21. Enblad, G., et al., *Lack of correlation between EBV serology and presence of EBV in the Hodgkin and Reed-Sternberg cells of patients with Hodgkin's disease*. Int J Cancer, 1997. **72**(3): p. 394-7.
22. Adami, J., et al., *Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden*. Br J Cancer, 2003. **89**(7): p. 1221-7.

23. Ekstrom, K., et al., *Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(4): p. 963-70.
24. Vineis, P., et al., *Lymphomas and multiple sclerosis in a multicenter case-control study*. Epidemiology, 2001. **12**(1): p. 134-5.
25. Vineis, P., et al., *Haematopoietic cancer and medical history: a multicentre case control study*. J Epidemiol Community Health, 2000. **54**(6): p. 431-6.
26. Landgren, O., et al., *Personal and family history of autoimmune diabetes mellitus and susceptibility to young-adult-onset Hodgkin lymphoma*. Int J Cancer, 2006. **118**(2): p. 449-52.
27. Glaser, S.L., et al., *Smoking and Hodgkin lymphoma risk in women United States*. Cancer Causes Control, 2004. **15**(4): p. 387-97.
28. Gallus, S., et al., *Cigarette smoking and risk of Hodgkin's disease*. Eur J Cancer Prev, 2004. **13**(2): p. 143-4.
29. Wolk, A., et al., *A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden)*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(1): p. 13-21.
30. Harris, N.L., *Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading*. Semin Hematol, 1999. **36**(3): p. 220-32.
31. Mason, D.Y., et al., *Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity*. Am J Surg Pathol, 1994. **18**(5): p. 526-30.
32. Regula, D.P., Jr., R.T. Hoppe, and L.M. Weiss, *Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease*. N Engl J Med, 1988. **318**(4): p. 214-9.
33. Anagnostopoulos, I., 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**(5): p. 1889-99.
34. Marafioti, T., et al., *Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells*. N Engl J Med, 1997. **337**(7): p. 453-8.
35. Kuppers, R., et al., *Cellular origin of human B-cell lymphomas*. N Engl J Med, 1999. **341**(20): p. 1520-9.
36. Pileri, S.A., et al., *Is Hodgkin's disease a unique entity?* Leuk Lymphoma, 1995. **15 Suppl 1**: p. 3-6.
37. Filippa, D.A., et al., *CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: clinical, immunophenotypic, histologic, and genetic characteristics and differences with Hodgkin's disease*. Blood, 1996. **87**(7): p. 2905-17.
38. Watanabe, K., et al., *Varied B-cell immunophenotypes of Hodgkin/Reed-Sternberg cells in classic Hodgkin's disease*. Histopathology, 2000. **36**(4): p. 353-61.
39. MacLennan, K.A., et al., *Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients*. Cancer, 1989. **64**(8): p. 1686-93.
40. Kinney, M.C., et al., *Lymphocyte-depletion Hodgkin's disease. Histopathologic diagnosis of marrow involvement*. Am J Surg Pathol, 1986. **10**(3): p. 219-26.
41. Dorfman, R.F. and T.V. Colby, *The pathologist's role in management of patients with Hodgkin's disease*. Cancer Treat Rep, 1982. **66**(4): p. 675-80.
42. Dich, N.H., Z.D. Goodman, and M.A. Klein, *Hepatic involvement in Hodgkin's disease. Clues to histologic diagnosis*. Cancer, 1989. **64**(10): p. 2121-6.
43. Kern, W.H., A.G. Crepeau, and J.C. Jones, *Primary Hodgkin's disease of the lung. Report of 4 cases and review of the literature*. Cancer, 1961. **14**: p. 1151-65.

