

ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMASI

Sevgi GÖZDAŞOĞLU*

Lenfomalar, lenforetiküler hücrelerden köken alan malign hastalıklardır. Bu tip hücreler özellikle lenf bezlerinde bulunur, bu nedenle çoğu kez lenf bezlerinin tümöröl büyümesi önde gelen klinik semptomu oluşturur. Lenfoma terimi epidemiyolojik, histolojik, immünolojik ve prognoz olarak farklı heterojen bir grup hastalığı kapsamaktadır. Lenfomaların, Hodgkin lenfoması (HL) ve Hodgkin dışı malign lenfoma olmak üzere iki önemli alt grubu vardır.

Thomas Hodgkin 1832'de yaygın lenfadenopatisi ve splenomegalisi olan yedi hastayı tarif etmiş ve 1865'de Samuel Wilks benzer hastalarını raporlayarak bu hastalığa "Hodgkin Lenfoması" ismini vermiştir. Sternberg ve Reed, 1898 ve 1902'de, Hodgkin lenfoması için patognomik olan binukleer ve multinukleer dev hücreleri tanımlamışlardır. Seif ve Spriggs 1967'de sitogenetik araştırmalarla HL'da malign hücrelerin klonal orijinli olduğunu saptamışlardır.

EPİDEMİYOLOJİ

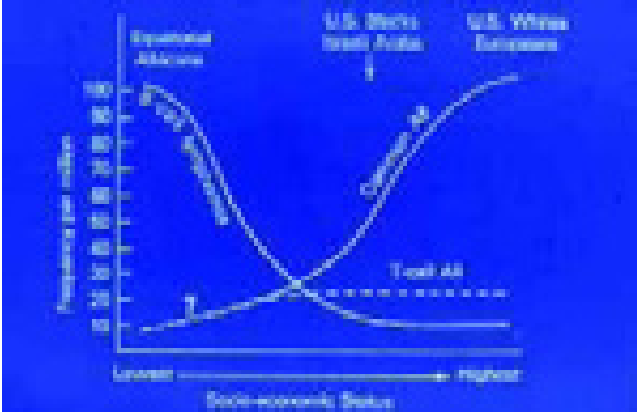
Endüstriyel ülkelerle gelişmekte olan ülkeler arasında çocukluk çağı malign hastalıkları insidansında belirgin farklar vardır ve tümör dağılımı ülkeden ülkeye değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülen üç malign hastalık sırasıyla lösemi, santral sinir sistemi tümörleri ve malign lenfomadır. Amerika Birleşik Devletlerinde on beş yaşın altında, kanserden ölen çocukların dörtte üçünde ölüm nedeni lösemi ve santral sinir sistemi tümörleridir. Her iki hastalıkta, Afrika'da daha az oranlarda örneğin lösemi %7 oranında görülmektedir. Uganda'da kanserden ölen çocukların %50'sinde neden malign lenfomadır. Ramot ve Magrath, lenfoid malign hastalıkların çevresel faktörlerle ve özellikle sosyo-ekonomik koşullarla ilgili olduğu varsayımını ileri sürmektedirler. Sosyo-ekonomik koşulların düşük olduğu ülkelere Ekvatoryal Afrika'da, B-hücreli lenfomalar predominanttır ve ALL enderdir. Sosyo-ekonomik koşulların iyi olduğu Amerikalı beyazlarda ve Avrupalılar-

Tablo 1. AÜTF Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında izlenen 164 Olgunun Özellikleri (1964-1990)

| Özellik | Olgu sayısı | % |
|--------------------|-------------|------|
| YAŞ (YIL) | | |
| 0-5 | 30 | 18.3 |
| 5-10 | 83 | 50.6 |
| 10-15 | 51 | 31.1 |
| SEKS | | |
| Erkek | 124 | 75.6 |
| Kız | 40 | 24.4 |
| KLİNİK EVRE | | |
| I | 20 | 12.2 |
| II | 19 | 11.6 |
| III | 32 | 19 |
| IV | 93 | 57.2 |
| HİSTOLOJİK SUBTİP | | |
| LP | 29 | 17.6 |
| NS | 21 | 12.8 |
| MC | 105 | 64.2 |
| LD | 8 | 4.8 |
| SINIFLANDIRILMAYAN | 1 | 0.6 |

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

da "common ALL" en çok görülen malign hastalıktır ve 2-5 yaş grubunda peak yapar. İntermediyer ekonomik koşulları olan popülasyonlarda (Amerikalı zenciler ve İsraili Araplar) B hücreli lenfomalar nadirdir. ALL Afrika'ya göre daha sıktır, T-hücreli ALL oranı yüksektir (Şekil 1).



Şekil 1. Çevresel faktörlerle malign lenfoma arasındaki ilişki

Türkiye'de malign lenfomalar, lösemiden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar Hodgkin hastalığının üç tipi olduğunu düşündürmektedir.

Tip I Hodgkin Hastalığı: 14 yaşın altında görülür. Erkek çocuklarda fazladır ve MC tip egemendir.

Tip II Hodgkin Hastalığı veya Adült Form: 15-34 yaşlar arasında görülür NS tip egemendir.

Tip III Hodgkin Hastalığı veya Yaşlı Adült Form: 55-74 yaşlarda saptanır.

