

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HODGKİN LENFOMALI HASTALARIMIZIN KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevil NALBANT AVCI

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR
2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HODGKİN LENFOMALI HASTALARIMIZIN KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevil NALBANT AVCI

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Sevil NALBANT AVCI'ya ait "Hodgkin Lenfomalı Hastalarımızın Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Neslihan ANDIÇ İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Elif AKDOĞAN Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimliğini kendime örnek aldığım, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE hocam başta olmak üzere, 6 yıllık tıp fakültesi eğitimim ve 4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde büyük emekleri olan tüm hocalarıma, tezimin istatistikleri ve verilerin yorumlanması aşamasında içtenlikle yardım eden sayın Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK hocama, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan kıymetli anneme, babama, ablama, abime ve son olarak hayatımın her aşamasında desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Tugay AVCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Nalbant Avcı S. Hodgkin Lenfomalı Hastalarımızın Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan, Ocak 2008-Aralık 2018 tarihleri arasında, WHO 2008 Hodgkin lenfoma (HL) tanı kriterlerine göre tanı alan hastaların; demografik, histopatolojik, prognostik özelliklerini belirlemeyi ve bu belirteçlerin sağkalım üzerindeki ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Bu amaçla 130 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların %61.5'i (n=80) erkekti, yaş ortalaması 46.5 ± 15.8 (20-89) yılı. Tanı sırasında hastaların %21.6'sı erken evre, %78.6'sı ileri evreydi. En sık tanı evre II'de (%34.6) konulmuştu. Hastalardan %93.1'i klasik HL, %6.9'u nodüler lenfosit predominant HL tanısı almıştı, %48.62'si nodüler sklerozan HL (NSHL), %15.7'si mikst selüler HL, %3.3'ü lenfositten fakir HL ve %7.9'u lenfositten zengin HL tanılıydı. NSHL tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen alt gruptu. Çalışmamızda NSHL'nın 20'li ve 40'lı yaşlarda pik yaptığı görüldü. Hastaların tanı anında %67.7'sinde B semptomu mevcuttu ve en sık görülen B semptomu ateş idi. %43.8'inde ektranodal (EN) tutulum mevcuttu ve en sık dalak tutulumu (%30) olduğu görüldü. 1. basamak tedavide hastaların %99.2'si ABVD aldı. Toplam 18 hastada (%13.8) relaps görüldü. Evrelere göre genel sağkalım (OS) ve relapsız sağkalımlara (RFS) bakıldığında evre I'de en yüksek, evre IV'te en düşüktü. Tüm hastalara göre bakıldığında 5 yıllık OS %88.7, 5 yıllık RFS %83.9, 10 yıllık OS %82.2, 10 yıllık RFS %82.4 olarak bulundu. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizde yaş ($p=0.001$), EN tutulum ($p=0.007$), kemik iliği tutulumu ($p=0.05$), ECOG performans skoru ($p<0.001$), B semptom varlığı ($p=0.049$), hemoglobin ($p<0.0001$), albümin ($p<0.0001$), alkalin fosfataz (ALP) ($p=0.0001$) prognostik faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde yaş ($p<0.001$), albümin ($p=0.041$), ALP ($p=0.005$), lökosit sayısı ($p=0.028$) prognostik faktörler olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, klinik özellikler, prognostik faktörler

ABSTRACT

Nalbant Avcı S. Evaluation of Clinical and Laboratory Features of Our Patients with Hodgkin Lymphoma, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2020. In our study, the patients who were followed up and treated in Eskişehir Osmangazi University Department of Internal Diseases, Department of Hematology, and diagnosed according to WHO 2008 Hodgkin lymphoma (HL) diagnostic criteria between January 2008 and December 2018; We aimed to determine the demographic, histopathological and prognostic features and to reveal the relationship of these markers on survival. For this purpose, 130 patients were evaluated retrospectively. 61.5% (n = 80) of the patients were male, the mean age was 46.5 ± 15.8 (20-89) years. At the time of diagnosis, 21.6% of the patients were early stage and 78.6% were advanced. The most common diagnosis was made in stage II (34.6%). Of the patients, 93.1% were diagnosed with classical HL, 6.9% were diagnosed with nodular lymphocyte predominant HL, 48.62% were nodular sclerosing HL (NSHL), 15.7% mixed cellular HL, 3.3% lymphocyte poor HL and 7.9% it was lymphocytic HLA diagnostics. NSHL was the most common subgroup in all patients, women and men. In our study, it was observed that NSHL peaked in the 20s and 40s. 67.7% of the patients had B symptom at the time of diagnosis and the most common B symptom was fever. 43.8% had extranodal (EN) involvement and the most common (30%) was found to be splenic involvement. 99.2% of the patients received ABVD in the first line treatment. Relapse occurred in 18 patients (13.8%). Looking at overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) by stages, it was the highest in stage I and the lowest in stage IV. Considering all patients, 5-year OS was 88.7%, 5-year RFS was 83.9%, 10-year OS was 82.2%, 10-year RFS was 82.4%. In univariate analysis in the evaluation of prognostic factor age (p = 0.001), EN involvement (p = 0.007), bone marrow involvement (p = 0.05), ECOG performance score (p <0.001), presence of B symptoms (p = 0.049), hemoglobin (p <0.0001), albumin (p <0.0001), alkaline phosphatase (ALP) (p = 0.0001) were found as prognostic factors. In multivariate analysis, age (p <0.001), albumin (p = 0.041), ALP (p = 0.005), leukocyte count (p = 0.028) were determined as prognostic factors.

Key Words: Hodgkin Lymphoma, clinical features, prognostic factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Epidemiyoloji	3
2.2.Etyoloji	4
2.3.Histopatoloji	5
2.3.1.Reed-Sternberg Hücresi	5
2.3.2.İmmünfenotip	7
2.3.3.Histolojik Graplama	8
2.4. Hodgkin Lenfoma Kliniği	11
2.5.Hodgkin Lenfoma Tanısı	12
2.6.Hodgkin Lenfoma Evrelemesi	15
2.6.1.Hodgkin Lenfoma Evrelemesinde PET-CT	16
2.7.Hodgkin Lenfoma ve Prognostik Faktörler	18
2.8.Hodgkin Lenfoma ve Tedavisi	21
2.8.1.Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tedavisi	21
2.8.2.Erken Evre Hodgkin Lenfoma Tedavisi	22
2.8.3.İleri Evre Hodgkin Lenfoma Tedavisi	26
2.8.4.Özel Hasta Gruplarında Hodgkin Lenfoma Tedavisi	28
2.8.5.Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Tedavisi	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1.Hastalar	34
3.2.İstatistik	35

	Sayfa
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABVD	Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
AKHN	Allojenik Kök Hücre Nakli
ALP	Alkalen Fosfataz
ANTİ-HBC	Hepatit B Kor Antijeni Antikoru
ANTİ-HCV	Hepatit C Antikoru
ART	Antiretroviral Tedavi
AVD	Adriamisin, Vinblastin, Dakarbazin
BEACOPP	Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Vinkristine, Prednizolon, Siklofosfamid
BEAM	Carmustin, Etoposid, Sitarabin, Melphalan
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu
BV	Brentuksimab Vedotin
COPP	Siklofosfamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednizolon
CRP	C-Reaktif Protein
DHAP	Deksametazon, Sitarabin, Sisplatin
EBV	Epstein-Barr Virüsü
EBVM	Epirubisin, Bleomisin, Vinblastin, Methotreksat
EBVP	Epirubisin, Bleomisin, Vinblastin, Prednizolon
ECOG	Eastern Cooperative Onkology Group
EFRT	Genişletilmiş Tutulu Alan Radyoterapisi
EMA	Epitelyal Membran Antijeni
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESHAP	Etoposid, Metilprednizolon, Sitarabin, Sisplatin
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EVE	Epirubisin, Vinblastin, Etoposid
FDG	Florodeoksiglukoz
GDP	Gemsitabin, Vinorelbin, Pegylated Lipozomal Doksorubisin
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GHSg	German Hodgkin's Lymphoma Study Group

GVD	Gemsitabin, Deksametazon, Cisplatin
HBSAG	Hepatit B Yüzey Antijeni
HCV	Hepatit C Virüsü
HDL	Hodgkin Dışı Lenfoma
HIV	İmmun Yetmezlik Virüsü
HL	Hodgkin Lenfoma
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HRS	Hodgkin/ Reed-Steinberg
ICE	İfosfamid, Carboplatin, Etoposid
IFRT	Dar Alan Radyoterapisi
INRT	Tutulu Nod Radyoterapisi
IPS	International Prognostic Score
ISRT	Tutulu Alan Radyoterapisi
İGEV	İfosfamid, Gemsitabin, Vinorelbin
İL	İnterlökin
KY	Kısmi Yanıt
L&H	Lenfositik& Histiyoitik
LCA	Lökosit Common Antijen
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LFHL	Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma
LZHL	Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MMAE	Mikrotübül Monometilüristatine
MMR	Mediastinal Kitle Alanı
MOPP	Mustargen, Onkovin, Prokarbazin, Prednizolon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSHL	Mikst Selüler Hodgkin Lenfoma
MTR	Mediastinal Torasik Oran
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCIC	National Cancer Institute, Canada
NLPHL	Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NSHL	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

OKHN	Otolog Kök Hücre Nakli
OS	Genel Sağkalım
PD	Programlanmış Hücre lm Proteini
PD-L	Programlanmış Hücre lm Proteini Ligandı
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografi Bilgisayarlı Tomografisi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
PMLBL	Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma
RFS	Relapssız Sağkalım
RS	Reed- Steinberg
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T5-6	Torakal (5. Ve 6.) vertebralar
TBS	Tedaviden Bağımsız Sre
TY	Tam Yanıt
USG	Ultrasonografi
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1.Hodgkin lenfomanın yaşa göre insidansı	3
2.2.Reed-Steinberg hücreleri	7
2.3.NSHL'da fibröz bantlar ile ayrılmış lenf nodu görünümü	10
4.1.Hastaların evrelere göre dağılımı	36
4.2.NSHL tanımlı hastaların yaşlara göre dağılımı	37
4.3. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi	41
4.4.Tüm hastaların relapsız sağkalım eğrisi	41
4.5.Evrelere göre genel sağkalım eğrisi	41
4.6.Evrelere göre relapsız sağkalım eğrisi	41

TABLOLAR

	Sayfa
2.1.WHO HL histolojik alt tip sınıflaması	8
2.2.Klasik HL ile NLPHL morfolojik ve immünofenotipik özellikleri	9
2.3.Eastern Cooperative Onkology Group performans skalası	13
2.4.Önerilen başlangıç tanısal işlemler	15
2.5.Ann Arbor evrelendirmesi ve Cotswalds modifikasyonu	16
2.6.PET-BT’de Deauville kriterleri	17
2.7.Lenfomada Uluslararası Uyum Projesi Görüntüleme Alt Komite Konsensusu	17
2.8.Evre I-II HL için prognostik skorlama sistemi	19
2.9.İleri evre HL hastalarında olumsuz prognostik belirteçler	19
2.10.IPS skorlamasına göre sağkalım ilişkisi	20
2.11.HL’da kullanılan kemoterapi rejimleri	24
2.12.Hodgkin lenfomada radyoterapi alanları tanımı	25
4.1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri	38
4.2.Hastaların tanı sırasındaki laboratuvar sonuçları	40
4.3.Hastaların evrelere göre toplam, 5 ve 10 yıllık sağkalım analizleri	40

1-GİRİŞ

Lenfomalar tüm maligniteler içinde yaklaşık %5'lik bir orana sahiptir (1). Amerika Cancer Statistics 2019 verilerine göre kanser sıklığı sırasında kadınlarda ve erkeklerde dokuzuncu sırada yer almaktadır. Hodgkin Lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) olmak üzere 2 gruba ayrılır. HL nadir görülen ve lenfoid dokulardan köken alan bir hematolojik malignitedir (2). Hodgkin ve Reed-Sternberg tümör hücresi tanısal hücrelidir ve germinal merkezdeki B-lenfositten köken alır. Tanısal olmasına rağmen etkilenen malign lenfoid dokuda %1'den az bulunur (2, 3). Büyük oranda B-lenfosit fenotipini kaybedip diğer hemapoetik hücrelerden farklı ekspresyon kazanmıştır. Bu özelliği ile hem klasik HL ve noduler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) ayrımı, hem diğer hematolojik malignitelerden ayrımı sağlanabilmektedir (3).

HL ilk defa 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından 7 hastayı içeren çalışması ile tanımlanmıştır. 1856 yılında Samuel Wilks 45 hastalık bir seriyi sunmuştur. HL histolojik sınıflaması ilk olarak 1944'te Jackson ve Parker tarafından yapılmıştır. 1898 ve 1902 yıllarında Carl Sternberg ve Doroth Reed birbirlerinden bağımsız olarak HL için patognomonik olan Reed-Sternberg Hücrelerini tanımlamışlardır (4). 1930 yıllarında tedavide radyoterapinin etkinliği gösterilmiş, 1950 yılında ilk kez klinik evrelendirme yapılmıştır. 1970'li yıllarda ise De Vita ve arkadaşları ilk kez kombine kemoterapi ile sonuçlarını yayınlamışlardır (5).

Güncel tedavi yaklaşımları ile HL hastalarında 5 yıllık sağkalımın %85'in üzerine çıkması sağlanmıştır, aynı zamanda bu hastaların çoğunda kür elde edilmiştir (2, 6). Tedavi tarihçesine bakıldığında önceleri lokalize hastalık tedavisi genişletilmiş alan radyoterapisine dayanmaktaydı. Hem kür oranı düşüktü hem sekonder malignitelere sebep olabilen şiddetli yan etkileri görülmekteydi. 1960'larda Vincent De Vita ilk kombinasyon kemoterapisini MOPP (mustargen, oncovin, procarbazine, prednizolon) protokolünü ileri evre hastalara uyguladı. Bu protokolün çok sayıda akut yan etkisi ve uzun dönemde infertilite ve akut miyeloid lösemi gibi ciddi toksisitesi olduğu görüldü. 1970'lerde MOPP dirençli hastalarda kullanılmak üzere ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastine, dacarbazine) protokolü kullanılmaya başlandı ve MOPP'a göre daha az akut miyelotoksosite, sterilitte ve akut miyeloid lösemi yaptığı görüldü. 1992'de MOPP ve ABVD tedavi protokollerini karşılaştıran bir çalışma ile

ABVD'nin sağkalım üzerine olumlu etkisi ve yan etkilerin daha az sıklıkta görülmesi üzerine HL hastalarında tercih edilen tedavi ABVD olarak kabul edildi. İleri evre hastaların üçte birinde ABVD ile kür sağlanamaması üzerine BEACOPP (bleomisin, etoposide, doxorubicine, vincristine, procarbazine, prednisolon, siklofosamid) rejimi ile daha yüksek oranda kür sağlandı. Ancak bu protokolün ise kardiyovasküler hastalıklara, sekonder neoplazmlara ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilere sahip ciddi yan etkileri vardı (5).