44. Devaney, K. and E.S. Jaffe, *The surgical pathology of gastrointestinal Hodgkin's disease*. Am J Clin Pathol, 1991. **95**(6): p. 794-801.
45. Quinones-Avila Mdel, P., et al., *Hodgkin lymphoma involving Waldeyer ring: a clinicopathologic study of 22 cases*. Am J Clin Pathol, 2005. **123**(5): p. 651-6.
46. Goedert, J.J., et al., *Spectrum of AIDS-associated malignant disorders*. Lancet, 1998. **351**(9119): p. 1833-9.
47. Bellas, C., et al., *Pathological, immunological, and molecular features of Hodgkin's disease associated with HIV infection. Comparison with ordinary hodgkin's disease*. Am J Surg Pathol, 1996. **20**(12): p. 1520-4.
48. Friedberg, J.W., 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**(1): p. 85-92.
49. Weihrauch, M.R., et al., *Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease*. Ann Hematol, 2002. **81**(1): p. 20-5.
50. Isasi, C.R., P. Lu, and M.D. Blaufox, *A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma*. Cancer, 2005. **104**(5): p. 1066-74.
51. von Wasielewski, R., et al., *Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype*. Am J Pathol, 1997. **151**(4): p. 1123-30.
52. Hall, P.A. and A.J. D'Ardenne, *Value of CD15 immunostaining in diagnosing Hodgkin's disease: a review of published literature*. J Clin Pathol, 1987. **40**(11): p. 1298-304.
53. Zukerberg, L.R., et al., *Coexpression of CD15 and CD20 by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease*. Am J Pathol, 1991. **139**(3): p. 475-83.
54. Lister, T.A., et al., *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting*. J Clin Oncol, 1989. **7**(11): p. 1630-6.
55. Hasenclever, D. and V. Diehl, *A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease*. N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1506-14.
56. Horwich, A., et al., *An analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease*. Radiother Oncol, 1986. **7**(2): p. 95-106.
57. Mendenhall, N.P., et al., *The role of prognostic factors in treatment selection for early-stage Hodgkin's disease*. Am J Clin Oncol, 1994. **17**(3): p. 189-95.
58. Specht, L., et al., *Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment*. Cancer, 1988. **61**(8): p. 1719-27.
59. Hughes-Davies, L., et al., *Stage IA-IIB Hodgkin's disease: management and outcome of extensive thoracic involvement*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(2): p. 361-9.
60. Mauch, P., et al., *Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation*. J Clin Oncol, 1988. **6**(10): p. 1576-83.
61. Prosnitz, L.R., et al., *Supradiaphragmatic Hodgkin's disease: significance of large mediastinal masses*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1980. **6**(7): p. 809-13.
62. Zagars, G. and P. Rubin, *Laparotomy-staged IA versus IIA Hodgkin's disease. A comparative study with evaluation of prognostic factors for stage IIA disease*. Cancer, 1985. **56**(4): p. 864-73.

63. Levi, J.A. and P.H. Wiernik, *Limited extranodal Hodgkin's disease. Unfavorable prognosis and therapeutic implications.* Am J Med, 1977. **63**(3): p. 365-72.
64. Ferme, C., et al., *Prognosis of patients with advanced Hodgkin's disease: evaluation of four prognostic models using 344 patients included in the Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte Study.* Cancer, 1997. **80**(6): p. 1124-33.
65. Ranson, M.R., et al., *An analysis of prognostic factors in stage III and IV Hodgkin's disease treated at a single centre with MVPP.* Ann Oncol, 1991. **2**(6): p. 423-9.
66. Dienstbier, Z., et al., *A multivariate analysis of prognostic factors in adult Hodgkin's disease.* Neoplasma, 1989. **36**(4): p. 447-56.
67. Klimm, B., et al., *Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group.* J Clin Oncol, 2005. **23**(31): p. 8003-11.
68. Specht, L. and N.I. Nissen, *Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV.* Eur J Haematol, 1988. **41**(4): p. 359-67.
69. Straus, D.J., et al., *Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy.* J Clin Oncol, 1990. **8**(7): p. 1173-86.
70. Wiedmann, E., et al., *Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease.* Leuk Lymphoma, 1999. **34**(5-6): p. 545-51.
71. Diehl V., Brillant C., Farnklin J., et al. *BEACOPP Chemotherapy for Advanced Hodgkin's Disease: Results of Further Analysis of the HD9- and HD12- trials of the German Hodgkin Study Group. (GHSG). [abstract].* Blood. 2004; 104:91a.
72. Bartl, R., et al., *Assessment of bone marrow histology in the malignant lymphomas (non-Hodgkin's): correlation with clinical factors for diagnosis, prognosis, classification and staging.* Br J Haematol, 1982. **51**(4): p. 511-30.
73. Bonadonna, G., P. Valagussa, and A. Santoro, *Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results.* Ann Intern Med, 1986. **104**(6): p. 739-46.
74. de Wit, M., et al., *18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma.* Ann Oncol, 2001. **12**(1): p. 29-37.
75. Mauch, P.M., *Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease.* Blood, 1994. **83**(2): p. 318-29.
76. Greer J.P., Foerster J., Lukens J.N, Rodgers G.M., Paraskevas F., Glader B., *Hodgkin Disease, Chapter 95, 2.nd Edition Wintrobe's Clinical Hematology, 2521- 2524, 2004.*
77. Wolf J, Tesch H, Parsa-Parsi R, et al. *Current Clinical trials of the treatment of adult Hodgkin's Disease: Commen Strategies and perspectives.* Ann Oncol 1989; 9 (5) : 79-82.
78. Bonadonna, G., et al., *Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP.* Cancer, 1975. **36**(1): p. 252-9.
79. Canellos, G.P., et al., *Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD.* N Engl J Med, 1992. **327**(21): p. 1478-84.
80. Duggan, D.B., et al., *Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial.* J Clin Oncol, 2003. **21**(4): p. 607-14.