Türkiye'de bir çok merkezin verileri değerlendirildiğinde pediatrik yaş grubunda, Hodgkin lenfomasının 10 yaşın altına kayması, erkek çocuklarda fazla görülmesi, MC histopatolojik tip egemenliği Türk çocuklarında tip I Hodgkin

hastalığı olduğunu göstermektedir (Tablo 1). Türkiye'de malign lenfoma epidemiyolojisine yönelik planlı araştırmalar yapılmamıştır.

Yaş Dağılımı:

Hodgkin lenfoması herhangi bir yaşta görülebilir. Endüstriyel ülkelerde yaş dağılımı bimodaldir. Yaş dağılımı incelendiğinde birinci zirve 25 yaşta, ikinci zirve 50 yaş civarındadır. Non-endüstriyel ülkelerde hastalık erken yaşlara kayar ve bimodal yaş dağılımı yoktur. Çocuklarda erkek/kız oranı 3/1'dir.

Etiyoloji:

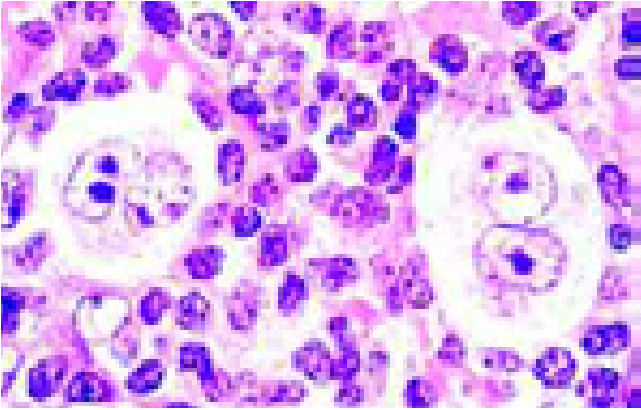
HL'nin etiyolojisi kesinlikle bilinmemektedir. HL immünojenik bozukluklarla birlikte yüksek oranlarda görülmektedir. Bazı araştırmacılar "dual" etiyoloji varsayımını ileri sürmektedir. Çocuk ve gençlerde görülen HL ile orta ve ileri yaşlarda saptanan hastalığın farklı etiyolojik nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir. Primer immün yetmezliği olan hastalarda lenfoma gelişme riski çok fazladır. Bu immün yetmezlik durumları; ataksi-telenjektazi, Wiskott Aldrich sendromu, Chediak-Higashi sendromu, IgA eksikliği, kombine immün yetmezlik ve X-linked lenfoproliferatif sendromdur. Primer immün yetmezlik sendromları dışında, immünosüpresif tedavi verilen böbrek ve kalp transplantasyonu yapılan hastalarda veya AİDS dahil çeşitli kazanılmış immünite bozukluğu olan bireylerde Hodgkin hastalığını da içeren çeşitli malign lenfomalar artmış oranlarda saptanmaktadır.

Benzen, fenoksi asit ve klorfenol gibi kimyasal maddelerle de malign lenfoma oluşabilmektedir. Antikonvülzan tedavi alan hastalarda HL'nin meydana geldiği raporlanmıştır. Birden fazla çocuğunda HL saptanan ailelerde bildirilmiştir. Bu hastalarda HLA grubundan A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin sık görüldüğü raporlanmıştır. Ayrıca monozigotik

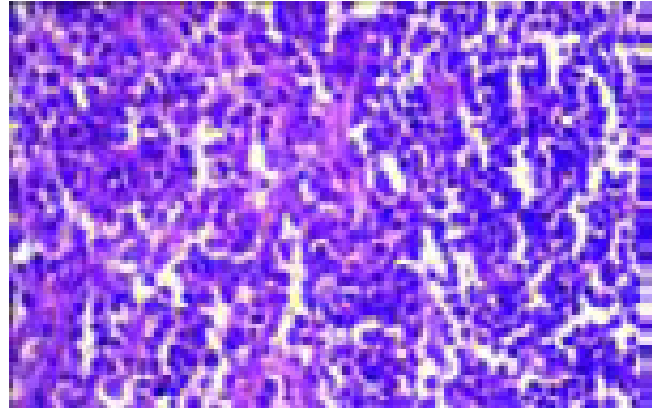
Tablo 2. Hodgkin hücrelerinin yaptığı sitokinler

| Sitokin | Hodgkin Lenfomasındaki biyolojik özellik |
|---------------|---|
| IL-1 | Lenfoproliferasyon, ateş, gece terlemesi. |
| IL-2 | |
| IL-5 | Eozinofilik infiltrasyon |
| IL-6 | |
| TNF- α | Ağırılık yitmesi. |
| TNF- β | |
| IFN | |
| GM-CSF | Lökosit / eozinofil infiltrasyonu |
| G-CSF | Miyeloproliferasyon |
| M-CSF | |
| *TGF- β | Fibrozis |