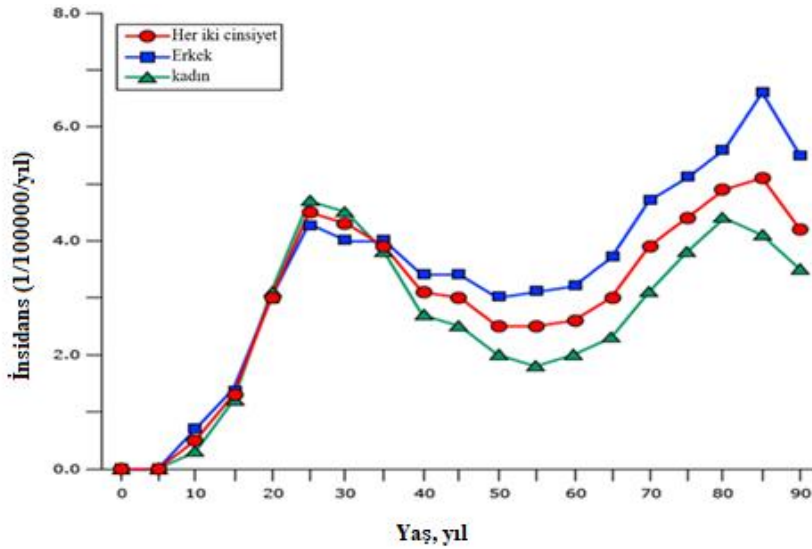
HL görülme sıklığı 10 yaştan sonra artmakla birlikte ilki 20'li yaşlarda ve ikincisi 55 yaşından sonra olmak üzere 2 zirve yapar (Şekil.2.1) (3). Gelişmiş ülkelerde adolesan/genç erişkin dönemde en sık görülen HL alt tipi nodüler sklerozan tipidir ve yüksek sosyoekonomik düzey ve küçük aile yapısı risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise çocukluk çağında en sık görülen subtipin mikst selüler olduğu görülmüş ve bu da düşük sosyoekonomik düzey ve geniş aile yapısı ile ilişkili olarak Epstein-Barr virüs (EBV) maruziyetinin erken yaşta olması ile ilişkili bulunmuştur (7).

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında HL tanısı almış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 HL sınıflamasına göre sınıflandırılmış hastaların demografik, histopatolojik ve prognostik özelliklerini belirlemeyi ve belirteçlerin sağkalım üzerindeki ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Hodgkin lenfoma tüm kanser türleri içinde %1, lenfomalar içinde %25'lik bir orana sahiptir. Amerika'da 2015'te 9050 yeni vaka görülmüş olup tüm görülen lenfomaların yaklaşık %11'lik kısmını HL oluşturmaktadır (3). Avrupa Birliği ülkelerinde yıllık insidansı 2.3/100.000, mortalitesi 0.4/100.000 olarak saptanmıştır (8). Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser İstatistikleri 2014 verilerine göre yıllık insidansı erkeklerde 1.8/100.000, kadınlarda 1.2/100.000 olarak saptanmıştır (9).



Şekil 2.1.Hodgkin lenfomanın yaşa göre insidansı

HL insidansı genç erişkin dönemi (20-35 yaş) ve 55 yaş sonrası olmak üzere iki pik şeklinde görülür (Şekil.2.1). Gelişmiş ülkelere insidansı gelişmemiş ülkelere oranla yüksektir. Çocukluk çağı HL ise erişkindeki tersine gelişmemiş toplumlarda yüksektir (3).

Klasik Hodgkin lenfomanın yaşa ve cinsiyete göre dağılımı histolojik alt gruplarına göre de değişir. Nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfoma en sık 15-35 yaş aralığında görülmekteyken, mikst selüler tip Hodgkin lenfoma iki pik yapar bunlardan ilki ikinci ve üçüncü dekatlar arasındayken, ikincisi 55 yaştan sonradır. Nodüler

lenfosit predominant Hodgkin lenfoma daha çok çocuklarda görülürken, erişkinlerde en sık dördüncü ve beşinci dekatta pik değerini yapar (10).

Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma (NSHL) kadınlarda erkeklerden daha sık görülürken, klasik HL diğer alt grupları erkeklerde daha sık görülür (10).

Hodgkin lenfomanın çocuklarda ve genç erişkinlerde görülme sıklığının artmasının sosyoekonomik düzeyin düşüşü ve ailede yaşayan birey sayısının artışı ile doğru orantılı olduğu görülmüştür. NSHL'nın, özellikle gençlerde, yüksek eğitim düzeyine ve yüksek sosyoekonomik standartlara sahip bireylerde daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Mikst selüler tip HL riski ise yüksek yaşam standartları olan küçük aile yapısı, ayrı evde yaşama gibi faktörlerle ters ilişkili bulunmuştur. Ekonomik olarak gelişmemiş toplumlarda, düşük yaşam standartlarına sahip bireylerde mikst selüler tip HL ve lenfositten fakir tip HL'nın daha sık görülmesi Epstein Barr Virüse (EBV) erken yaşta maruziyetin artması ile açıklanmıştır (10-12).

2.2. Etyoloji

HL etyolojisi henüz tam olarak aydınlanmamış olsa da enfeksiyöz sebeplerin, immünitinin ve ailesel faktörlerin etyolojide rolü olduğu bilinmektedir.

HL'da ailesel bir geçiş vardır ancak bunun ne kadarının genetik ne kadarının çevresel faktörlere bağlı olduğu belirsizdir. HL hastalarının birinci derece akrabalarında artan risk, genel olarak beklenenden 3 ile 5 kat daha fazladır, ancak bu risk alt tiplere göre değişebilir. HL hastalarının birinci derece yakınlarında normal popülasyona göre 3 kat daha fazla görülmesi, tek yumurta ikizinde ise normal popülasyona göre 57 kat daha fazla olması ailesel faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir (13).

İnfeksiyöz ajanlardan EBV'nin etyolojideki rolü pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında tümör dokusunda EBV genomu saptanmıştır (14). Enfeksiyöz mononükleoz geçirmiş hastalarda da HL gelişme riski EBV etyolojisine bağlı olarak artmıştır (14).

HL etyolojide çevresel etmenlerin ve ailesel faktörlerin beraber bulunabildiği multi-faktöriyel bir hastalık olarak ifade edilmiştir. Genetik ilişkisi olduğu bilinen İnsan lökosit antijen (HLA) allelleri de sporadik ya da ailesel olabilir. Yapılan çalışmalarda EBV pozitif HL hastalarında HLA-A1, HLA-B37, HLA-DR10 için artan bir duyarlılık gözlemlenirken, HLA-A2 için hastalık gelişimine direnç

gözlemlenmiştir. EBV negatif HL hastalarda ise HL için HLA-DR2, HLA-DR5 için artan bir risk söz konusu iken HLA-DR7'nin EBV durumuna bakılmaksızın koruyucu bir allel olduğu, HLA-B5'in ise klasik Hodgkin lenfoma için risk oluşturduğu görülmüştür (15, 16).

İmmün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda HL'nın ortaya çıkma olasılığının yüksek olduğu ve bu hastalarda tanı anında pek çoğunun ileri evre olduğu ve kötü prognozlu seyrettiği görülmüştür. HIV pozitif ya da diğer immün yetmezlik durumları olup HL tanısı alan hastaların neredeyse tamamında EBV pozitifliği saptanmıştır (3, 17). HIV pozitif HL olgularında en sık görülen histolojik alt tip mikst selüler HL ve lenfositten fakir tip HL olarak bulunmuştur (18). Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, rubella gibi çocukluk çağı hastalık etkeni virüslerin ise HL riskini artırmadığı ve aksine koruyucu olabileceği öngörülmüştür (3, 17, 19).

Sigara içiciliğinin genç erişkinlerde HL riskini artırabileceği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (12). Ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Yapılan toplum tabanlı çalışmalarda obezitenin HL riskini artırdığı bulunmuştur (20, 21). Özellikle diyetle yüksek oranda et ve şeker alımının HL için risk faktörü olabileceği görülmüştür (22). Fiziksel olarak inaktif olmanın hem HL hem Hodgkin dışı lenfomalar için risk faktörü olduğu ve lenfoma görülme sıklığı ile doğrudan ilişkisi olduğu saptanmıştır (23). Tüm bunlar gerek HL gerek diğer kanser türleri açısından bağımsız ve engellenebilir risk faktörleri olmaları nedeniyle önem arz etmektedir.

Otoimmün hastalıklar, immün sistemin inflamasyona yol açarak vücudun kendi hücre ve dokularına karşı reaksiyon gelişmesi sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Otoimmün hastalıklar ile HL arasında güçlü ilişki olduğu yapılan çalışmalarda saptanmış ancak buna hastalığın kendisinin mi yoksa otoimmün hastalığın tedavisi için alınan immunsupresif ilaçların mı yol açtığı henüz net olarak ortaya konamamıştır. Yapılan çalışmalar sonucu kişinin kendisinde ya da ailede otoimmün hastalık varlığı HL görülmesi açısından risk faktörü olarak sayılmıştır (24).

2.3.Histopatoloji

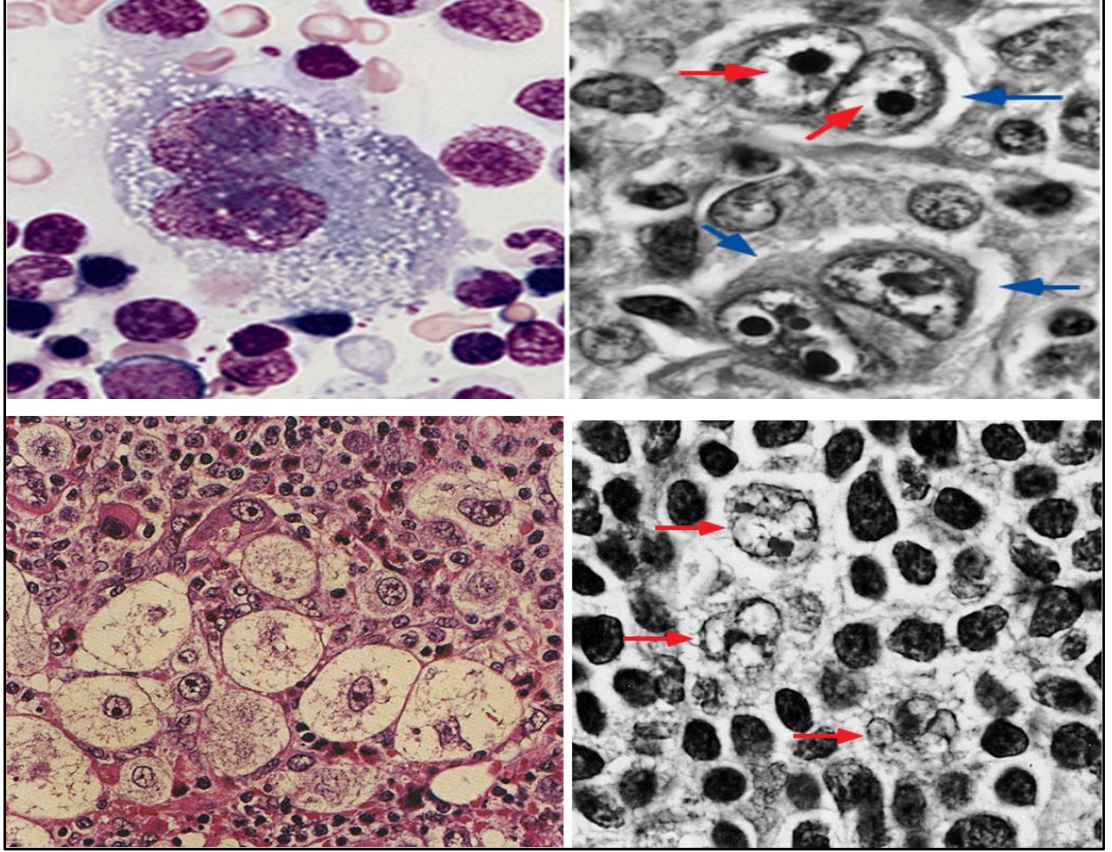
2.3.1 Reed-Sternberg Hücresi

HL, lenfoid dokulardan köken alan bir malignitedir. Hodgkin/Reed-Sternberg Hücresi (HRS) lenfoid dokudaki germinal merkezde bulunan B-lenfositlerden köken alır ve malign transformasyon geçirmesiyle normal B-lenfosit özellikleri olan

immunglobulin üretme kapasitesini ve B-lenfosit yüzey antijenlerinden bazılarını kaybedip, yeni yüzey antijenleri eksprese etmesiyle oluşmuştur. HRS hücresi klasik Reed-Sternberg hücreleri ve Hodgkin hücreleri olarak adlandırılan karakteristik varyant için ortak bir terimdir. NLPHL ve klasik HL, HRS hücreleri benzer tümörögenезis mekanizmasına sahip olsalar bile immunfenotip, spesifik genetik özellikleri ve immun sistemden kaçış mekanizmasına dayanan farklılıklar mevcuttur (25, 26). HL tüm alt gruplarında, malign HRS hücreleri diğer malign olmayan inflamatuvar hücrelerle (lenfosit, makrofaj, nötrofil, eozinofil, plazma hücresi, mast hücresi) ve değişen derecede fibrozisle beraber lenf nodunu infiltre edip heterojen bir lenf nodu görünümü oluşturur. Bu hücre infiltrasyonu içerisinde HRS oranı oldukça düşük (%0.1-10) orandadır (26). Klasik HL Reed-Sternberg hücresi mikroskobik görünümü 'baykuş gözü' olarak adlandırılan karakteristik iki loplu çekirdek ve çekirdek içerisinde çekirdekçik yapısına sahiptir (Şekil.2.2).

Klasik HL RS hücreleri; soluk kromatinli, perinükleer halo, eozinofilik çekirdekçik, bol bazofilik sitoplazmaya sahip iki ya da daha çoklu çekirdek yapısına sahiptir. NLPHL HRS hücreleri sınırları düzensiz ve polipoid çekirdek morfolojisi görünümü ile patlamış mısıra benzetilmesi nedeniyle lenfosittik/histiyositik varyant olarak adlandırılmıştır ve 'popcorn hücresi' de denilmektedir. İki ya da daha fazla loblu çekirdek yapısı tek çekirdekli HRS hücresinin sitokinezisin tamamlanamamasının sonucu bu hücreler oluşur.

RS hücresinin laküner hücre, mumyalanmış hücre gibi varyantları da mevcuttur. Laküner hücre daha sıklıkla NSHL' da görülür.



Şekil 2.2.Reed-Sternberg Hücreleri: a) Lenf nodu biyopsi görüntüsü ve tipik baykuş gözü görünümü, b) Kemik iliği biyopsi görüntüsü, c) NLPHL’da görülen lenfositik/histiyoitik RS hücreleri, d) NSHL’da görülen laküner hücre

2.3.2 İmmunfenotip

HRS hücrelerinin karakteristik protein ve gen ekspresyon yapısı sayesinde diğer hücrelerden, malignitelerden ve klasik HL hücrelerinin NLPHL hücresinden ayrımı yapılabilir. Tipik olarak HRS hücreleri CD30 VE CD15 eksprese ederler, CD45 bu hücrelerde kaybolmuştur. CD45, lökosit common antijen (LCA) olarak da bilinir ve diğer lenfoid hücrelerin büyük çoğunluğu tarafından eksprese edilir (27). CD15 genellikle granülositler ve monositlerde bulunur. CD30 HRS hücreleri yanısıra, anaplastik büyük hücreli lenfoma ve embriyonel karsinomada da görülür (27).

NLPHL hücreleri olan lenfositik/histiyoitik RS hücreleri, B-lenfosit yüzey antijeni olan CD45 markerını büyük oranda bulundururlar. Bunun yanı sıra yine B-lenfosit antijenleri olan CD19, CD20, CD22, CD79a, BCL6 pozitiflerdir. CD15 negatiftir ve CD30 düşük oranda pozitif olabilir (28). Epitelyal membran antijen

(EMA) , transkripsiyon faktörleri BOB-1 ve OCT-2 gibi B-lenfosit markerlarına bakılması da zor vakalarda yardımcı olmaktadır.