81. Meyer, R.M., et al., *Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol, 2005. **23**(21): p. 4634-42.
82. Diehl, V., et al., *Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003: p. 225-47.
83. Ekstrand, B.C., et al., *Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial*. Blood, 2003. **101**(11): p. 4285-9.
84. Rehwald, U., et al., *Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group*. Blood, 2003. **101**(2): p. 420-4.
85. Diehl, V., et al., *BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group*. Ann Oncol, 1997. **8**(2): p. 143-8.
86. Jacob Adams M, Stuart L, Steven C. *Cardiovascular Status in Long-Term Survivors of Hodgkin's Disease Treated With Chest Radiotherapy*, Journal of Clinical Oncology, 2004; 22 (15).
87. Santoro, A., 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**(1): p. 27-37.
88. Eghbali, H., et al., *Combination of ABVD and radiotherapy in early stages of Hodgkin's disease: analysis of a series of 94 patients. Pierre and Marie Curie Group (GPMC)*. Radiother Oncol, 1990. **18**(2): p. 127-36.
89. Bonfante V, Vivani S, Devizz I, et al. *Ten-year experience with ABVD plus radiotherapy: subtotal nodal (STNI) versus involved-field (IFRT) in early stage Hodgkin's disease*. Proc ASCO. 2001; 20:281a.
90. Sieber, M., et al., *Treatment of Hodgkin's disease: current strategies of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group*. Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 6**: p. 23-9.
91. Santora A, Bonfante V, Vivianni S, et al. *Subtotal vs involved field irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's Disease*. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 1271.
92. Noordijk E, Carde P, Hagenbee K, A. *Combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with crinical stage I-II Hodghin's Disease. Six year results of the EORTC-GMPC controlled clinical trials 'H7-VF' and 'H7-F' and 'H7-U'*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 39: 173.
93. Devita VT, Jr., Serpik AA, Karbone PP. *Combination Chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's Disease*. Ann Intern Med. 1970; 73:881-895.
94. Longo, D.L., et al., *Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease*. J Clin Oncol, 1986. **4**(9): p. 1295-306.
95. Connors J.M., *Evolving Approaches to Primary Treatment of Hodgkin Lymphoma*, ASH Education Book, 239-244, 2005.
96. Bonadonna, G., et al., *Primary and salvage chemotherapy in advanced Hodgkin's disease: the Milan Cancer Institute experience*. Ann Oncol, 1991. **2 Suppl 1**: p. 9-16.
97. Connors, J.M., *Is cyclic chemotherapy better than standard four-drug chemotherapy for Hodgkin's disease? Yes*. Important Adv Oncol, 1993: p. 189-95.
98. Bartlett, N.L., et al., *Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report*. J Clin Oncol, 1995. **13**(5): p. 1080-8.