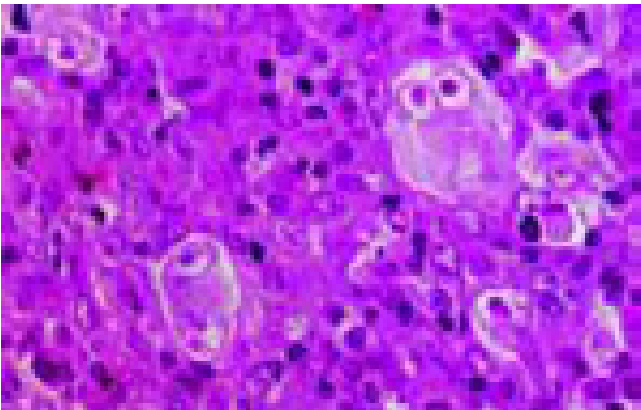
* transforming growth F- β



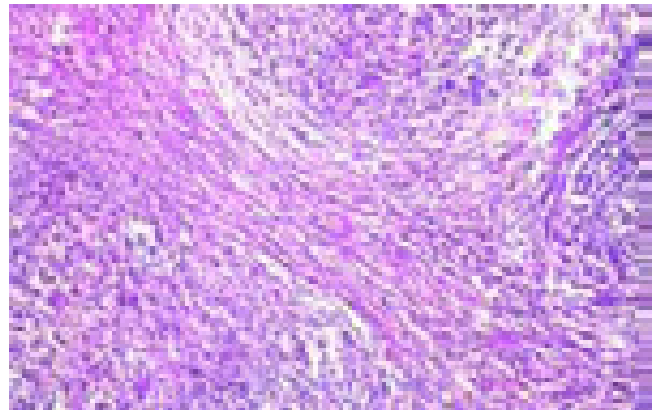
Resim 1. Reed-Sternberg hücreleri



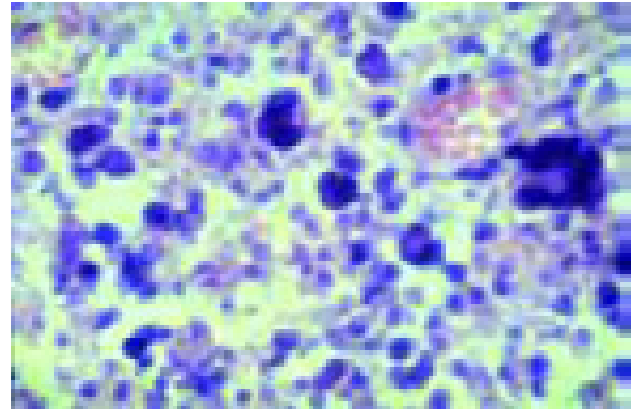
Resim 2. Lenfositten zengin tip HL



Resim 3. Miks sellüler tip HL



Resim 4. Nodüler sklerozan tip HL



Resim 5. Lenfositten yoksun tip HL

ikizlerde HL insidansının, dizigotik ikizlerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu data familial HL'da çevresel faktörlerden çok genetik duyarlılığın önemli olduğunu düşündürmektedir. Toksikektomize bireylerde HL, 2,7 ile 3,2 kez daha fazla görülmektedir. Son yıllarda çok sayıda yayınla gündeme gelen EBV-HL birlikteliği ve LP histopatolojik tipin diğer tiplerden farklı özellikler göstermesi de dikkati çekmektedir. Reed-Sternberg hücrelerinde EBV'nun latent gen ürünü olan LMP1 gösterilmiştir. LMP1, bcl 2 (apoptozisi inhibe eden gen) ekspresyonunu artırarak B hücrelerini apoptotik hücre ölümünden korumaktadır. Bu da HL'nin bazı subgruplarında EBV'nin rolünü düşündürmektedir. EBV genomunu Hodgkin'li doku örneklerinde %20-80 oranında saptayan çalışmalar vardır.

Patoloji:

Hodgkin hastalığının tanısı lenfositler, histiositler, granülositler, eozinofiller, plazma hücreleri ve fibroblastlardan oluşan bir hücre topluluğunda Reed-Stenberg hücrelerinin (RSH) görülmesiyle konur. L ve H hücreleri ("popcorn" patlamış mısır hücreleri) ve laküner hücreler RSH'nin varyantlarıdır. Diagnostik RSH'ı büyük, binükleer veya çok çekirdekli hücrelerdir. Çekirdekte nükleolusları belirgindir (Resim 1). RSH neoplastik hücrelerdir, hücre kökeni tam olarak bilinmemektedir. RSH'de CD30 (Ki-1), CD25 (interlökin-2-reseptörü) pozitifdir.

RSH'nin immünofenotipi Hodgkin lenfomasının histopatolojik subtipiyle değişmektedir. Nodüler skleroz, miks tip, lenfositten yoksun tip HL'da bu hücreler CD15+, CD45+'tir. Lenfositten zengin tipte ise CD15-, CD45+'tir. Lenfositten zengin tip HL'nin B-hücre orjinli olduğu kabul edilmektedir. RSH, CD 25+ ve CD30+'tir. Ayrıca bu iki reseptör moleküllerin solubl formları HL'lı hastaların serumlarında da bulunmaktadır. Serumda CD 30'un bulunmasının prognozunu saptanmasında önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Hodgkin hücrelerinin yaptığı sitokinler ve bunların HL'daki biyolojik özelliklerle ilişkisi tablo 2'de gösterilmiştir.

1. Lenfositten zengin tip (LP)

Nadir görülen bir tiptir. Tüm olguların yaklaşık %6'sını oluşturur. Diffüz bazen nodüler, matür lenfosit ve değişken

Tablo 3. Hodgkin hastalığının histopatolojik sınıflandırılması ve rölatif sıklık

| Rye Sınıflandırılması | Rölatif sıklık (%) |
|------------------------|--------------------|
| Lenfosit egenmeliği | 5-10 |
| Nodüler sklerozis | 40-60 |
| Miks sellüler tip | 15-30 |
| Lenfositten yoksun tip | <5 |

Lanzkowsky, 1995

Günümüzde REAL klasifikasyonu kullanılmaktadır (tablo 4).