Klasik HL RS hücrelerinde ise tipik olarak CD15, CD30 pozitif ve CD45, CD20 negatiftir (28).

2.3.3. Histolojik Gruplama

Dünya Sağlık Örgütü, HL'yı histolojik olarak 2 gruba ayırır: nodüler lenfosit predominant (NLPHL) ve klasik HL. Klasik HL kendi içinde 4 histolojik alt tipe ayırır: nodüler sklerozan tip (NSHL) , karışık hücreli tip (MSHL) , lenfositten zengin tip (LZHL) , lenfositten fakir tip (LFHL)(Tablo.2.1). Olguların %95 kadarı klasik HL iken %5 'i NLPHL grubudur.

Tablo 2.1. WHO HL histolojik alt tipleri sınıflaması

1.Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
2.Klasik Hodgkin Lenfoma
a.Nodüler Sklerozan
b.Mikst Selüler
c.Lenfositten Zengin
d.Lenfositten Fakir

A. Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Tüm HL olgularının yaklaşık %5'lik kısmını oluşturur. Herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte çocuklarda ve %75 gibi daha yüksek bir oranda genç erişkin erkeklerde daha sıklıkla görülür (17). NLPHL klinik prezentasyon, immünofenotipik özellikleri, hastalık seyri ve prognoz bakımından HL' nın diğer formlarından farklıdır. Prognoz ve genel sağkalım oranları diğer HL türlerine göre daha iyidir. Tanı anında genellikle lokalize hastalıktır ve kemik iliği tutulumlu evre 4 hastalık genellikle nadirdir. Hastalığın kliniğinde genellikle periferik lenf nodu tutulumu, mediasten tutulumuna göre ön plandadır ve genellikle servikal ve inguinal lenf nodu tutulumu ile başlar. NLPHL hastalık seyri yavaş ilerlemektedir ve prognozu iyidir. Geç dönemde relaps görülebilir ancak tedaviye iyi yanıt vermektedir (3, 17). Tutulan lenf nodlarının yapıları bozulur ve germinal merkezleri kaybolur. Genellikle noduler büyüme paterni

gösterir çok nadiren diffüz büyüme paterni de gösterebilir. Malign hücreleri lenfosittik/histiyositik hücreler ya da popcorn hücreleri olarak adlandırılan büyük, bol sitoplazmalı, düzensiz ve polipoid çekirdek yapısı içinde çekirdekçikleri bulunan hücrelerdir. Bu hücreler CD20 bulundurup genellikle CD30 negatiftirler (3, 17, 29). Arka planda da küçük B-lenfositler, CD3+ CD4+ CD 57+ T-lenfositler ve CD21+ ve CD23+ foliküler dendritik hücreler yer alır (28). Klasik HL ve NLPHL morfolojik ve immunfenotipik özellikleri Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. Klasik HL ile NLPHL morfolojik ve immünfenotipik özellikleri

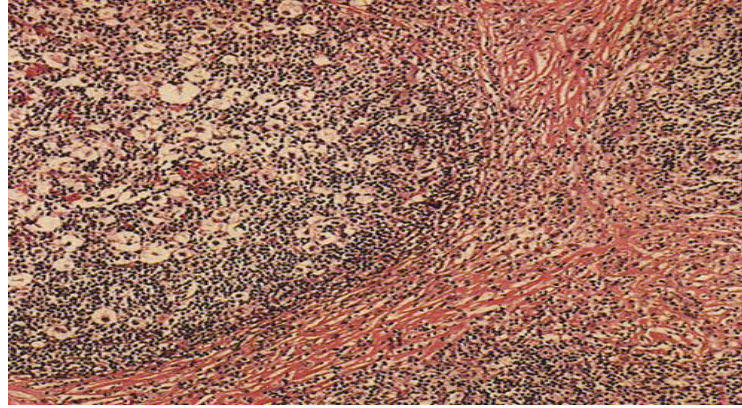
	Klasik HL	NLPHL
Patern	Diffüz, interfoliküler, nodüler	Nodüler
Tümör hücreleri	Reed-Sternberg hücreleri (mononükleer ya da laküner)	Lenfosittik/histiyositik hücreler (popcorn hücreleri)
Background	Lenfositler, histiyositler, eozinofiller, plazma hücreleri	Lenfositler ve histiyositler
Fibrozis	Yaygın	Nadir
CD15	+	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
EMA	-	+
EBV	+ (RS hücrelerinde %50)	-
OCT-2	-	+
BOB-1	-	+
CD57 T- lenfosit	-	+

B. Klasik Hodgkin Lenfoma

Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma (NSHL) klasik HL arasında en sık görülen alt tipidir. Tüm HL vakalarının %75-80 kadarını oluşturur. Gelişmiş toplumlarda ve özellikle genç erişkinlerde daha sıklıkla görülür. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmesi ve EBV ile daha az ilişkili olması ile diğer HL türlerinden ayrılır. Klinik olarak mediastinal tutulum diğer HL tiplerine göre daha yaygındır. Yapılan çalışmalarda NSHL ile primer mediastinal büyük B hücreli lenfomannın (PMLBL) ikisinin de muhtemel timik B hücresinden köken aldığı görülmüştür (30). NSHL’ nın kendine özgü özelliği lenf nodunun yoğun kollajenöz lifli bantlarla ayrılmış ve değişik

boyutlu nodüler yapıların ortaya çıkmış olmasıdır (Şekil 2.3) (17). NSHL’de laküner hücreler oldukça karakteristiktir (31).



Şekil 2.3. NSHL’ da fibröz bantlar ile ayrılmış lenf nodu görünümü

Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma

Tüm HL vakalarının yaklaşık %6’sını oluşturur. Klasik HL’lar içerisinde prognozu en iyi olan histolojik alt gruptur. Genellikle 50 yaş üzerinde daha sık görülür, sıklıkla erken evrede tanı koyulur. Genellikle periferik lenf nodundan başlar, mediastinal tutulum ve ektranodal tutulum nadirdir. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi B semptomların varlığı ve bulky hastalık sık görülmez. Prognozu iyi olmasının yanında geç dönemde relaps olma ihtimali diğer alt tiplere kıyasla daha fazladır (17).

LZHL, nodüler ve diffüz büyüme paterni gösterir. Nodüler yapılar içinde küçük germinal merkezler ve fokal fibrozis alanları görülebilir. Zemindeki hücreler lenfosit çoğunlukta olmak üzere az miktarda da nötrofil ve eozinofil içerir. Diagnostik RS hücreleri yanında mononükleer Hodgkin hücreleri de bulunur (30, 32).

Mikst Selüler Hodgkin Lenfoma

MSHL, diffüz ya da belli belirsiz noduler patern gösteren, band skleroz oluşturmeyen heterojen bir klasik HL alt grubudur. Gelişmekte olan toplumlarda ve immun yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda daha sık görülür. 50 yaştan sonra insidansı artar, erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. LZHL ve NSHL alt tiplerine göre prognozu daha kötü seyreder. Lenf nodu tutulumu yanı sıra dalak, karaciğer, kemik iliği tutulumu da sık görülür ve tanı anında genellikle ileri evre hastalıktır (17, 30).

Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma

HL arasında en az görülen histolojik tiptir. Gelişmemiş toplumlarda ve genellikle ileri yaşta görülme sıklığı artar. Tanı sırasında genellikle ileri evrededir ve prognozu kötü seyredir. Abdominal lenf nodu tutulumu ve dalak, karaciğer, kemik iliği tutulumu gibi ektranodal hastalıkla karşımıza çıkabilir (30).

Lenf nodu mimarisi tamamen bozulur ve yaygın bir fibröz yapı ortaya çıkar. LFHL alt tipinde fibrozis bantlar şeklinde değil tek bir hücrenin etrafında birikim şeklinde ortaya çıkar. Bu yapı lenf noduna sarkomatöz bir görünüm kazandırır, birbirine yapışık RS hücre tabakaları meydana gelir ve retiküler/sarkomatöz varyantı oluşur (17).

2.4. Hodgkin Lenfoma Kliniği

HL hastalarının pek çoğunda ilk bulgu lenfadenopatidir. Sıklıkla ağrısız, sert, lastik kıvamlı, palpable lenfadenopati ile klinikte karşımıza çıkar. En sık servikal lenf nodu tutulumu görülür, %60-80 hastada servikal ve supraklavikular lenf nodu yayılımı görülür. Aksiller lenf nodu tutulumu yaklaşık %30 hastada, inguinal lenf nodu tutulumu ise yaklaşık %10 hastada karşımıza çıkar. Mediastinal lenf nodlarında %50-60 oranında tutulum görülürken, retroperitoneal lenf nodu tutulumu %30 civarındadır. Tek başına subdiyafragmatik tutulum ve inguinal tutulum daha az sıklıkta görülür. Waldeyer halkası tutulumu, testiküler tutulum ve gastrointestinal alan tutulum daha nadirdir. Abdominal lenf nodu tutulumu daha çok yaşlı hastalarda ya da B semptomları olarak adlandırılan konstitüsyonel semptomlar varsa görülür. B semptomları lenfadenopatiyle birliktelik gösterir ve hastaların yaklaşık üçte birinde görülür, bunların arasından da en sık görüleni ateş semptomudur. B semptomlarının varlığı aynı zamanda kötü prognostik faktördür (3, 17, 33, 34).

Yayılım bir lenf nodundan komşu lenf noduna yayılma şeklinde ve lenfatik kanallar aracılığı ile olur. Genellikle yayılım yönü boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur. Dalak tutulumu sıklıkla karaciğer tutulumu ve B semptomları ile birliktelik gösterir. Dalaktan sonra hematojen yayılım gerçekleşmiş olur ve kemik iliği, kemik, akciğer gibi diğer organ tutulumları da bu şekilde görülebilir (3, 17, 34).

Mediastinal tutulum özellikle NSHL' da sık görülür. Hastalarda asemptomatik olarak çekilen akciğer grafisinde saptanabileceği gibi öksürük, nefes darlığı,

retrosternal göğüs ağrısı şikayetleri ile de tetkik edilmiş olabilir. Mediastinal bulky hastalığı (posteroanterior çekilen göğüs radyografisinde mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının, toraksın T5-T6'daki transvers çapına oranının 0.33'ten büyük olması) olanlarda, daha küçük kitlesi olanlara göre prognozu daha kötü seyretmekle birlikte nüks riski de artmaktadır. Bu hastalarda superior vena cava sendromu (boyun venöz kollaterallerde genişleme, yüzde ödem, stridor, nefes darlığı) da görülebilir (34).

38 °C ve üzeri ateş, çamaşıra ve yatağa geçecek kadar olan gece terlemesi, son 6 ayda açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, prognostik önemi olmayan kaşıntı ve alkol alımı sonrası tutulu lenf nodunda ağrı gibi sistemik semptomlar tanı anında hastaların yaklaşık üçte birinde karşımıza çıkar. Ateş özellikle geceleri yükselir ve zamanla giderek artar. Ateşin periyodik olarak arttığı ve takibi 1-2 hafta boyunca azaldığı Pel-Ebstein tipi ateş görülebilir (35). Gece terlemesinin ateşle değil daha çok sitokin yükü ile ilgili olduğu görülmüştür. Sistemik semptomlarla ilgili olduğu düşünülen sitokinler interlökin (IL)-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-13, fibroblast büyüme faktörü, transforming growth faktör, tümör nekrozis faktor-alfa'dır (34).

HL'da cilt tutulumu nadir olarak görülür. Cilt tutulumu daha çok eritema nodozum, psöriaform ya da pemfigoid benzeri lezyonlar, iktiyozis, akrokeratozis şeklinde olabilir (34, 36).

Santral sinir sistemi tutulumu oldukça nadir görülür. Serebellar dejenerasyon, korea, limbik ensefalit, subakut sensoryal nöropati, subakut alt motor nöropatisi HL ile ilişkilendirilmiş paraneoplastik sinir sistemi tutulumlarıdır (37, 38).

HL hastalarında erken evrede nefrotik sendrom paraneoplastik sendrom olarak görülebilir. Minimal değişiklik hastalığı ve fokal segmental glomeruloskleroz sık görülen patolojik paternlerdir (36).

Anemi, lenfopeni, lökositoz, eozinofili, trombositoz, hipoalbuminemi, hiperkalsemi gibi laboratuvar değerlerinde bozulmalar nadir olarak görülür.

2.5. Hodgkin Lenfoma Tanısı

HL hastasının tedavi öncesi değerlendirmesi; anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme, hastanın tedaviye yönelik performans skorunu hesaplama (Tablo 2.3) ve son olarak hastalığın evrelemesini kapsar.

HL tanısına öncelikle ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Anamnezde semptomların başlangıcı, süresi, lenfadenopati olup olmadığı, alkol alımı

ile artan lenf nodu ağrısı, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük ya da diğer solunumsal semptomların varlığı, halsizlik, kaşıntı olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hikayesinde sigara, komorbid hastalıklar, malignite öyküsü, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, HIV ya da diğer immüsupresyon durumların olup olmadığı ayrıca lenfoproliferatif, miyeloproliferatif hastalıklar ya da diğer maligniteler açısından aile öyküsü de sorgulanmalıdır.

Fizik muayene tüm periferik lenf nodlarının muayenesini, hepatomegali ve splenomegali açısından karın muayenesini, kardiyak ve solunum sistemi muayenesini kapsamalıdır. Muayenede lenf nodlarının boyutu, sayısı, genişliği, yapısı, ağrılı olup olmadığı ve bölgesi not edilmelidir. Boyun bölgesinde lenfadenopati ile gelen hastada mutlaka Waldeyer halkasına da bakılmalıdır.

Tablo 2.3. Eastern Cooperative Onkology Group (ECOG) performans skalası

SKOR	
0	Normal aktivite
1	Zor fiziksel aktivite kısıtlıdır
2	Semptomatik ancak günlük aktivitelerini yapabilir
3	Günün yarısından çoğunu yatakta geçirir, günlük aktiviteleri kısıtlıdır
4	Yatağa bağımlıdır

Bakılması gereken tetkikler içerisinde tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz (LDH), serum elektrolitleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), albümin, beta-2 mikroglobulin düzeyi yer almalıdır. Kemoterapi öncesi hepatit b yüzey antijeni (HBsAG), hepatit b kor antijen antikoru (anti- HBe) , hepatit c antikoru (anti-HCV), HIV serolojisi istenmelidir. Doğurganlık çağındaki kadın hastaların gebelik testine bakılmalıdır. Kardiyak ejeksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografi, pulmoner fonksiyonu değerlendirmek için de solunum fonksiyon testi yapılmalıdır.

HL'lı hastalarda laboratuvar bulgusu olarak normokromik normositer anemi, nötrofili ve eozinofili görülebilir. Lenfopeni ileri evre hastalıkta meydana gelebilir. Biyokimyasal parametrelerden ESR yüksekliği, aktif hastalık bulgusudur ancak eşlik eden enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında da yüksek seyreder. C-reaktif protein (CRP), fibrinojen düzeyleri artmış olarak görülebilir. Alkalen fosfataz (ALP) artışı kemik ve ya karaciğer tutulumuna işaret edebilir. Beta-2 mikroglobulin düzeyi ve LDH düzeyinde artış, albüminde azalış görülebilir.