99. *Horning SJ., Hoppe RT, Advani R, et al. Efficacy and late effects of Stanford V Chemotherapy and Radiotherapy in untreated Hodgkin's Disease. Mature Data in early and advanced stage patients. [abstract 308]. Blood. 2004; 104: 92a.*
100. *Bierman, P.J., et al., The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Ann Oncol, 2002. 13(9): p. 1370-7.*
101. *Schmitz, N., et al., Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet, 2002. 359(9323): p. 2065-71.*
102. *Diehl v, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP, a new dose escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol 1997;8:1943.*
103. *Diehl V., Farnklin J., Pfreundschuh M., et al. Standard and increased Dose BEACOPP Chemotherapy compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 2003; 348: 2386-2395.*
104. *Diehl, V., et al., Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med, 2003. 348(24): p. 2386-95.*
105. *Engert, A., et al., Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol, 2009. 27(27): p. 4548-54.*
106. *Diehl, V., et al., Further chemotherapy versus low-dose involved-field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advanced Hodgkin's disease. German Hodgkins' Study Group (GHSG). Ann Oncol, 1995. 6(9): p. 901-10.*
107. *Aleman, B.M., et al., Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 2003. 348(24): p. 2396-406.*
108. *Ferme, C., et al., Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: results of the groupe d'etudes des lymphomes de l'Adulte H89 trial. Blood, 2000. 95(7): p. 2246-52.*
109. *Josting, A., et al., New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. J Clin Oncol, 2002. 20(1): p. 221-30.*
110. *Martin, A., et al., Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol, 2001. 113(1): p. 161-71.*
111. *Moskowitz, C.H., et al., Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol, 2004. 124(5): p. 645-52.*
112. *Palitel O., Rubinstin C., Or R et al. Factors Associated With Survival in Patients With Progressive Disease Following Autologous Transplant for Lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2003; 32: 565-569.*
113. *Moskowitz, C.H., et al., A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood, 2001. 97(3): p. 616-23.*

114. Bartlett, N.L., *Therapies for relapsed Hodgkin lymphoma: transplant and non-transplant approaches including immunotherapy*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 245-51.
115. Josting, A., et al., *Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease*. Ann Oncol, 2002. **13**(10): p. 1628-35.
116. Ferme, C., et al., *Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial*. J Clin Oncol, 2002. **20**(2): p. 467-75.
117. Gutierrez-Delgado, F., et al., *Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: busulfan, melphalan and thiotepa compared to a radiation-based regimen*. Bone Marrow Transplant, 2003. **32**(3): p. 279-85.
118. Sureda, A., et al., *Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group*. J Clin Oncol, 2001. **19**(5): p. 1395-404.
119. Linch, D.C., et al., *Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial*. Lancet, 1993. **341**(8852): p. 1051-4.
120. Lin, T.S., et al., *Second autologous stem cell transplant for multiply relapsed Hodgkin's disease*. Bone Marrow Transplant, 2002. **29**(9): p. 763-7.
121. Schmitz N., Haverkamp H., Josting A et al. *Long Term Follow up in Relaps Hodgkin's Disease: Updated Results of the HD-R1 Study Comparing Conventional Chemotherapy (cCT) to High Dose Chemotherapy (HDCT) With Autologous Haemopoietic Steam Cell Transplantation (ASCT) of the GHSG and the Working Party Lymphoma of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [abstract]*. Proc ASCO. 2005; 23: 562S.
122. Kewalramani, T., et al., *Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. Bone Marrow Transplant, 2003. **32**(7): p. 673-9.
123. Constanst M., Sureda A., Aranz R. Et al *Relaps After Autologous Stem Cell Transplantation for Hodgkin's Lymphoma: Prognostics Affecting Long Term Outcome*. Eur J Haematol. 2004; 73: 53.
124. Vandenberghe, E., et al., *Role of a second transplant in the management of poor-prognosis lymphomas: a report from the European Blood and Bone Marrow Registry*. J Clin Oncol, 1997. **15**(4): p. 1595-600.
125. Peniket, A.J., et al., *An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2003. **31**(8): p. 667-78.
126. Akpek, G., et al., *Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2001. **19**(23): p. 4314-21.
127. Freytes, C.O., et al., *Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry*. Blood, 2004. **104**(12): p. 3797-803.

128. Josting, A., et al., *Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group*. J Clin Oncol, 2005. **23**(7): p. 1522-9.
129. Rahmouni, A., A. Luciani, and E. Itti, *Quantitative CT analysis for assessing response in lymphoma (Cheson's criteria)*. Cancer Imaging, 2005. **5 Spec No A**: p. S102-6.
130. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. J Clin Oncol, 2007. **25**(5): p. 579-86.
131. Coşkun, H.Ş., Er, Ö., Eser, B., ve ark. (2002), Erken evre Hodgkin hastalığı: Erciyes Üniversitesi deneyimi. Erciyes Tıp Dergisi; 24 (3): 120-5.