Tablo. 4 REAL sınıflandırılması

- Lenfosit predominant Hodgkin hastalığı
- Klasik Hodgkin Hastalığı
 - Nodüler sklerozan.
 - Miks sellüler.
 - Lenfositten yoksun tip.
 - Lenfositten zengin klasik tip.



Resim 5. Evre IV B olan HL'lı olgu

sayıda benign histiosit infiltrasyonu ile karakterizedir (Resim 2). Bu tipte, RSH'ni bulmak son derece güçtür. Varyant hücreler, "pop-corn" hücreleri veya fil ayağı görünümünde olan hücreler saptanabilir. Eozinofiller, nötrofiller ve plazma hücreleri gibi diğer hücreler çok az sayıdadır veya yoktur. Nekroz ve fibrozis bulguları yok denecek kadar azdır. Hastaların çoğu erkektir ve çoğunlukla otuz beş yaşından küçüktür. Hastalık sınırlıdır ve prognoz çok iyidir.

II. Miks Sellüler tip (MC)

LP ile LD tipleri arasında olan intermediyer tiptir. Tipik RSH çok sayıdadır ama lenfositler LP tipe göre daha azdır. Lenf nodu çoğu kez diffüz tutulmuştur. Eozinofilleri, plazma hücrelerini ve benign histiositleri içeren heterojen hücreli bir infiltrasyon vardır (Resim 3). Küçük nekroz ve fibrozis alanları bulunabilir. MC tip HL'sı erkeklerde fazladır. MC tip bütün klinik evrelerle birlikte görülebilir de, hastalık olguların çoğunda yaygındır ve sık olarak sistemik bulgularla birlikte görülür.

III. Lenfositten yoksun tip (LD)

Az görülen bir tiptir. Lenfositler az sayıdadır. RSH ve RSH'nin pleomorfik varyantları göreceli olarak çoktur (Resim 4). Diffüz fibrozis ve retiküler varyantlar olmak üzere iki morfolojik formu vardır.

-**Diffüz fibrozis:** Lenf nodu hiposellülerdir ve "proteinaceous" fibriller materyelle kaplıdır. Pleomorfik histiositler, az sayıda tipik ve atipik RSH ve az sayıda lenfositler fibriller materyal içinde dağılmıştır.

-**Retiküler varyant:** Retiküler varyant daha sellülerdir ve RSH'ne benzeyen çok anaplastik, büyük, pleomorfik hücrelerden oluşmuştur. Yalnız birkaç tipik RSH saptanabilir. Olguların çoğu ileri yaş erkeklerdir ve sistemik bulgularla birlikte yaygın hastalık vardır. HL'nın agresif formudur.

IV. Nodüler sklerozan tip (NS)

Gelişmiş ülkelerde en fazla görülen tiptir. Klinik ve histolojik olarak diğer üç formdan farklıdır. Morfolojik olarak iki özellikle karakterizedir. Birincisi, RSH'nin özel bir varyantı olan laküner hücrelerin bulunması; ikincisi dokuyu nodüllere bölen kollagen bantların saptanmasıdır (Resim 5). Fibrozis az veya çok olabilir. Sellüler infiltrasyonda farklı oranlarda lenfositler, eozinofiller ve laküner hücreler vardır. Klasik RSH nadirdir.

Klinik olarak NS tip HL çeşitli özellikleri vardır. Kadınlarda en sık görülen tiptir. Aşağı servikal, supraklaviküler ve mediastinal lenf nodlarının tutulması belirgin özelliklerdendir. Olguların çoğu adolesan veya genç adüldür. Klinik evre I ve II'de prognoz iyidir.

Hodgkin lenfomasının tanısı, RSH'nin idantifikasyonu ve NS tipte laküner hücrelerin görülmesiyle konur.

Bütün histopatolojik tiplerde dalak, karaciğer, kemik iliği ve diğer organlar ve dokular tutulabilir.

İnterfolliküler tip HL:

Lenf nodu folliküler hiperplazinin tüm özelliklerini gösterir, yalnız interfolliküler lokalizasyonda tek odakta veya multipl odakta Hodgkin hastalığının histopatolojik bulguları dikkati çeker. Bu durum lenf nodunun erken tutulmasına işaret eder. Bu tip spesifik bir subtıp değildir. Hodgkin hastalığının histopatolojik sınıflandırılması ve rölatif sıklık tablo 3'de verilmiştir.

Klinik Bulguları:

Hastalığın ilk bulgusu çoğu kez yüzeysel lenfadenopatidir (Resim 5). Lenfadenopati hastaların yaklaşık %80'inde servikal bölgededir. Tutulan lenf nodu lastik kıvamında, elastik ve ağrısızdır.