Görüntülemelerde ilk aşama, postero-anterior ve lateral akciğer grafisidir. Hastalığın yaygınlığını belirlemek ve evrelendirme yapmak amaçlı boyun, toraks, üst ve alt abdomen, pelvik kontrastlı tomografiler çekilmelidir. Batında organomegali ve intraabdominal lenfadenopatileri varlığını değerlendirmek amacı ile batın ultrasonografi de planlanabilir. Galyum 67 sintigrafisi HL hastalarında evrelendirme ve tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Küçük boyutlu lenf nodlarının değerlendirmesinde sintigrafik görüntüleme yetersiz kalmaktadır. Günümüzde florodeoksiglukoz (FDG) ve pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografisi (PET-BT) yönteminin yaygınlaşmasıyla birlikte Galyum 67 kullanımı büyük ölçüde azalmıştır. Kanserli hücrelerin glukozu tüketme hızları yüksektir, böylece PET kanser hücrelerinin florodeoksiglukozu tüketme hızlarını çevre dokulardan bağımsız olarak ölçer. PET, HL hastalarını değerlendirmede yüksek sensitiviteye sahiptir (39). HL’de evreleme, tedaviye yanıtı değerlendirme ve tedavi sonrası rezidüel hastalık değerlendirmesinde yaygın olarak PET kullanılmaktadır. PET ve BT’ nin HL için özgüllükleri %100 olmasına rağmen duyarlılıklarının %88 ve %74 olduğu görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada ise PET’in duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %93 ve %88 olduğu saptanmıştır (39, 40). Tedavi sonrası değerlendirmenin BT ile yapıldığında saptanan rezidüel dokunun PET’ te tutulumu olmaması, saptanan rezidüel dokunun fibrozis olduğunu düşündürür. Özellikle kemoterapi ve radyoterapi nedenli oluşan fibrozis ve diğer sekellerin hastalıktan ayırımını yapmada PET oldukça başarılıdır (39).

Batın ve karaciğer tutulum şüphesi olanlarda beyin görüntülemesi gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. HL’da tamı konulduktan sonraki aşamada önerilen başlangıç testleri ve işlemleri Tablo 2.4’te verilmiştir.

HL’ da B semptomu olmayan supradiyafragmatik hastalığı olan evre I ve II hastalarda minimal kemik iliği tutulum olasılığı vardır. Bu nedenle kemik iliği biyopsisinin B semptomu olan ve/ veya klinik ileri evre ve/ veya infradiyafragmatik başlangıçlı olanlarda ve kemik ağrısı, hiperkalsemi ya da yüksek serum alkalemi fosfatazı olanlarda yapılmasının önemli olduğu düşünülmekte ve önerilmektedir (17). Kemik iliği biyopsisinin, kemik iliği tutulumu açısından negatif olan bir PET sonucuna rağmen açıklanamayan sitopeniler eşlik ettiğinde yapılması da önerilmektedir. Kemik iliği tutulumu iskelet sisteminde homojen olmayabilir, PET’ te 3 ve ya daha fazla

iskelet bölgesi tutulumu olması kemik iliği tutulumu şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle PET çekimi sonrası kemik iliği biyopsisi yapılmasına gerek olmadığı, PET’ te iskelet sisteminde saptanmış fokal tutulumların kemik iliği tutulumu için duyarlılığının %85 ve özgüllüğünün %86 olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (41, 42). PET’ te minimal rezidü hastalık için 2009 yılında Deauville kriterleri belirlenmiştir bu kriterlere göre yapılan skorlama sonucunda tedavinin azaltılacağı ya da artırılacağı kararı verilebilmektedir (43).

Tablo 2.4. Önerilen başlangıç tanısal işlemler

Cotswolds sınıflaması için zorunlu	Histoloji ve immünohistokimya belirlenmesi Özgeçmiş ve aile öyküsü, fizik muayene Tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, LDH, ESR, ALP, albümin, viral seroloji Toraks-abdomen- pelvik BT Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi
Hastalığı değerlendirmek için	PET ve ya Galyum sintigrafisi Beta-2 mikroglobulin, IL-6, IL-10
Araştırma amaçlı (non-invaziv)	MRG (kemik, kemik iliği)
Toksosite amaçlı	Kalp: EKG , ekokardiyogram Pulmoner: Akciğer fonksiyon testleri Tiroid ve gonadal fonksiyonlar: TSH, FSH, LH

HL tanısı ve histolojik alt grup tayinin doğru bir şekilde yapılabilmesi için doku biyopsisi gereklidir. Lenf nodunun eksizyonel biyopsisi mümkünse tercih edilmelidir. Çünkü histolojik olarak alt tipin belirlenebilmesi için karakteristik yapısal zemindeki RS hücrelerinin saptanması gerekmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile histolojik alt tipi belirlemek için genellikle yeterli doku alınamamaktadır. Alınan dokunun immünohistokimyasal belirteçler ile boyanarak histopatolojik alt grup tayini yapılmalıdır.

2.6. Hodgkin Lenfoma Evrelemesi

HL için standart evreleme kriterleri ilk defa 1971 yılında Ann Arbor Konferansında kabul edilmiş ve 1988 yılında Cotswolds Toplantısında modifiye edilmiştir (Tablo 2.5). Evreleme için halen bu kriterler kullanılmaktadır. Hastalığı tutulu alanların sayısına ve diyafram altı ve üstü yerleşimine göre toplam 4 evreye ayırmaktadır. Bu yeni evreleme ile bulky hastalık ön plana çıkarılmış olup, eskiden

evrelendirmede kullanılan laparotomi ve splenektomi evrelendirme kriterleri arasından çıkarılmıştır.

Tablo 2.5. Ann Arbor evrelendirmesi ve Cotswolds modifikasyonu

Evre	Tanım
I	Tek bir lenf nodu bölgesi ve ya lenfoid yapı (dalak, timüs, Waldeyer halkası) tutulumu. Sadece tek bir ekstralenfatik organ tutulumu var ise evre IE olarak tanımlanır.
II	Diyafragmanın aynı tarafında ≥ 2 lenf nodu tutulumu (Her iki taraf hiler bölge tutulumu evre II olarak tanımlanır). Diafragmanın aynı tarafında 1 lenf nodu ve 1 ekstralenfatik organ tutulumu evre IIE dir.
III	Diafragmanın her iki tarafında lenf nodu tutulumu, birlikte dalak tutulumu (IIIS) , birlikte ekstralenfatik organ tutulumu (IIIE) veya dalak ve ekstralenfatik organ tutulumu (IIIES)
III 1	Tutulunun splenik, çölyak, hiler ve portal lenf nodlarında sınırlı kalması
III 2	Paraaortik, mezenterik, iliak lenf nodları tutulumu
IV	Birlikte lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın bir ekstralenfatik organın diffüz veya yaygın tutulumu

A: Sistemik semptom yok, B: 'B semptomu' ; 38°C üzeri ateş, son 6 ayda vücut ağırlığının %10' dan fazlasının kaybı, gece terlemesi, E: Ekstralenfatik organ tutulumu X: Bulky hastalık (T5-6 düzeyinde mediastenin >1/3' ünden daha geniş veya >10 cm çapta kitle varlığı), S: Dalak tutulumu

2.6.1. Hodgkin Lenfoma Evrelemesinde PET-CT

Günümüzde lenfomaların evrelendirme, tedaviye yanıt değerlendirme ve tedavi sonrası rezidü hastalık araştırmasında PET kullanımını oldukça yaygınlaştırmıştır. Evrelemenin tüm malignitelerin tedavisinde önemli bir yeri vardır ancak lenfoma hastaları için kritik öneme sahiptir. Doğru evreleme, geniş alan radyoterapisi veya aşırı agresif kemoterapi gibi toksik tedavilerin en aza indirilmesini ve uzun dönemde bunların yol açabileceği ikincil malignitelerin riskini de azaltır (44).

Yapılan pek çok çalışmada PET'in diğer görüntüleme yöntemlerine göre üstün olduğu gösterilmiştir (44). Primer evrelemede hem nodal hem ektranodal hastalığı tanımlamak için PET, BT'den daha başarılı bulunmuştur (45, 46). Yanlış pozitifliklerinin yaklaşık %2 olduğu görülmüştür (47). Dana-Farber Kanseri Enstitüsü' nde yapılan çalışmada HL tanısı koyulmuş hastalarda galyum sintigrafisi ile yakalanamamış dalak tutulumlu hastalar PET ile saptanmıştır (48).

Tedaviye erken yanıtı gözlemek amacıyla, erken evre HL hastalarında 2 kür ABVD sonrası çekilen PET’te tutulum açısından negatif olan hastaların mükemmel prognoza sahip oldukları ve genel sağkalımlarının daha iyi oldukları görülürken, PET’i pozitif (rezidü hastalığı, stabil hastalığı ya da progresyon) olan olguların daha kötü prognoza sahip oldukları görülmüştür (49, 50). PET çekiminin kemoterapiden 3 hafta, radyoterapiden 8-12 hafta sonra planlanması optimal değerlendirme için gereklidir.

Tedavi yanıtını değerlendirebilmek için 2009 yılında Deauville kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2.6) ve bu kriterlere göre yapılan skorlama sonucunda devam tedavisine karar verilmektedir (43). International Working Group tarafından 1999 yılında standart yanıt kriterlerini belirlenmiş ve 2006 yılında revize edilmiştir (Tablo 2.7) (51).

Tablo 2.6. PET-BT’ de Deauville kriterleri

1	Tutulum yok
2	Mediastinal kan havuzu
3	Karaciğer
4	Tutulumda ılımlı artma > karaciğer
5	Tutulumda belirgin artma > karaciğer ve/veya yeni lezyonlar
1-3 puan arası :negatif 4-5 puan: pozitif	

Tablo 2.7. Lenfomada Uluslararası Uyum Projesi Görüntüleme Alt Komite Konsensusu

<p>Tam yanıt (TY) : Hastalığa ait belirti olmaması. Başlangıçta PET pozitif veya rezidüel kitlesi olanlarda PET’in negatifleşmesi. Başlangıçta kemik iliği tutulumu varsa da sonraki biyopsilerde tutulum olmaması.</p>
<p>Kısmi yanıt (KY) : En büyük çapa sahip 6 lenfadenopatinin boyutunda %50 den fazla küçülme. Diğer lenf bezleri, karaciğer ve dalakta büyüme olmaması. Tedaviden sonra tutulan alanlardan en az birinde FDG pozitifliği. KY’ da kemik iliği değerlendirmeye alınmaz.</p>

Tablo 2.7. Lenfomada Uluslararası Uyum Projesi Görüntüleme Alt Komite Konsensusu (devamı)

<p>Stabil hastalık (SH) : TY, KY ya da progresif hastalık grubuna girmeyenler. En az bir alanda FDG pozitifdir. Yeni bir alanda FDG pozitifliği gelişmemiştir.</p>
<p>Progrese hastalık (PH) : Aşağıdakilerden birinin varlığı;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1.5 cm çapında yeni bir lezyonun gelişmesi (burada sadece FDG pozitifliği değerlendirmeye alınmaz) 2) Bir lenf bezinden fazla olmak üzere toplam %50' den fazla büyüme 3) Öncesinde kısa aksı >1 cm' den büyük olan lenf nodunda uzun çapın %50' den fazla büyümesi. Lezyonlar PET pozitif olmalıdır.

2.7. Hodgkin Lenfoma ve Prognostik Faktörler

HL, tedavi ile yüksek oranda kür sağlanabilen bir hastalıktır. Etkin kemoterapi ve risk faktörlerine dayanan tedavi yaklaşımı ile hastalığın prognozu son yıllarda oldukça iyiye gitmiştir. Tanı anında hastalığın nasıl bir klinik seyir izleyebileceğini tahmin etmemizi sağlayan ve tedavi planının oluşturulmasına yardımcı olan bazı prognostik faktörler belirlenmiştir. Güvenilir prognostik faktörlerinin tanımlanması tedaviye rehberlik etmesi açısından oldukça önemlidir. Hastalığın seyri sırasında yol gösterici olan prognostik faktörler hastalığın bireyselleştirilmesini sağlamaktadır.

Evreleme ve B-semptomların varlığı en önemli prognostik göstergeler olup bununla birlikte bulky hastalık (>10 cm), yaş, tutulu alan sayısı, hemoglobun düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı düzeyi gibi tümör yüküne ait ve hastaya ait faktörler bulunmaktadır.

Ann Arbor Konferansında olgular esas olarak erken evre hastalık ve ileri evre hastalık olmak üzere iki ana prognostik gruba ayrılmıştır. Erken evre, evre I-II (A veya B) kapsar, ileri evre hastalık ise evre III-IV (A veya B; I-II B bulky hastalıkla birlikte) hastalığı kapsar. Erken evre hastalık B-semptomlarının olup olmasına göre 2'ye ayrılır; olumlu prognostik faktörlere sahip (favourable) ve olumsuz prognostik faktörlere sahip (unfavourable). Bu ayrımları yapmak üzere European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) indeksleri kullanılmaktadır (52). Erken evre hastalarda olumsuz

prognostik faktörlerden en az birinin olması bile olgunun olumsuz prognostik faktörlere sahip grubuna dahil edilmesi için yeterli kabul edilmektedir. Erken evre HL evrelemede kullanılması önerilen GSHG ve EORTC tarafından önerilen prognostik faktörler Tablo 2.8’de gösterilmiştir. İleri evre hastaları değerlendirmek için ise International Prognostic Score (IPS) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.9).

Tablo 2.8. Evre I-II HL için prognostik skorlama sistemi

Risk Faktörleri	GSHG	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş		≥50	≥40	
Histolojik Tip			MCHL, LDHL	
ESR ve B semptomları	ESR>50 B (-) ESR >30 B(+)	ESR>50 B (-) ESR >30 B (+)	ESR>50 B(-) veya herhangi bir ESR B (+)	ESR>50 B(-) veya herhangi bir ESR B(+)
Nodal Tutulum Bölgeleri	>3	>4	>4	>3
Mediastinal Kitle	MMR> .33	MTR>.35	MMR>.33 veya >10 cm	MMR>.33
Ekstranodal Tutulum	Var			
Bulky Kitle				>10 cm

MMR (Mediastinal Kitle Oranı): Mediastinal kitlenin transvers çapının, transtorasik çapa oranı, **MTR** (Mediastinal Torasik Oran): Mediastinal kitlenin transvers çapının, T5-6 seviyesi transtorasik çapa oranı, **NCIC**: National Cancer Intitute , Canada, **NCCN**: National Comprehensive Cancer Network

Tablo 2.9. İleri evre HL hastalarında olumsuz prognostik belirteçler (IPS-7)

1) Yaş ≥ 45
2) Erkek cinsiyet
3) Evre IV hastalık
4) Hemoglobin < 10.5 gr/dl
5) Serum albümin düzeyi < 4 gr/dl
6) Lökosit sayısı ≥15000 / mm ³
7) Lenfosit sayısı <600 / mm ³ veya lökosit sayısının %8 ‘ inden az olması

İleri evre HL hastaları için yaş ve evre en önemli prognostik belirteçlerdir. İleri yaş grubunun dahil edildiği çalışmalarda 45 yaşın üzerinde olmanın bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (53). Yine bu grup hastalarda erkek cinsiyete sahip olmak da bağımsız bir kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir (54).

IPS skorlamasında her bir parametre 1 puandır. Toplam skor doğrudan sağ kalım ile ilişkilidir ve her bir skorun 5 yıllık sağ kalım yüzdesinde %7-8 kısılmaya neden olduğu görülmüştür. 0-2 puan arasında 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %74 olduğu görülürken, 3 ve daha fazla skora sahip hastalarda bu oranın %55 ve daha azı olduğunu yapılan çalışmalar bize göstermiştir (17, 55). Moccia ve arkadaşlarının da 1980 ve 2010 yılları arasında 740 ileri evre HL hastalarının IPS skorları ile 5 yıllık sağkalımları ve progresyonsuz sağ kalım ilişkileri Tablo 2.10 'da yer almaktadır(56).

Tablo 2.10. IPS skorlamasına göre sağkalım ilişkisi

Skor	5 yıllık PFS %	5 yıllık OS %
0	88	98
1	84	97
2	80	91
3	74	88
4	67	85
≥ 5	62	67

Relaps/ refrakter HL hastaları için prognostik faktörler şu an için belirsizdir ve klinik çalışmalardaki dahil edilme kriterleri kafa karıştırıcıdır. Ancak yapılan çalışmalarda primer ışınlanan bölgeden nüks gelişmesi, erken relaps (ilk 1 yıl içerisinde), kemorefrakter hastalık, performans skorunun kötü olması, kadın cinsiyet, B-septomların varlığı, ektranodal hastalıkla nüks etmenin hep kötü sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür (57, 58). Hastalık kemosenitif olduğunda ve otolog kök hücre tedavisinden önce ikinci bir remisyona ya da en azından minimal hastalık durumuna ulaşıldığında sonuçlar çok daha iyi seyretmektedir. Yapılan son çalışmalar ile debulking kurtarma tedavisi sonrası ve otolog kök hücre nakli öncesi PET pozitifliği, tedavi başarısızlığı olan bu hastalarda en kötü prognozu göstermektedir (59). İleri evre HL hastalarında 2 kür ABVD kemoterapisi sonrası erken yanıt değerlendirme amaçlı PET çekiminin prognostik öneminin yüksek olduğu görülmüş, yapılan bu değerlendirmelerde PET (-) olanlarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalımın

%90 üzerinde olduğu, PET (+) olanların ise 2 yıllık progresyonsuz sağkalımının %10'un altında olduğu görülmüştür (19, 52).

2.8. Hodgkin Lenfoma ve Tedavi

Geçtiğimiz yüzyıl boyunca HL ölümcül bir hastalık olmaktan, hastaların yaklaşık %75'inde kür elde edilebilen bir hastalık haline gelmiştir. Lenfoma tedavisinde kür sağlanmasının yanında kemoterapi ve radyoterapiye bağlı toksisite nedeniyle geç dönemde mortalite ve morbiditede artış baş göstermiştir. Bu nedenle tedavi seçiminde yüksek oranda kür elde etmenin yanında uzun dönem komplikasyonlarının da en aza indirilmesi hedeflenmektedir.

HL tedavisinde kombine modalitesi benimsenmiştir. Kemoterapi ve tutulu alan radyoterapisi tedavinin temelini oluşturur. Tedavi seçiminde HL histolojik tipi, klinik evresi, sistemik semptomların ve prognostik faktörlerin varlığı, bulky kitle varlığı (>10 cm kitle), hastanın performans durumu etkili olmaktadır (3). Genellikle günümüzde başlangıç tedavisi olarak erken evrede kısaltılmış kombinasyon kemoterapisi ve ardından tutulu alan radyoterapisi, ileri evre hastalarda ise radyoterapi olmaksızın daha çok sayıda siklus kemoterapiden oluşmaktadır. Tedavide daha az toksik yan etkilere sebep olması ve genel sağkalıma olumlu etkisinden dolayı ABVD (adriamisin, doksorubisin, bleomisin, dakarbazin) kemoterapisi esas olarak kullanılmaktadır (60).

PET ile değerlendirme başlangıçta evreleme ve hastalığın yaygınlığını belirlemede anahtar rol oynadığı gibi tedavi başarısını değerlendirmede de oldukça önemli bir yere sahiptir. 2 siklus tedavi sonrası çekilen PET bulgularının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından hastalığın evresi ve diğer prognostik faktörlere kıyasla prediktif değerinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (61, 62).

2.8.1. Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Noduler lenfosit predominant HL patolojik olarak klasik HL' dan önemli ölçüde farklılık gösterir. Patolojik olarak lenfositten baskın olan bu alt tip Reed-Sternberg hücrelerinden yoksundur ve lenfosittik ve histiyositik (L&H) hücreler olarak bilinen katlanmış loblu çekirdeğe sahip daha büyük neoplastik hücre popülasyonu ile karakterizedir. Klasik HL'nın tersine bu hücreler CD20+ ve genellikle CD30 negatiftir. Hastalar genellikle boyna sınırlı mediasten korunmuş klinikle başvurur ve hastalığın seyrinde geç dönemde relapsa eğilimi sık görülür (63).

Risk faktörü olmayan evre IA NLPHL hastalarında ‘bekle ve izle’ yaklaşımı veya 20-30 Gy IFRT ile lenf nodu eksizyonu yapılabilir. Daha ileri evredekiler ise malign hücrelerin CD20 eksprese etmelerinden dolayı rituksimab ile kombine ABVD protokolü ile tedavi edilirler (19).

2.8.2. Erken Evre HL Tedavisi

Erken evre HL tedavi stratejileri son birkaç dekat içinde oldukça değişikliğe uğramıştır. Önceleri genişletilmiş tutulu alan radyoterapisi (EF-RT) erken evre HL tedavisinde kullanılmaktaydı. Ancak yüksek relaps riskinin yanında uzun dönemde ciddi yan etkileri de fark edildi. Kemoterapi-radyoterapi kombinasyon tedavisinin sadece genişletilmiş alan radyoterapisine üstünlüğü yapılan çeşitli randomize kontrollü çalışmalar sayesinde doğrulanmıştır (64, 65).

Kombine tedavide kemoterapi sonrası verilecek radyoterapinin dozu ve ışınlanacak alanın genişliği geç dönemde görülen mortalite ve morbidite sıklığını doğrudan etkilediğinden önemlidir. Daha düşük doz ve daha kısıtlı alan ışınlamasının geç dönemde görülen sekonder malignitelere bağlı ölümü, kardiyovasküler hastalıkları ve diğer komplikasyonları azalttığı görülmüştür (66). Farklı kemoterapi rejimleri ile yapılan çeşitli randomize çalışmaların hepsi, kemoterapi eklendiğinde radyasyonun derecesinin azaltılabileceğini göstermiştir.

Stratus ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 6 kür ABVD sonrasında dar alan radyoterapisi (IFRT) alan hastalarla, sadece 6 kür ABVD alan hastaları (hastaların hiçbirinde bulky kitle bulunmamaktaydı) randomize edilmiş ve 5 yıllık takip sonrasında 2 grup arasında progresyonsuz sağkalımda bir fark saptamamıştır (67). Olumsuz prognostik faktörlere sahip ancak mediastinal bulky kitlesi olmayan erken evre hastalarla yapılan bir diğer randomize çalışmada kombine tedavi alanların, tek başına ABVD alanlara kıyasla genel sağ kalım üzerinde etkisi görülme de progresyonsuz sağkalımda üstünlüğü gösterilmiştir (68). Yapılan bir meta-analiz sonucuna göre erken evre HL’da ABVD kemoterapisinin yanına radyoterapi eklenmesiyle hem tümör kontrolünün daha iyi sağlandığı hem genel sağkalımda artışın olduğu görülmüştür (69). Yapılan tüm bu çalışmaların neticesinde erken evre HL tedavisinde ABVD kemoterapisi ve ardından dar alan radyoterapisi (IFRT) standart birinci basamak tedavi olarak kabul edilmiştir ve bu tedavi modalitesi ile genel sağkalım %95 üzerinde seyretmektedir (19).

GSHG'nin 1502 evre I-II iyi prognostik faktöre sahip hastada yapmış olduğu HD 13 çalışmasında ABVD'den adriamisin ve/ veya doksorubisinin çıkarılmasıyla ABVD karşılaştırılmış genel sağkalımda belirgin farklılık gözlenmezken hastaliksız sağkalım standart ABVD dışındaki kollarda daha düşük saptanmıştır(70). HL'da en sık kullanılan kemoterapi rejimleri Tablo 2.11'de verilmiştir.

Erken Evre İyi Prognostik Faktöre Sahip Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Bu grup hastalarda kemoterapi sonrası radyoterapi standart yaklaşım olup genel sağkalım oranı %95 üzerindedir. 2 siklus ABVD ve ardından dar alan (IFRT) radyoterapisi ile sonuçlar oldukça yüz güldürücüdür. GSHG ' nin 1370 erken evre iyi prognostik faktöre sahip hasta ile yaptığı HD10 çalışmasında 4 siklus ABVD ile 2 siklus ABVD ve 30 Gy IFRT ile 20 Gy IFRT randomize edilmiş ve hastalar 4 gruba ayrılmıştır: 1. Gruba 4 kür ABVD + 30 Gy IFRT, 2.gruba 4 kür ABVD + 20 Gy IFRT, 3. Gruba 2 kür ABVD + 30 Gy IFRT, 4.gruba 2 kür ABVD + 20 G y IFRT verilmiştir. Tedavi sonuçlarına bakıldığında 2 kür ile 4 kür ABVD arasında hastaliksız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve 5 yıllık genel sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamış olup toksisite ve yan etki sıklığı 4 kür alanlarda daha sık görülmüştür. Benzer fark 20 Gy ve 30 Gy dozları arasında da görülmüştür (71). Sonuç olarak erken evre iyi prognostik özelliklere sahip HL hastalarında 2-4 kür ABVD sonrası dar alan 20-30 Gy RT etkin ve toksisitesi az olan en uygun tedavi yaklaşımıdır (72). Başlangıç tedavide 2-3 siklus kemoterapi sonrası PET bulguları negatif olanlarda radyoterapiye gerek olmayabileceği bazı yazarlar tarafından önerilmektedir (73). HL'da RT alanlarının tanımları Tablo 2.12'de verilmiştir.

Tablo 2.11. Hodgkin Lenfomada kullanılan kemoterapi rejimleri

	Doz (mg/m2)	Günler	Sıklık
ABVD			28 günde 1
Adriamisin (Doksorubisin) – iv	25	1, 15	
Bleomisin – iv	10	1, 15	
Vinblastine – iv	6	1, 15	
Dakarbazin – iv	375	1,15	
MOPP			28 günde 1
Mekloreタミン – iv	6	1, 8	
Oncovin (Vinkristin)- iv	1.4	1, 8	
Prokarbazin- po	100	1, 14	
Prednizolon – po	40	1, 14	
COPP			28 günde 1
Siklofosamid – iv	650	1, 8	
Oncovin (Vinkristin) –iv	1,4	1, 8	
Prokarbazin – po	100	1, 14	
Prednizolon – po	40	1, 14	
BEACOPP (bazal/ artırılmış)			21 günde 1
Bleomisin – iv	10	8	
Etoposid – iv	100/200	1-3	
Doksorubisin- iv	25/35	1	
Siklofosamid – iv	650 /1250	1	
Vinkristin – iv	1,4	8	
Prokarbazin – po	100	1-7	
Prednizolon – po	40	1-7	
BEACOPP-14			14 günde 1
Bleomisin – iv	10	8	
Etoposid –iv	100	1-3	
Doksorubisin – iv	25	1	
Siklofosamid – iv	650	1	
Oncovin (Vinkristin) –iv	1,4	8	
Prokarbazin – po	100	1-7	
Prednizolon – po	40	1-7	
STANDFORD V			12 hafta
Meklerotamin - iv	6	1.5.9. hafta	
Doksorubisin - iv	25	1.3.5.7.9. 11. hafta	
Vinblastin – iv	6	1.3.5.7.9. 11. hafta	
Etoposid – iv	60*2	3.7.11. hafta	
Oncovin (Vinkristin) - iv	1,4	2.4.6.8. 10. hafta	
Bleomisin – iv	5	2.4.6.8. 10. hafta	
Prednizolon – po	40	1-10. haftalar	

Tablo 2.12. Hodgkin Lenfomada RT alanlarının tanımları

Genişletilmiş alan RT (EFRT) : RT alanı sadece klinik olarak tutulan düğümleri değil, aynı zamanda bitişik klinik olarak tutulmamış bölgeleri de içerir.
Dar alan/ Tutulu alan RT (IFRT) : RT alanı klinik olarak tutulmuş alanlar sınırlı
Involved site RT (ISRT) : RT alanı KT öncesi tümör hacminin belirlenmesinde belirsizliklerin giderilmesi için KT öncesi ve sonrası tümör hacmi ve normal doku sınırını kapsar.
Tutulu nod RT (INRT) : RT alanı KT öncesi ve sonrası lenf nodu ve çok sınırlı (0.5-1 cm) normal dokuyu kapsar.

Erken Evre Olumsuz Prognostik Faktöre Sahip Hodgkin Lenfoma Tedavisi

ABVD kemoterapisi ardından tutulu alan radyoterapisi erken evre olumsuz risk faktörlerine sahip HL hastalarında en sık kullanılan tedavi rejimidir. Bu grup hastalarda ABVD'den daha az toksik çeşitli tedavi rejimleri EBVM (epirubisin, bleomisin, vinblastin, methotreksat), EBVP (epirubisin, bleomisin, vinblastin, prednizon), EVE (epirubisin, vinblastin, etoposid) denenmiş ancak hiçbir progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda ABVD'den daha üstün bulunmamıştır (74). Günümüzde tercih edilen tedavi 4 kür ABVD + 30 Gy IFRT şeklindedir (75). GSHG' nin daha yoğun kemoterapi ile daha olumlu sonuçlar elde edilebilir mi ve uygun radyoterapi dozunun ne olduğunu araştırmak üzere 1395 evre I-IIA ve olumsuz risk faktörüne sahip hasta ile yaptığı HD 11 çalışmasında 4 kür ABVD ile 4 kür BEACOPP ve her iki kola da 20-30 Gy IFRT sonucunda tedaviden bağımsız süre (TBS) benzer bulunmuş olup ABVD' nin 30 Gy IFRT gerektirdiğini ancak daha yoğun bir kemoterapi rejimi olan BEACOPP kolunda 20-30 Gy ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (75).

1655 evre I-IIA olumsuz prognostik özelliklere sahip HL hastaları ile yapılan HD14 çalışmasında bir kola 4 kür ABVD verilirken diğer kola 2 kür ABVD ardından 2 kür BEACOPP (artırılmış dozdan) ve her iki kola da 30 Gy IFRT verilmiştir. Her iki kolda da genel sağkalım benzerken, TBS ve toksisite daha agresif KT lehine sonuçlanmıştır. Her iki kolda tedavi ilişkili ölümden ve sekonder malignite görülmesi anlamında da anlamlı bir fark saptanmamıştır (76).

Erken evre HL' de prognozu öngörmede tedaviye erken yanıtı değerlendirmek için çekilen PET' in önemli katkısı bulunmaktadır. Bunu değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada erken evre HL hastalarına 3 kür ABVD sonrası 30 Gy IFRT alan ve almayan iki grup arasında 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak RT almayan hastalarda daha az hastalık kontrolüne doğru bir eğilim görülmüştür (73).