Servikal bölgenin tutulması tek taraflı veya iki taraflı ola-

Tablo 5. İlk gelişte tutulan bölgeler

| Yer | % |
|--|----|
| Boyun (Servikal, supraklaviküler, oksipital, preauriküler) | 76 |
| Mediasten | 60 |
| Dalak | 26 |
| Aksilla-pektoral | 24 |
| Hiler | 24 |
| Paraaortik, çölyak, splenik hiler | 22 |
| Akciğer | 15 |
| İliak | 7 |
| Kemik iliği | 5 |
| İnguinal-femoral | 5 |
| İntra klaviküler | 5 |
| Perikard | 4 |
| Plevra, karaciğer, mezenterik lenf nodu, kemik | 2 |
| Popliteal, epitroklear lenf nodu, tiroid, Waldeyer halkası, pankreas | <1 |

Lanzkowsky, 1995

bilir. Hodgkin lenfomalı hastada, asimetrik tonsiller doku kuşku uyandırılmalıdır. İlk gelişte aksiller bölgenin tutulumu %6-20, mediastinal yerleşim %60, inguinal lokalizasyon %6 olarak bildirilmektedir. HL olan çocuklarda ilk gelişte tutulan bölgeler tablo 4'te, kliniğimizde izlenen Hodgkin lenfomalı olguların, ilk geliş fizik muayene bulguları ise tablo 5'te verilmiştir. Periferik lenfadenopati, mediastinal kitle, ateş, ağırlık yitmesi, gece terlemeleri, halsizlik gibi semptomları olan her hastada lenfoma ön tanısı akla gelmelidir. Herhangi bir anatomik bölgede iki cm'den büyük periferik lenfadenopatisi olan hastalar dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde biyopsi yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %60'ında intratorasik hastalık vardır. En çok anterosüperior mediastinum, paratrekeal ve trakeobronşial lenf nod grupları tutulur. Mediastinal tutulma, nodüler sklerozan tipte birlikte olan adolesan hastalarda sıktır. HL'da, pulmoner tutulma ve plevral effüzyon ender olarak saptanır. Büyük mediastinal kitlesi olan hastalarda perikardiyal effüzyon ekokardiyografiyle saptanabilir. CT özellikle klinik evrelendirme intratorasik hastalığın saptanmasında önemlidir. Postero-antior ve lateral akciğer grafileriyle mediasteni normal saptanan tüm hastalara CT yapılmalıdır. Hodgkin hastalığı tedavi edilmezse nodal ve ektranodal çok çeşitli organlar ve dokular tutulabilir, örneğin karaciğer, kemik iliği, kemikler. Hodgkin hastalığında klinik evreler tablo 6'da ve klinik evrelerin saptanması için yapılması gerekli olan incelemeler tablo 7'de toplu olarak verilmiştir.

Labaratuvar Bulguları:

a. Hematolojik bulgular:

Erken evrelerde anemi yoktur. Kan sayımında anormal değerler ileri evre hastalıkta görülür. Anemi normositik, nor-

mokromik veya mikrositik, hipokromik özelliktedir. HL'da aneminin bilinen iki mekanizması vardır. Birincisi hemoliz, retikülositoz ve kemik iliğinde normoblastik hiperplazi ile birlikte olabilir. Coombs testi ender olarak pozitifdir. İkincisi demir depolarının yetersiz mobilizasyonudur. Karaciğer ve dalakta demir depoları artmıştır. Özellikle III'cü ve IV'cü evrelerde lenfopeni vardır. Nötropeni hastaların %50'inde, eozinofili %15-%20'inde saptanır. Bazı hastalarda immün trombositopenik purpuraya benzer klinik bir tablo oluşabilir. Trombositopeni veya trombositosiyoz IgG varlığı aktif hastalığın bulgusu olabilir. Kemik iliği çoğu kez normaldir, fokal ve diffüz tutulumları ileri evre hastalıkta görülebilir.

b. İmmunolojik bulgular:

Hodgkin hastalığında tüberkülin deri testine yanıt bozukluğu 1902'den beri biliniyordu. 1932'de Parker ve arkadaşları tüberküline yanıt bozukluğunun immün eksiklikle ilgili olduğunu bildirdiler. 1956'da Hodgkin'li olguların çeşitli deri testlerine, normallere göre daha az yanıt verdiği ve immünolojik bozukluğun geç aşırı duyarlılığı ilgilendirdiği yayınlandı. İleri evre Hodgkin lenfomalı olgularda anergi vardır. Intradermal antijenlere yanıt alınmaz ve lenfoepiliferatif yanıt azalmıştır. Hodgkin lenfomalı olgularda, tanıda ve remisyonda, T-hücre fonksiyonu defektiftir. Hodgkin hastalığında saptanan immünolojik bozukluklar toplu olarak tablo 9'da verilmiştir.

c. Biokimyasal bulgular:

Yüksek serum bakır düzeyi aktif hastalıkta saptanır. İleri evre HL'da serum ferritin düzeyi artmış, serum transferrin düzeyi azalmıştır. Hastalığın aktif evrelerinde sedimantasyon hızı artmış, serum fibrinojen ve haptoglobulin düzeyleri de

Tablo 6. Kliniğimizde izlediğimiz Hodgkinli 101 olguda fizik muayene bulguları.

| Bulgu | Olgu No | % |
|--------------------|---------|------|
| Lenfadenopati | | |
| -Servikal | 83 | 82.2 |
| -Submandibular | 13 | 12.9 |
| -Supraklavikular | 16 | 15.8 |
| -Aksillar | 40 | 39.6 |
| -Mediastinal | 20 | 19.8 |
| -İnguinal | 24 | 23.8 |
| Plevral effüzyon | 4 | 4.0 |
| Ödem* | 9 | 8.9 |
| Hepatosplenomegali | 32 | 31.7 |
| Hepatomegali | 34 | 33.7 |
| Splenomegali | 7 | 6.9 |
| Amiloidozis | 1 | 1.0 |