2.8.3. İleri Evre Hodgkin Lenfomada Tedavi

Evre IIB, III, IV hastalık ileri evre HL olarak kabul edilir ve bu grup hastalarda da güncel tedavi yaklaşımı 10 yıllık genel sağkalımı %50'nin üzerinde olmasını sağlayan ABVD kemoterapi rejimidir. Başlarda MOPP kombinasyon kemoterapisi ileri evre hastalık için geliştirilmiş ve 20 yıllık progresyonsuz sağkalım %54, genel sağkalım %48 olmasıyla oldukça etkili bulunmuştur ancak ardından ABVD geliştirilmesi ile ikisi arasında yapılan randomize çalışmalarda sonuçların ABVD kolu lehine sonuçlanmasıyla MOPP rejimi geri planda kalmıştır (77). Sonraları artan ilaç toksisitesini azaltmak amaçlı MOPP ve ABVD'nin aktif ajanlarının doz azaltılması ile 12 haftalık Stanford V rejimi oluşturulmuş ve RT ile kombine edilerek hastalara uygulanmıştır. İlk klinik sonuçlar iyi olarak yorumlansa da Stanford V ve ABVD kıyaslayan çalışmalarda genel sağkalımda ve yan etki sıklığında üstünlüğü gösterilememiştir ve ABVD ile akciğer toksisitesi, Stanford V ile de RT ilişkili pnömonitis, sekonder lösemi ve lenfoma başta olmak üzere çok sayıda diğer yan etkiler görülmüştür (78).

ABVD ve Stanford V tedavileri ile ileri evre hastalarda 5 yıllık sağkalım %61-%66'lara çıkarılmıştır ancak diğer taraftan %40'a yakın hastada 1.basamak tedavi ile tedavi başarısızlığı olması nedeniyle kurtarma rejimleri verilip otolog kemik iliği nakli tedavileri uygulamasına gerek duyulmuştur. Bu sebeple GSHG grubu tarafından standart doz ve artırılmış doz BEACOPP ileri evre HL hastalarda uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda genel sağkalımın ve tümör kontrolünün artırılmış doz BEACOPP ile daha iyi olduğu görülmüştür (79). ABVD/COPP, standart doz BEACOPP ve artırılmış doz BEACOPP arasında yapılan HD 9 çalışmasında ise progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın artırılmış doz BEACOPP (BEACOPPesc) kolunda daha avantajlı olduğu görülmüştür ancak akut hematolojik yan etkiler, sekonder myelodisplastik sendrom, akut lösemiler ve infertilite gibi ciddi

yan etkiler BEACOPPesc kolunda daha sık görülmüştür (79). Günümüz tedavi yaklaşımında da yan etki potansiyelinden dolayı BEACOPPesc sadece 60 yaş altındaki hastalara verilmesi önerilmektedir.

Yaklaşık %60-70 ileri evre HL hastasında ABVD ile birinci basamak tedavide minimal toksisite ile kür sağlanırken geri kalan tedavi başarısızlığı görülebilecek kötü prognozla seyredecek olan hasta grubunda ise daha yoğun bir tedavi seçeneği olan BEACOPPesc verilmesi planlanmıştır. Ancak burada IPS skorlaması yeterli prediktif değere sahip değildir. 2 kür ABVD sonrası çekilen PET ile erken yanıt ve kemosensitivite değerlendirilerek PET pozitif olgularda daha agresif tedavilere geçilmesi önerilmiştir (17).

Radyoterapinin ileri evre HL tedavisinde yeri tartışmalıdır. Yapılan ilk randomize çalışmada ileri evre hastalarda MOPP/ABVD sonrası tam remisyona sağlanan hastalara tamamlayıcı IFRT'nin tam remisyona sağlamaya bir katkısı olmadığı görülmüş ve kısmi remisyona sağlanan hastalara yapılması önerilmiştir (80). Yapılan bir retrospektif çalışmada da RT'nin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma önemli katkısı olduğu görülmüştür (81). Bir meta analizde de kemoterapiye radyoterapi eklenmesinin tümör kontrolünü %11 iyileştirdiği ancak genel sağ kalımı değiştirmediği görülmüştür. Sonuç olarak kemoterapi sonrası IFRT'den ileri evre hastalık tedavisinde geç dönem morbidite ve genel sağkalıma olumsuz etkisi nedeniyle standart tedavide yeri yok ancak bulky kitlesi olan ve kemoterapi sonrası rezidüel kitlesi olan hastalara verilmesi uygun görülmüştür.

HD 15 çalışmasında kemoterapi bitimi PET negatif rezidüel kitlesi olan hastalarda RT yapılmadan da progresyonsuz sağkalımın %96 olduğunu göstermiştir (82). Ancak bazı çalışmalar da başlangıçta bulky kitlesi olan ya da rezidüel kitlesi olan PET negatif olgularda başlangıç tedavisi olarak BEACOPP'tan daha az agresif kemoterapi verilmişse RT'yi önermektedir (83). Bu nedenle RT, bulky ya da rezidüel kitlesi olan hastalarda 1.basamakta ABVD sonrası standart tedavi olarak kabul edilmiştir.

Modern kemoterapi uygulamaları ile ileri evre hastaların %70'e yakınında 5 yıllık sağkalım elde edilmektedir. Daha önceki bir çok alkilleyici ajan içeren rejim ile karşılaştırıldığında, ABVD kemik iliği toksisitesi, sekonder lösemi ve infertilite yan etkisi daha az olan bir rejimdir. Fakat hastaların %20-30'unda relaps görülmekte ve

yüksek doz kemoterapiye ve otolog kemik iliği transplantasyonu gibi ikinci tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüzde tedaviye yeni yaklaşımlardan biri de mevcut standart kemoterapiye yeni ajan eklenmesidir. Klasik HL'da RS hücreleri çoğunlukla CD30 eksprese ederler. Bu nedenle tedaviye anti-CD30 monoklonal antikoru (brentuksimab vedotin) eklenmiştir. Brentuksimab vedotin anti-CD30'un peptid bağ ile anti-mikrotübül monometiluristatine (MMAE)'e bağlanması ile oluşturulmuştur. Bu immunokonjugat antikor CD30'a bağlandığında hücre içine alınır, lizozom peptid bağı yıkılır ve MMAE hücre içinde serbest kalır. MMAE hücrede tübülün polimerizasyonunu önler ve mikrotübül ağını kesintiye uğratarak CD30 eksprese eden tümör hücresinde apoptozu indükler (84). Klinik çalışmalarda ABVD yanına brentuksimab vedotin eklenmesi ile akciğer toksisitesi oranı artmıştır ancak ABVD bleomisinsiz olarak (AVD) brentuksimab vedotin ile beraber verildiğinde ciddi akciğer toksisitesi olmamış ve hastalar kolaylıkla tolere edebilmişlerdir. A+AVD (brentuksimab+AVD) ile tam yanıt %96, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %92 ve genel sağkalım %100 olarak sonuçlanmıştır (85-87).

Özetle ileri evre HL hastalarında sıklıkla kullanılan standart kemoterapi rejimi ABVD' dir ancak birden fazla olumsuz prognostik faktöre sahip hastalarda daha yoğun kemoterapi yaklaşımları (BEACOPPesc, Stanford V) kullanılması da makuldür. Yakın geçmişte brentuksimab vedotinin de ileri evre hastaların tedavisinde onay alması ve kullanılmaya başlanmasıyla daha iyi sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır.

2.8.4.Özel Hasta Gruplarında Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Gebelikte Hodgkin Lenfoma Tedavisi

HL'nın en sık görüldüğü yaş aralığının üreme çağındaki kadınları da kapsamaması nedeniyle HL gebelik boyunca görülen malign hastalıklar içerisinde en sık görülenlerdendir. Gebe HL hastaları tüm hastaların yaklaşık %3'ünü oluşturur (87). Gebelikte HL kliniği de gebe olmayan kadınlarınkine benzer şekilde en sık lenf bezi şişliğidir. Tanı doku biyopsisi ile konulur ve en sık görülen subtip diğer reproduktif çağındaki kadınlardakine benzer şekilde nodüler sklerozan HL'dır (88). Gebelikte evreleme amaçlı görüntülemelerde fetüse zararlı etkileri olabileceğinden tomografi ve PET'ten ziyade MRG ve ultrasonografi (USG) tercih edilir. Abdomeni değerlendirmede özellikle karaciğeri, dalağı ve intraabdominal lenf nodlarını daha

yüksek doğrulukta değerlendirebilme özelliğine sahip olması nedeniyle MRG, USG'ye tercih edilir (89).

KT ve RT ikisi de potansiyel teratojenlerdir. Fetal malformasyon veya ölüm riski; fetal gelişim aşamasına, duyarlılığına ve kullanılan ajanın fetal dozuna bağlıdır. Gebeliğin tüm trimesterlerinde eğer hasta erken evredeyse ve asemptomatikse tedaviye başlanması ikinci trimester sonrasına ertelenebilir. Esasen bu hastaların %50' den fazlası gebeliklerine terme kadar tedavisiz şekilde devam edebilirler. Eğer lenfomayı kontrol altına almak için tedavi gerekliyse, tek ajan vinblastin ya da antrasiklinle gebeliğin terme kadar ilerlemesine izin vermek genellikle mümkündür (90). Progrese seyreden veya semptomatik olan hastalara ABVD tercihen ikinci, üçüncü trimesterde olmak üzere verilebilir. Üçüncü trimesterde terme kadar ertenebiliyorsa ertelenir ancak tedaviye hızlıca başlanması gereken durumlarda ABVD ile tedaviye başlanır (91).

RT ile lokal hastalık kontrolü sağlanabilir ancak teratojenite ve çocukluk çağı malignitelerinde artış gibi ciddi yan etkilerle ilişkilidir. Güncel gelişmiş RT teknikleri ile bu riskler minimalize edilmiş ve izole supradiyafragmatik hastalıkta kullanılabileceği önerilmektedir (92). Eğer RT verilmesi planlanıyorsa;

- 1) Eğer mümkünse RT ikinci veya üçüncü trimestere ertelenmelidir.
- 2) Tüm vücut fetal dozu ≤ 0.1 Gy olmalıdır.

Gebelikte ileri evre HL tanısı alan hastalarda uygun evreleme ve kemoterapi için birinci trimesterde terminasyon önerilebilir. Eğer hastada B semptomları, bulky hastalık, supradiyafragmatik hastalık mevcutsa ya da progresyon söz konusuysa tedavi geciktirilmemesi önerilmektedir. Tedavinin gerekli olduğu ve hastanın terapötik abortusu kabul etmediği durumlarda ABVD ile tedaviye başlanabilir. Fetal malformasyon gelişmeden ABVD ya da benzer rejimlerle tedaviler uygulanabilir ancak BEACOPP ve Stanford V ile bu anlamda veri bulunmamaktadır (93).

HIV-Pozitif Hastalarda Hodgkin Lenfoma Tedavisi

İmmün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda daha sıklıkla mixed selüler ve lenfositten fakir HL subtipleri görülmektedir. Tanı anında sıklıkla hastalar ileri evrededir, sistemik semptomları mevcuttur ve ektranodal hastalığı olabilir. Günümüzde antiretroviral tedaviyle (ART) beraber KT verilebiliyor olmasıyla bu hastalarda güzel sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. 108 HIV-pozitif hasta ile evre

ve risk odaklı bir çalışma yapılmıştır. 23 hasta erken evre olumlu prognostik faktöre sahip olup 2-4 siklus ABVD+ IFRT, 14 erken evre olumsuz prognostik faktöre sahip hasta BEACOPP ya da 4 siklus ABVD+IFRT ile tedavi edilmiş, 71 hasta ileri evre olup 6-8 siklus BEACOPP ile tedavi edilmiştir. 108 hastadan 102'si KT ile birlikte ART almıştır. Tam yanıt oranları erken evre iyi prognostik faktörlere sahip, erken evre kötü prognostik faktöre sahip ve ileri evre için sırasıyla %96, %100, %86 olarak bulunmuştur. Tüm grup için 2 yıllık PFS %92, OS %91 olduğu görülmüştür (94). 224 HIV-pozitif HL hastası ile yapılan benzer bir çalışmada da hastalara ABVD ve ART birlikte verilmiştir. HIV-pozitif hastaların negatif hastalara oranla daha yaygın hastalığa ve olumsuz risk faktörlerine sahip olduğu ancak tedavi sonuçlarında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın HIV pozitifliğinden olumsuz etkilenmediği görülmüştür (95).

Yaşlı Hastada Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Yaşlı hastalar, tanımı kronolojik yaşa göre yapılsa da, yaşam beklentisi, morbiditeler ve fonksiyonel kapasite açısından heterojen bir grubu oluşturur. Gelişmiş ülkelerde HL hastalarının yaklaşık %20'si 65 yaş üzerindedir. Bu hastaların %10'dan azı klinik çalışmalara dahil edilebilmiştir. Yaşlı HL grubunda mikst selüler tip ve EBV-pozitif HL görülme oranı daha yüksektir. 5 yıllık sağkalım oranları 66-80 yaş için %58, >80 için %26 olarak görülmüştür. Kötü prognozla ilişkili bir sebebi de yoğun tedavilerin toksik etkilerine olan yatkınlıklarıdır ve mevcut komorbid hastalıklar standart tedavileri tolere etmelerini zorlaştırabilir. 65-70 yaş arası fit hastalara da genç hastalar gibi standart tedavi uygulanabilir (96).

ABVD, tüm yaş gruplarında uygulama deneyiminin olması ve toksisite açısından diğer rejimlere göre daha avantajlı olması nedeniyle tercih edilir. BEACOPP >60 yaş kullanılması uygun değildir. Tedavinin uygun dozda ayarlanabilmesi için hastanın bireysel özelliklerinin (zayıflığı, komorbiditeleri vs) belirlenmesi ile aşırı/az tedavi uygulanmasını önlemek adına önemlidir (17).

2.8.5. Relaps/ Refrakter Hodgkin Lenfoma Tedavisi

HL tanısı alan hastaların büyük kısmı başlangıç tedavisini takiben tam remisyona ulaşır ve uzun dönemde hastalık kontrolü sağlanabilir ancak takiplerinde erken evre olumlu prognostik faktör özelliklere sahip hastaların %10-15'i, erken evre olumsuz prognostik faktör özelliklere sahip ve ileri evre hastaların da %15-30'unda

relaps görülebilir (97, 98). Hastaların yaklaşık %10-15'inde de ya başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ya da başlangıç tedavisine kısmi yanıt sonrası progrese seyreden hastalık vardır. Relaps/ refrakter HL tedavisinin amacı en az toksisite ve komplikasyon ile uzun dönemde hastalık kontrolü sağlamaktır. İlk relapsta ya da refrakter seyreden hastalıkta hastaların yaklaşık yarısından fazlasında kurtarma kemoterapisi ile tam remisyon sağlanırken uzun dönemde hastaliksız sağkalım otolog kök hücre transplantasyonu ile sağlanmaktadır. Tanım olarak;

Relaps (rekürrens): Tam yanıt elde edildikten sonra hastalığın önceki hastalık bölgelerinde ve/veya farklı bölgelerde yeniden ortaya çıkması.

Progresyon: Kısmi yanıt elde edildikten sonra hastalığın ilerlemesi.

Refrakter: Tam yanıt ya da kısmi yanıt ulaşılmadığı başarısızlıktır, primer (başlangıç tedavisine yanıtızlık), sekonder (başlangıç tedavisine yanıtılı relaps tedavisine yanıtız) olabilir.

HL hastalarında tam yanıt (TY) elde edilemez veya 3 aydan kısa sürede relaps ortaya çıkar ise buna primer refrakter, 12 aydan kısa sürede relaps gelişmişse erken relaps, 12 aydan uzun sürede relaps gelişmişse geç relaps tanımları kullanılır. GSHG'nin yaptığı bir çalışmada 5 yıllık genel sağkalım refrakter HL hastaları için %26, 3-12 ay içerisinde relaps görülen hastalar için %46, 1 yıldan sonra relaps görülen hastalar için %71 olarak bulunmuştur (99).