*3 olguda jeneralize
6 olguda ayaklarda

Tablo 7 Hodgkin hastalığında klinik evreler

| Evre | Tanım |
|------------------|---|
| I. | Tek lenf nodunun veya lenfoid yapının tutulması. |
| II. | Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodunun tutulması (mediasten tek yer olarak, hiler lenf nodları bilateral olarak değerlendirilir). Tutulan anatomik bölgenin sayısında belirtilir örneğin II3. |
| III. | Diyaframın iki tarafında lenf nodlarının tutulması. |
| III ₁ | Splenik hiler, çölyak veya portal lenf nodlarının tutulması ile birlikte. |
| III ₂ | Paraaortik, iliak ve mezenterik lenf nodlarının tutulması ile birlikte. |
| IV | Bir veya daha fazla ektranodal yerin tutulması. |
| | Klinik evrelere, aşağıda belirtilen durumlardan biri veya daha fazla eklenebilir. |
| A: | Genel semptom yok. |
| B: | Ateş (38°C'nin üzerinde), gece terlemesi, ağırlık yitmesi (son altı ay içinde >%10) |
| X: | "bulky", hastalık (10 cm. çapından büyük nodal kitlenin bulunması veya mediastinal kitle çapının toraks çapına oranının 1/3'den fazla olması). |
| E: | Direkt olarak tek ektranodal yerin tutulumu. Multipl E lezyonlar evre IV olarak kabul edilebilir. |

Tablo 8 Klinik evrelerin saptanmasında yapılması gereken incelemeler

| |
|--|
| Anamnez ve fizik muayene. B semptomları (ateş, ağırlık yitmesi, gece terlemesi) saptanır. |
| Hematolojik incelemeler. Tam kan sayımı, formül. |
| Sedimantasyon |
| Bilateral kemikliği biopsi ve aspirasyonu (Özellikle evre III ve IV) |
| Serum Cu, Zn düzeyleri, Fe düzeyi ve TDBK. |
| İmmunolojik incelemeler, Deri testleri İmmunglobulin düzeyleri |
| Biokimyasal incelemeler. Karaciğer fonksiyon testleri Serum albumin, LDH ve serum kalsiyum düzeyleri. Böbrek fonksiyon testleri. |
| Radyolojik incelemeler. Postero-anterior ve lateral akciğer grafisi, Toraks CT'si, Abdomen ve pelvis CT'si Bipedal lenfanjiografi |
| Ultrasonografi |
| Gerekli olduğu zaman yapılacak incelemeler -Eksploratris Laparotomi, -MRI, "Gallium" sintigrafisi "Technetium" kemik sintigrafisi, -Karaciğer-dalak sintigrafisi, -Baş, boyun CT'si, -"Oophoropexy" (pelvis ışınlanması yapılacaksa), -PET |

Tablo 9. Hodgkin hastalığında saptanan immunolojik bozukluklar.

| |
|---|
| Geç aşırı duyarlılık testleri ↓ (PPD, Candida, SK-SD, DNCB) |
| Total lenfosit sayısı ↓ |
| Lenfoproliferatif yanıt ↓ (PHA ile lenfositlerin blastik transformasyonu) |
| E-rozet ↓ |
| Viral, mikrobakteriyel ve fungal infeksiyonlar ↑ |
| Hipersensitivitenin pasif transferinde defekt |
| Homograft atılımında defekt. |
| Serumda inhibitör faktörler (PGE2) |
| Lektinlerle polar migrasyonda ↓ |
| Çinko ↓ |
| sIL-2R ↑ |
| B2M ↑ |

Tablo 10. Hodgkin lenfomasında tedavi yaklaşımları.

| Evre | Hasta Özelliği | Tedavi |
|---------------------|---|--|
| I, II (iyi prognoz) | Büyük kitle ve hiler adenopati yok. | 4 kür kemoterapi; tutulan alana düşük doz radyoterapi. |
| Diğer I, II ve III | Büyük kitle, hiler adenopati büyük mediastinal kitle ve olumsuz bulgular. | 6 kür hibrid kemoterapi; tutulan alana düşük doz radyoterapi |
| IV | | 6 Kür agressif kemoterapi; tutulan alana düşük doz radyoterapi |

Düşük doz radioterapi: 2000-2500 cGy.

yükselmiştir. Yüksek serum alkalin fosfataz düzeyi kemik ve karaciğer tutulmasını düşündürür. Çocuklarda yüksek kemik alkalin fosfataz düzeyi aktif kemik büyümesinde de saptanır. Tanı da, yüksek serum-soluble interlökin-2 reseptör düzeyi (sIL-2R) ve yüksek β_2 -mikroglobulin ($\beta_2 M$) olumsuz prognoz kriterleridir.

Tanı:

Hodgkin ve Hodgkin dışı malign lenfoma tanısı histopatolojik incelemelerle konur. Lenf nodu aspirasyonu yanılığara neden olabilir. Patolojik lenf nodundan biyopsi yapılmalı ve hematopatolojide deneyimli patalog tarafından materyel değerlendirilmelidir. Kuşku durumlarda biyopsi tekrarlanır.

Ayırıcı Tanı:

Hodgkin hastalığı lenfadenopati yapan diğer inflamatuvar hastalıklardan özellikle atipik mikobakteriyel infeksiyonlardan ve toksoplazmozisden ayrılmalıdır. Hodgkin dışı malign lenfomalar da benzer semptomları ve bulguları verebilir. Reaktif hiperplazi tanısı alan lenfadenopatili hastalarda biyopsi tekrarlanmalıdır. Nazofarengeal karsinoma ve yumuşak doku sarkomlarında saptanan metastatik servikal lenfadenopatiler de ayırıcı tanı da akla gelmelidir. Bu durumlarda da kesin tanı biyopsi ile konur.