Relaps olmuş tüm hastalara yeniden biyopsi yapılmalıdır bunun yanı sıra hem prognoza katkısı nedeniyle hem de kurtarma rejimi verileceğinden yeniden evrelendirme yapılmalıdır.

Çoğu hasta için kurtarma rejimini OKHN takip etmelidir. TY elde edilenlerde doğrudan OKHN'ne geçilmelidir. Kurtarma rejimi sonrası KY elde edilen hastalarda ise hastalık yükünü en aza indirmek için daha fazla kurtarma kemoterapisi, RT, hedefe yönelik ajan kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte kurtarma kemoterapisine KY veya daha az yanıt alınan hastalarda 3.kez kemoterapi yerine doğrudan OKHN'ne ilerlenebilir (100). OKHN öncesi ek tedavinin sonuçları iyileştirip iyileştirmediği açık değildir. Bir çalışmada 241 relaps HL hastasına DHAP ile kurtarma tedavisi ardından OKHN, diğer gruba DHAP sonrası OKHN sonrasında sıralı kurtarma tedavisi (siklofosamid, methotreksat, etoposid) karşılaştırılmıştır. Daha yoğun KT alanlarda

toksosite daha fazla görülürken tedaviden bağımsız sürede ve genel sağkalımda bir gelişme gözlenmemiştir (101).

Transplantasyondan önce TY elde etmenin önemi, kurtarma kemoterapisinden sonra ve OKHN öncesi yapılan PET-BT sonucu ile desteklenir. Yapılan bir çalışmada, PET taramasındaki tam yanıtın, 2 yıllık progresyonsuz sağkalım için %93'lük prediktif değere sahip olduğu bunun yanı sıra PET pozitif olgularda ise tekrar relaps olduğu görülmüştür (102).

Relaps/ refrakter HL kurtarma rejimi seçiminde mutabık kalınan bir rejim ve optimum siklus sayısı yoktur, klinik uygulamalar büyük ölçüde değişir. Çoğu hasta 2 siklus kurtarma kemoterapisi (RT var ya da yok) ile tedavi edilir ve ardından OKHN planlanır (103). Kurtarma tedavi seçiminde asıl olan ideal olarak orijinal tedavide kullanılmayan, fazla toksik olamayan ve sonrasında nakil için kullanılacak olan hemapoetik kök hücrelere zarar vermeyen tedavi olmasıdır (104). ICE, DHAP, ESHAP, GVD, GDP, BeGEV, en sık kullanılan kurtarma KT rejimlerindedir, yanıt oranları %60-80 civarındadır bunlardan sonra otolog ya da allojenik kök hücre nakli yapılabilir (104). İlk kurtarma tedavisine yanıt vermeyen hastalarda mini-BEAM ya da deksa-BEAM tedavileri verilebilir.

Amerika ve Avrupa' da, Brentuksimab vedotin (BV) başarısız OKHN sonrası veya nakile aday olmayıp en az iki kez çoklu kemoterapi almasına rağmen başarısızlıkla sonuçlanmasının ardından kullanılmak üzere onay almıştır ve ülkemizde de kullanılmaktadır. Nakile aday olamayan hastalarda BV ile nakil olamasalar bile sürdürülebilir bir remisyona elde edilebilmiştir, nakil olabilenlere ise sonrasında AKHN yapılmıştır (105, 106).

BV onay almadan önce, OKHN sonrası relaps olan ya da progrese seyreden hastalar için tedavi seçenekleri sınırlı ve hastaların prognozu kötü seyretmekteydi bu hasta grubunda BV sonrası genel sağkalım 10.5 aydan 27.6 aya yükseldiği yapılan bir çalışmada görülmüştür. OKHN sonrası relaps/ refrakter seyreden 102 HL hastası ile yapılan bu çalışmada tek ajan BV ile 34 hastada TY elde edilirken, genel sağkalımda %41'den %64'e, progresyonsuz sağkalımda %22'den %52'ye yükseldiği ve TY elde edilen hastalarda tek ajan BV ile uzun dönemde hastalık kontrolü sağlanabildiği görülmüştür (105).

İmmun kontrol mekanizması, immün sistemin normal bir parçasıdır ve bir immün yanıtın vücuttaki diğer sağlıklı hücelere hasar vermesini önlemektir. T lenfosit yüzeyinde bulunan PD-1 (programlanmış hücre ölüm proteini) karşısındaki tümör hücresinin yüzeyinde bulunan PD-L1'e (programlanmış hücre ölüm proteini ligandı) bağlanır. Bu bağlanma ile T lenfositin kanser hücresini öldürme yeteneği kaybolur. Bazı tümör hücreleri, yüzeyinde bulunan PD-L1 sayısını artırarak T hücre yanıtını azaltmayı hedefler. İmmun kontrol mekanizması inhibitörleri (nivolumab ve pembrolizumab) T hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanarak bu bağlanmayı önler, böylece T lenfositler kanser hücresini tanıyıp yok edebilirler.

Klasik HL malign hücresi olan RS hücreleri de yüzeylerinde PD-L1 ve PD-L2 ekprese ederler. Bu nedenle relaps/ refrakter HL tedavisinde immün kontrol mekanizması üzerinde çalışılmıştır. Nivolumab, OKHN sonrası refrakter seyreden ya da OKHN sonrası relaps gelişip BV tedavisine rağmen progrese seyreden hastalıkta kullanılmak üzere onay almış ve kullanılmaktadır. Pembrolizumab ise Amerika'da relaps/refrakter HL tedavisinde 3.ve sonraki basamak tedaviler için, Avrupa'da OKHN ve BV sonrası relaps gelişen ya da progrese olan hastalar ile nakile uygun olmayan ve BV ile tedavisi başarısız seyreden hastalar için onay almıştır (107).

23 relaps/ refrakter HL hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %78'i OKHN sonrası nüks gelişip BV alan ve ardından yeniden nüks olmuş hastalardan oluşmaktaydı. Hastalara 3mg/kg, 2 haftada bir, tam yanıt/ progresyon/ toksik etki görülene kadar nivolumab verilmesi sonrası; hastaların %87'sinde objektif yanıt (%17 TY, %79 KY) elde edilmiş, %13 stabil hastalık olarak değerlendirilmiş (108).

PD-1 monoklonal antikorlarının en sık görülen yan etkileri raş, diyare, halsizlik olmakla birlikte inflamasyon nedenli pnömoni, kolit, hepatit, nefrit, tiroid disfonksiyonu da rapor edilmiştir (109).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Hastalar

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında WHO 2008 sınıflamasına göre Hodgkin lenfoma tanısı almış 139 hastanın 130'unun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. 9 hastanın verileri eksik olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan alınan onay tarih ve karar numarası 22.01.2019-28'dir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, özgeçmiş, soygeçmiş, sigara kullanımı, başvuru şikayetleri, B semptomları varlığı, ECOG performans skoru, HL histopatolojik tipi, uygulanan kemoterapi protokolleri, tanı anındaki PET bulguları, 2 kür KT sonrası PET bulguları, tedavi bitimi PET bulguları, tanı, relaps ve remisyon tarihleri, RT alıp almadığı, tanı anındaki laboratuvar değerleri (hemoglobün, lökosit ve trombosit sayıları, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyleri, hepatit markerleri, immünglobulin G-A-M düzeyleri, sodyum, potasyum, glukoz, kalsiyum, ürik asit, LDH, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, albümin, kolesterol değerleri), hastanın son durumu (remisyon-exitus-progrese hastalık), exitus ise tarihi ve sebebi hasta dosyaları üzerinden ve hastane bilgi kayıt sisteminden temin edildi.

Hodgkin lenfoma evrelemesi Ann Arbor Cotswold uyarlamasına göre yapıldı. Evre I ve II erken, evre III ve IV ileri evre olarak sınıflandırıldı. Prognoz tayini için ileri evre hastalarda uluslararası prognostik skor, erken evre hastalar için EORTC kriterleri kullanılarak hesaplama yapıldı. Bu skorlamaların yapılabilmesi için gerekli olan yaş, cinsiyet, evre, albümin değeri, lenfosit sayısı, hemoglobün düzeyi, performans durumu, ektranodal tutulumu hasta dosyalarından kayıt edilerek hesaplandı. Performans durumu ECOG sınıflamasına göre belirlendi.

Genel sağkalım ve relapssız sağkalımın hesaplanabilmesi için tanı tarihi, relaps ve remisyon tarihleri, hastaneye son başvuru tarihleri, yaşamını yitiren hasta varsa ölüm tarihi hasta dosyalarından ve hastane bilgi kayıt sisteminden elde edilerek hesaplandı. Tedavi tamamlandıktan en az 4 hafta sonra tam yanıt elde edilmesi remisyon, tedavi tamamlandıktan sonra hastalığın aynı bölgeden ya da başka bölgeden tekrarlaması relaps, relapsın 3-12 ay arası meydana gelmesi erken relaps, 12 aydan

sonra ortaya çıkması geç relaps, tedaviye yanıt alınamaması durumu refrakter hastalık olarak tanımlandı.

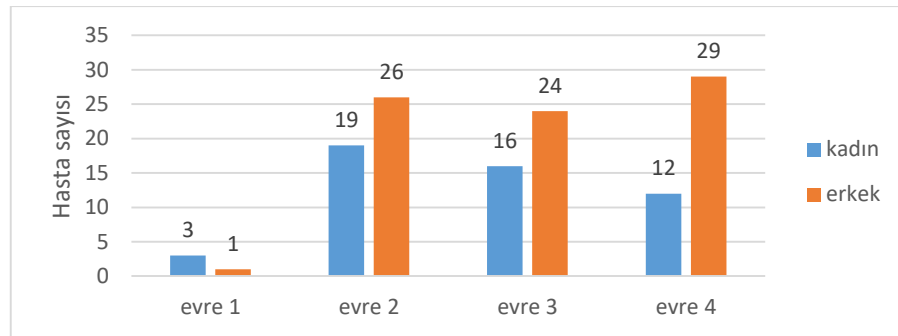
Hastanın ilk tanı tarihinden son başvuru tarihi ya da ölmüşse ölüm tarihine kadar olan süre genel sağkalım (OS), remisyon elde edilen tarihten relapsın ortaya çıkma tarihine kadar geçen süre relapsız sağkalım (RFS), remisyon elde edilen tarihten hastalığın nüks etme tarihi ya da ölüm tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre remisyon süresi olarak belirlendi.

3.2. İstatistik

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 istatistik programına kaydedilerek analiz edildi. Bütün çalışma değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, frekans (yüzde) olarak verildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier Yöntemi ile hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hematoloji polikliniğimiz takibinde olan hastaların verileri (patoloji tanı raporu, evreleme ve yanıt değerlendirme yapabilmek için görüntüleme raporu, laboratuvar değerleri, tedavi kaydı) taranıp, eksik verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle 139 Hodgkin lenfoma hastasının 130'u değerlendirmeye alındı. Hastaların 50'si kadın (%38.5), 80'i erkekti (%61.5). Hastaların yaş ortalaması $46,5 \pm 15.8$ yıl (20-89), kadın hastaların yaş ortalaması 42.72 ± 15.98 , erkek hastaların yaş ortalaması 49.10 ± 15.46 . Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo. 4.1'de belirtilmiştir. Hastaların tanı anında %3.1'i (n=4) evre I, %34.6'sı (n=45) evre II, %30.8'i (n=40) evre III, %31.5'i (n=41) evre IV idi (Şekil.4.1). 49 hasta (%37.7) erken evre, 81 hasta (%62.3) ileri evreydi. Kadın hastaların %44'ü (n=22) erken evre, %56'sı (n=28) ileri evreydi. Erkek hastaların %33.75'i (n=27) erken evre, %66.25'i n=(53) ileri evreydi.



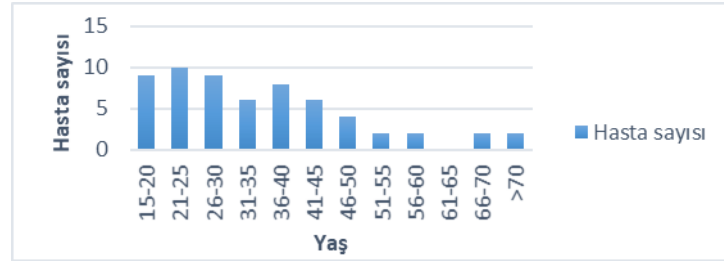
Şekil.4.1 Hastaların evrelere göre dağılımı

Hastaların %67.7'sinde (n=88) B semptomları, %43.8 (n=57) hastada ektranodal hastalık saptandı, %30'unda (n=39) dalak tutulumu, %11.5'ünde (n=15) karaciğer tutulumu, %17.7'sinde (n=23) kemik iliği tutulumu mevcuttu. Tanı anında hastaların %11.5'inde (n=15) bulky kitle saptandı, bunlardan 11'i (%73.3) mediastinal bulky kitleydi.

Hastalardan 121'ü (%93.1) klasik HL, 9'u (%6.9) NLPHL patolojik tanılıydı. Klasik HL tanılıların histolojik alt gruplarına bakıldığında 60'ı (%49.6) nodüler sklerozan, 19'u (%15.7) mikst selüler, 4'ü (%3.3) lenfositten fakir, 9'u (%7.4) lenfositten zengin tip HL tanılıydı. Hastalardan 29'unun (%24) patoloji raporunda klasik HL tanısı belirtilmiş, ancak alt tipi belirtilmemişti. Kadınların %45'i (n=27),

erkeklerin %55'i (n=33) nodüler sklerozan alt tipe sahipti, kadın ve erkekte en sık görülen histolojik alt tipin nodüler sklerozan olduğu görüldü.

Nodüler sklerozan HL tanısı alan hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 20'li yaşlarda ve 40'lı yaşlarda olmak üzere 2 pik değeri olduğu görüldü. (Şekil 4.2)



Şekil.4.2 Nodüler sklerozan HL tanılı hastaların yaşlara göre dağılımı

Polikliniğimize başvuru en çok Eskişehir'den %63.1 (n=82) olmaktadır, %16.2 (n=21) Kütahya, %10 (n=13) Afyon, %6.9 (n=9) Bilecik gibi yakın çevre illerden ve %3.1 (n=4) diğer illerden başvuru mevcuttur. Hastalarımızın %73.1'i (n=95) şehir merkezinde, %26.9'u (n=35) kırsal/köyde yaşamaktaydı. Sosyoekonomik düzeye göre kabaca 3 gruba ayırdığımızda %31 (n=39) düşük, %48.4 (n=61) orta, %20.6 (n=26) yüksek sosyoekonomik düzeye sahipti. Hastalardan %29.4'ü (n=37) aktif sigara içicisi ya da bir dönem sigara içicisiydi.

Hastalarımızın en sık başvuru şikayeti %40.8 ile boyunda şişlikti (n=53). Tanı sırasında tutulan lenf nodu bölgelerinden servikal %84.6 (n=110), mediastinal %72.3 (n=94), aksiller %40.8 (n=53), abdominal %56.2 (n=73), inguinal %25.4 (n=33) oranında tutulmuştu. En sık tanı materyali %45.7 (n=58) ile servikal lenf noduyken, en sık tanı amaçlı biyopsi şekli %78.3 (n=90) ile eksizyonel biyopsiydi.