Tedavi:

HL'da tedavi, hastanın yaşına, hastalığın evresine ve tümör kitlesine bağlı olarak değişir. Radyoterapi, kemoterapi ve çocukluk yaşlarında olguların çoğunda kemo-radyoterapi birlikte uygulanmaktadır. Erken evre (evre I) ve olumlu prognostik kriterleri olan hastalarda radyoterapi yapılmaması gündemdedir.

Çocuk ve adolesanlarda önerilen tedavi yaklaşımları tablo 10'da verilmiştir.

Ondört yaşın altındaki çocuklarda, tutulan alana düşük doz (2.000-2500 cGy) radyoterapi ve kombine multi ajan kemoterapi (tablo 11) rejimleriyle başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün büyüklüğü, volümü, tutulan nodal bölgelerin sayısı, ektranodal tutulum, histopatolojik subtip, klinik evreler ve B semptomları prognozu belirler. HL'da kemoradyoterapi ile 5 yıllık hastalısız yaşam oranı erken evrelerde, evre I ve II'de, %95-98; ileri evrelerde örneğin III A evresinde %86 olarak bildirilmektedir. Hastalarda, tedavi süresinde akut yan etkiler, tedavi kesiminden sonra geç yan etkiler dikkatle izlenmeli ve araştırılmalıdır.

Yanıt değerlendirmesi:

Dört kür sonrası ve kemoterapi veya kemoradyoterapinin son siklusu sonrasında, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve tedavi öncesi anormal olan radyolojik testlerin tekrarına dayanır. Radyolojik tam yanıt alınamayan hastalar, biyopsi ile veya en azından radyolojik testlerle aktif hastalık açısından değerlendirilmelidir.

İzlem:

İlk yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, sonra yıllık hikaye alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. 6, 12, 24. aylarda ve daha sonraki dönemde klinik olarak gerekli görüldüğünde önerilecek yeni bir tedaviyi alabilecek hastalarda, yukarıda belirtilen laboratuvar incelemeleri yapılmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir.

Remisyonu doğrulamak için CT ve tedavi öncesi patolojik olan incelemelerin tekrarı gerekir. Rezidü hastalık değerlendirmesi dışında, düzenli CT takibi gerekmez. Boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalarda 1, 2. yıllarda en az 5.yıl tiroid fonksiyonları (TSH) değerlendirilmelidir. Premenopozal dönemde, özellikle 25 yaş altında, toraksa radyoterapi alan kadınlar, klinik bulgularla ve 40-50 yaşından sonra mamografiyle ikincil kanser gelişimi için taranmalıdır.

Tablo 11. Hodgkin hastalığında kemoterapi şemaları

| İlaç | Doz | Gün |
|-----------------------------|------------------------------|---------------|
| MOPP | | |
| Nitrogen mustard | 6 mg/m ² IV | 1,8 |
| (mechlorethamine) | 1.4 mg/m ² IV | 1,8 |
| Vincristine (Oncovin) | 100 mg/m ² PO | 1-14 |
| Procarbazine | 40 mg/m ² PO | 1-14 |
| Prednisone | | |
| 28 günde bir tekrarlanır | | |
| ABVD | | |
| Adriamycin (doxorubicin) | 25 mg/m ² IV | 1,15 |
| Bleomycin | 10 ünite/m ² IV | 1,15 |
| Vinblastine (Velban) | 6 mg/m ² IV | 1,15 |
| Dacarbazine (DTIC) | 375 mg/m ² IV | 1,15 |
| 28 günde bir tekrarlanır | | |
| MOPP/ABVD | | |
| Dönüşümlü MOPP ABVD | | |
| MOPP/ABV hidrid | | |
| Nitrogen mustard | 6 mg/m ² IV | 1 |
| Vincristine (Oncovin) | 1.4 mg/m ² IV | 1 |
| Procarbazine | 100 mg/m ² PO | 1-7 |
| Prednisone | 40 mg/m ² PO | 1-14 |
| Adriamycin | 35 mg/m ² IV | 8 |
| Bleomycin | 10 ünite/m ² IV | 8 |
| Vinblastine | 6 mg/m ² IV | 8 |
| 28 günde bir tekrarlanır | | |
| MVPP | | |
| Nitrogen mustard | 6 mg/m ² IV | 1,8 |
| Vincristine | 6 mg/m ² IV | 1,8 |
| Procarbazine | 100 mg/m ² PO | 1-14 |
| Prednisone | 40 mg/m ² PO | 1-14 |
| 28 günde bir tekrarlanır | | |
| MVOPP | | |
| Nitrogen mustard | 0.4 mg/kg IV | 1 |
| Vinblastine | 6 mg/m ² IV | 22,29,36 |
| Vincristine (Oncovin) | 1.4 mg/m ² IV | 1,8,15 |
| Procarbazine | 100 mg/m ² PO | 22-43 |
| Prednisone | 40 mg/m ² PO | 2-22, kesilir |
| 56 günde bir tekrarlanır x3 | | |
| kür | | |
| 23-36, yalnız 1 | | |
| kür | | |
| COPP | | |
| Cyclophosphamide | 500-600 mg/m ² IV | |
| Vincristine (Oncovin) | 1.5 mg/m ² IV | 1,8 |
| Procarbazine | 100 mg/m ² PO | 1,8 |
| Prednisone | 40 mg/m ² PO | 1-14 |
| 28 günde bir tekrarlanır | | |
| 1-14 | | |
| ACOPP | | |
| Adriamycin | 20 mg/m ² IV | 1-3 |
| Cyclophosphamide | 1200 mg/m ² IV | 42 |
| Vincristine (Oncovin) | 1.5 mg/m ² PO | 14,21,28,35 |
| Procarbazine | 50-100 mg/m ² PO | 13-42 |
| Prednisone | 30 mg/m ² PO | 14-42 |
| 8-9 haftada tekrarlanır | | |

OPPA

| | | |
|--------------------------|--------------------------|--------|
| Vincristine (Oncovin) | 1.5 mg/m ² IV | 1,8-15 |
| Procarbazine | 100 mg/m ² PO | 1-15 |
| Prednisone | 60 mg/m ² PO | 1-15 |
| Adriamycin | 40 mg/m ² IV | 1, 15 |
| 28 günde bir tekrarlanır | | |

COP/ABVD

| | | |
|--|----------------------------|-------|
| Cyclophosphamide | 200 mg/m ² IV | hafta |
| Vincristine (Oncovin) | 1.0 mg/m ² PO | hafta |
| Procarbazine | 100 mg/m ² IV | 1-4 |
| Adriamycin | 25 mg/m ² IV | 1,15 |
| Bleomycin | 10 ünite/m ² IV | 1,15 |
| Vinblastine | 6 mg/m ² IV | 1,15 |
| Dacarbazine | 250 mg/m ² IV | 1,15 |
| COP 1,3,7,9 ve 11. aylarda | | |
| ABVD 2,6,8, ve 10. aylarda | | |
| CO radyoterapi ile birlikte 4. ve 5. aylarda | | |

OPA

OPPA (procarbazinesiz)

CVPP / EBO

| | | |
|----------------------------------|----------------------------|------|
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² IV | 1 |
| Vincristine | 6 mg/m ² IV | 1 |
| Procarbazine | 100 mg/m ² PO | 1-14 |
| Prednisone | 40 mg/m ² PO | 1-14 |
| Kür EBO ile dönüşümlü kullanılır | | |
| Epirubicin | 45 mg/m ² IV | |
| Bleomycin | 10 ünite/m ² IV | |
| Vinblastine (Oncovin) | 1.5 mg/m ² IV | |

ChIVPP

| | | |
|--------------------------|--------------------------|------|
| Chlorambucin (Leukeran) | 6 mg/m ² IV | 1-14 |
| Vinblastine | 6 mg/m ² IV | 1,8 |
| Procarbazine | 100 mg/m ² PO | 1-14 |
| Prednisone | 40 mg/m ² PO | 1-14 |
| 28 günde bir tekrarlanır | | |

KAYNAKLAR

1. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 1999; 93: 761-779
2. Büyükpamukçu M, Atahan L, Çağlar M, et al. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999, 16: 119-29.
3. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Schoen FJB: Hodgkin's Disease. *Pathologic Basis of Disease*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1994 pp: 643-648.
4. Çavdar AO, Gözdaşoğlu S. Babacan E. et al. Hodgkin's Disease in Turkish Children. Clinico-epidemiologic, viral (EBV), trace elements and immunologic analysis. In *Lectures*. Ed. by Orhan N. Ulutin XIII th. Meeting of the International society of Haematology. 1995, 127-133.
5. Ertem U, Duru F, Dağdemir A, et al. Hodgkin's disease in 82 Turkish children diagnosed over a 10-year period: epidemiological, clinical, and histopathologic features and prognosis with prolonged chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol*, 1997, 14: 359-66.
6. Glutensohn N, Cole P. Epidemiology of Hodgkin's Disease. *Sem. In. Oncol*. 1980, 7: 92-102.
7. Gözdaşoğlu S. *Pediyatrik Hodgkin hastalığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*. Ed. Cin Ş. AnTıp A.Ş. Yayınları. 2003, s: 789-793.
8. Haagedoom EML, Oldhoff J. Bender W, Clarke WD, Sleifer D Th. *Essential Oncology for Health Professionals*. Van Gorcum. Assen, Netherlands. 1994 pp: 295-302.
9. Lanskowsky P, editor. *The Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3 rd ed. San Diago, California. Academic press, 1999, pp: 413-443.
10. Leventhal BG, Donaldson SS. Hodgkin's Disease. In *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Ed. By. Pizzo PA, Poplack DG. Sec. Ed. J.B. Lippincott Company. Philadelphia. 1993, pp: 577-594.
11. Link MP, Donaldson SS. The lymphomas and lymphadenopathy. In *Hematology of Infancy and Childhood* Ed. by. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg P, Look AT. Sixth edition. Saunders. 2003, pp: 1352-1363.
12. Ramot B, Magrath I: Hypothesis: The environment is a major determinant of the immunological sub-type of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia in children. *Brit J Haemat* 52: 183-189, 1982.
13. Tesch H, Dieh V. Hodgkin's Disease: from basic science to clinical application. *Leukemia*. 10: (Suppl 2) 74-77, 1996.
14. Williams GT. Hodgkin's Disease. In *Lymph-node Biopsy*. Ed. By: Stansfeld AG, d'Adrenne AJ.