Hastaların tümünde 1. basamak tedavi olarak kemoterapi verildi. %99.2'sinde (n=129) 1. basamak tedavi olarak ABVD verilirken, sadece 1 hastada kalp yetmezliği olması nedeniyle İGEV tercih edildi. Kurtarıcı tedavi olarak 2. basamak tedavi alan 27 hastanın 16'sına (%59.3) DHAP, 6'sına (%22.2) İCE, 1'ine (%3.7) BEACOPP, 4'üne(%14.8) İGEV verilmişti. 3.basamak tedavi alan 14 hastanın 6'sına İGEV, 5'ine brentuksimab, 1'ine GDP, 1'ine İMVP verildi. 4. Basamak tedavi ihtiyacı olan 8 hastanın 2'sine brentuksimab, 2'sine nivolumab başlandı. KT+RT alan 24 hastanın (%18.5) ışınlanan bölgeleri konusunda kayıtlarda yeterli bilgiye ulaşamadı.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n	%
Cinsiyet, Kadın/Erkek	50/80	38.5/61,5
Yaş, yıl (ort±SS)	46.5±15.8	
Evre		
Evre I	4	3.1
Evre II	45	34.6
Evre III	40	30.8
Evre IV	41	31.5
Erken evre	49	37.7
İleri evre	81	62.3
Ekstranodal hastalık	57	43.8
Dalak tutulumu	39	30
Karaciğer tutulumu	15	11.5
Kemik iliği tutulumu	23	17.7
B semptom varlığı	88	67.7
Bulky hastalık/Mediastinal bulky	15/11	11.5/8.5
Histolojik alt tip		
NLPHL	9	6.9
Klasik HL	121	93.1
NSHL	60	49.6
MSHL	19	15.7
LFHL	4	3.3
LZHL	9	7.4
Alt tipi belirtilmemiş klasik HL	29	24
ECOG performans skoru		
0	101	77.7
1	17	13.1
2	7	5.4
3	4	3.1
4	1	0.8
Sigara kullanımı	37	29.4
Sosyoekonomik durum		
Düşük	39	31
Orta	61	48.4
Yüksek	26	20.6
Yerleşim yeri		
Merkez	95	73.1
Kırsal	35	26.9

Toplamda 18 hastada (%13.8) relaps (2'si erken,16'sı geç relaps) görüldü, relaps olan hastalardan 15'ine yüksek doz kemoterapi ardından OKHN yapıldı, diğer 3 hasta nakile gidemeden kaybedildi. 1. relaps sonrası OKHN yapılan 15 hastanın %40'ında (n=6) 2. kez relaps gelişti. Bu hastaların 2'si 2.basamak KT sonrası remisyona girdi, 2'sine AKHN yapıldı, 1'i kaybedildi, 1'inin brentuksimab tedavisi sürüyor. AKHN yapılan 2 hastada nakil sonrası takiplerinde relaps gelişmedi.

Tüm hastalar içerisinde toplam 19 hastaya OKHN (15'ine relaps, 4'üne dirençli hastalık nedeni), 2 hastaya AKHN yapıldı.

Hastaların 2 kür KT sonrası çekilen PET-BT'lerinde %80.3 (n=98) tam yanıt, %16.4 (n=20) kısmi yanıt gözlenirken, %3.3'ünde (n=4) progresse hastalık gelişti.

Tüm hastalar için ortalama takip süresi ortalama 151 ± 10 (131,27-170,82) ay olarak hesaplandı. Takip süresince toplam 19 hasta kaybedildi, bu hastalarda tanıdan ölüme kadar geçen zaman ortalama 38.9 ± 51.49 (0.06-170) aydı.

İleri evre hastalarda IPS skoru 0 olan 8 hasta (%8), 1 olan 23 hasta (%23), 2 olan 19 hasta (%19), 3 olan 22 hasta (%22), 4 olan 13 hasta (%13), 5 olan 10 hasta (%10), 6 olan 4 hasta (%4), 7 olan 1 hasta (%1) mevcuttu.

Tanı anında hastaların ortalama laboratuvar değerleri ve laboratuvar bulgularına ait tek değişkenli sağkalım analizi sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir. Bu değerler içerisinde hemoglobin, albümin ve ALP'nin tek değişkenli sağkalım analizine göre, genel sağkalım üzerine etkileri olan bağımsız birer değişken oldukları görüldü.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde genel sağkalım (OS) %85.4, relapssız sağkalım (RFS) %86.2 olarak bulundu (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4). Hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde OS ve RFS evre I'de (%100) en yüksek, evre IV'te en düşük (OS %73.2, RFS %75.6) olduğu görüldü. Sırasıyla evrelere göre OS evre I'de %100, evre II'de %95.6, evre III'te %85, evre IV'te %73.2; RFS evre I'de %100, evre II'de %95.6, evre III'te %85, evre IV'te %75.6 olarak tespit edildi. Evrelere göre bakıldığında genel sağkalım ($p=0.044$) ve relapssız sağkalım ($p=0.004$) açısından evreler arasında farkın anlamlı olduğu görüldü. Evrelere göre genel sağkalım ve relapssız sağkalım eğrileri Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Tüm hastalar için ve evrelere göre 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım ve relapssız sağkalım sonuçlarına Tablo.4.3'te yer verilmiştir.

Tablo. 4.2 Hastaların tanı sırasındaki laboratuvar sonuçları

	ort±SS (min-max)	p
Hemoglobin g/dl	11.8±2.32 (6.2-16.8)	<0.0001
Hematokrit %	35.70±6.51 (18.70-49.30)	>0.05
MCV fL	80.09±9.01 (31.5-104)	>0.05
Lökosit /mm³	10428±7888 (2100-60940)	>0.05
Nötrofil /mm³	7997.79±7402.48 (1280-54400)	>0.05
Lenfosit /mm³	1481±760 (100-1430)	>0.05
Trombosit /mm³	319.248±129.098 (3000-743000)	>0.05
ESH mm/h	54.2±36.4 (2-140)	>0.05
LDH IU/L	428.8±256.3 (37-2213)	>0.05
Albümin g/dl	3.9±0.69 (2.2-5.1)	<0.0001
ALP U/L	303.3±415 (39-3247)	0.001
GGT U/L	58.69±90.94 (6-893)	>0.05
BUN mg/dl	12.58±5.55 (5-42.50)	>0.05
Kreatinin mg/dl	0.74±0.19 (0.3-1.6)	>0.05

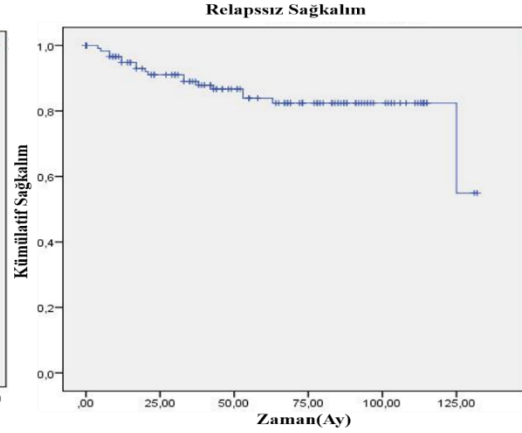
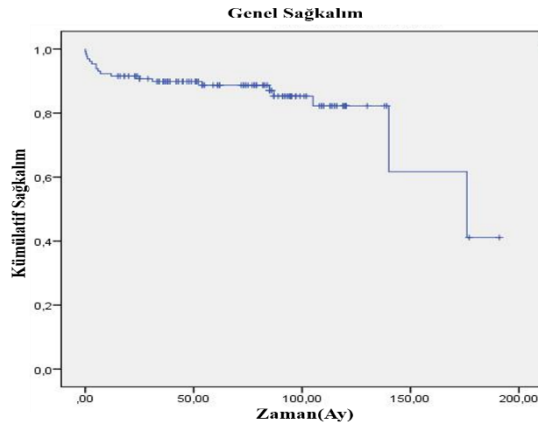
MCV;ortalama eritrosit hacmi, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, LDH; laktat dehidrogenaz, ALP; alkalen fosfataz, GGT;gama glutamil transferaz, BUN;kan üre azotu

Tablo.4.3 Hastaların evrelere göre toplam, 5 ve 10 yıllık sağkalım analizleri

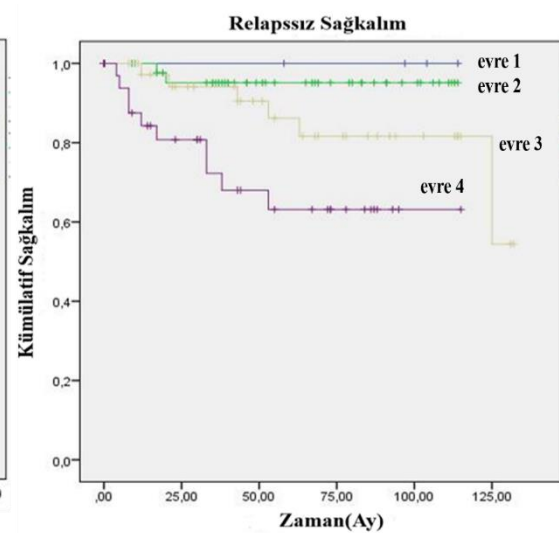
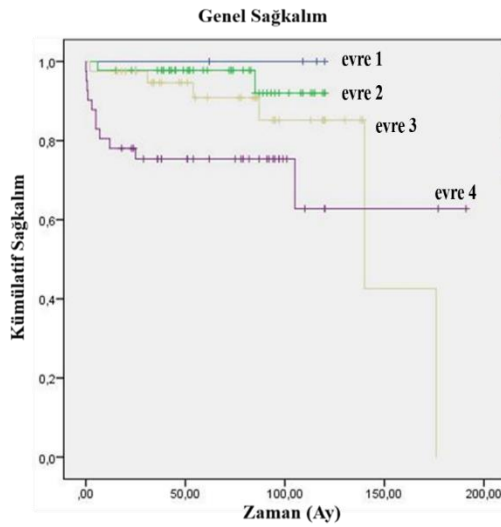
	OS %	RFS %	5 yıllık OS %	10 yıllık OS %	5 yıllık RFS %	10 yıllık RFS %
Evre I	100	100	100	100	100	100
Evre II	95.6	95.6	97.8	92	95.1	95.1
Evre III	85	85	90.8	85.2	81.6	81.6
Evre IV	73.2	75.6	75.4	62.8	63.1	63.1
Tüm hastalar	85.4	86.2	88.7	82.2	83.9	82.4

Ekstranodal tutulumu olan toplam 57 hastanın (evre 1’de 0, evre 2’de 3, evre 3’te 14, evre 4’te 40) değerlendirmesine göre; ekstranodal tutulum sıklığı hastalığın evresi arttıkça artmakta idi ve ekstranodal tutulumun tek değişkenli varyant analizine göre sağkalım üzerine olumsuz etkisi olan bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı (p=0.007). Bunun yanı sıra yaş (p=0.001), ECOG performans skoru (p<0.001), kemik iliği tutulumu (p=0.05), B semptom varlığının da (p=0.049) tek değişkenli sağkalım

analizine göre genel sağkalım üzerine olumsuz etkileri olan bağımsız birer risk faktörü oldukları görüldü.



Şekil 4.3. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi Şekil 4.4. Tüm hastaların relapsız sağkalım eğrisi



Şekil 4.5. Evrelere göre genel sağkalım eğrisi Şekil 4.6. Evrelere göre relapsız sağkalım eğrisi

Dalak tutulumu, bulky kitle varlığı, cinsiyet, HL histolojik alt tipi, RT alımı, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, ESH, LDH gibi değişkenlerin sağkalım üzerine anlamlı etkileri saptanmadı ($p>0.05$).

İleri evre hastaların progrostik değerlendirmesinde kullanılan IPS' nin de genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Hastaların yaşam sürelerine etkilerini incelemeye yönelik yapılan tek değişkenli analizde yaş, ECOG performans skoru, B semptom varlığı, ektranodal

organ tutulumu, albümin düzeyi, hemoglobin düzeyi ve ALP düzeyi ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, çoklu değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş ($p<0.001$), albümin düzeyi ($p=0.041$), ALP ($p=0.005$) lökosit sayısı ($p=0.028$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamıza dahil edilen 130 hastadan 9'unun verilerine ulaşılamamakla beraber 121 hastadan hiçbirinde insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) rastlanmadı. 6 hastada HBV pozitifliği saptanırken, HCV pozitif hasta bulunmamaktaydı.

5.TARTIŞMA

Çalışmamız 2008-2018 yılları arasında WHO 2008 HL sınıflamasına göre tanı alan 139 hastanın 130'unu kapsamaktadır. 9 hastanın eksik verileri olması nedeni çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda HL tanılı hastalarımızın epidemiyolojik, demografik ve prognostik özelliklerini belirlemeye çalıştık.

Hodgkin lenfoma tüm kanser türleri içinde %1, lenfomalar içinde %25'lik bir orana sahiptir. HL görülme sıklığı 10 yaştan sonra artmakla birlikte ilki 20'li yaşlarda ve ikincisi 55 yaşından sonra olmak üzere 2 zirve yapar (3). Gelişmiş ülkelerde adölesan/genç erişkin dönemde en sık görülen HL alt tipi nodüler sklerozandır ve yüksek sosyoekonomik düzey ve küçük aile yapısı risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise en sık görülenler mikst selüler ve lenfositten fakir alt tipleridir, bu durum düşük sosyoekonomik düzey ve geniş aile yapısı ile ilişkili olarak Epstein-Barr virüs (EBV) maruziyetinin erken yaşta olması ile ilişkili bulunmuştur (12). MSHL'nin 50 yaş üzerinde insidansı artar, erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (17). İmmun yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda görülme sıklığı artar. HL histolojik alt gruplarına bakıldığında NSHL hariç diğer alt tipler en sık erkeklerde görülürken NSHL daha çok kadınlarda görülmektedir(110). Çalışmamızda HL tanısı alan hastalarımızın genel yaş ortalaması 46.5±15.8 yıl olduğu görüldü. NSHL tanılı hastaların 20'li ve 40'lı yaşlarda görülme sıklığının arttığı ve 2 pik değer yaptığı çalışmamızda da gözlemlendi. MSHL tanılı hastalarda yaş ortalaması 52.11±17.61 yaş olduğu ve ileri yaşta tanı almasının literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Ülkemizde yapılan önceki yıllara ait çalışmalarda, Üsküdar Teke ve arkadaşlarının 1986-2008 yılları arasında tanı alan 103 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada erkek/kadın oranı 1.7 olarak bulunmuş olup, en sık görülen histolojik alt tip MSHL olarak görülmüştür (111). Ünal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en sık görülen alt tip (%47.8) MSHL olmuştur (112). Altıntaş ve arkadaşlarının 150 hasta ile yaptıkları çalışmalarında da erkek/kadın oranı 2.1 olarak bulunmuş olup en sık görülen alt tip MSHL olduğu gözlenmiştir (113). Memiş ve arkadaşlarının 92 hasta ile yaptıkları çalışmalarında ise erkek/kadın oranı 1.5 ve en sık görülen alt tip NSHL olarak bulunmuştur (114). Yıldırım ve arkadaşlarının 1994-2000 yılları arasında tanı alan 454 hasta ile yaptıkları çalışmalarında erkek/kadın oranı 1.67 olarak görülmüş

olup en sık görülen alt tip NSHL olduğunu görmüşlerdir (115). Bizim çalışmamız 80 erkek, 50 kadın olmak üzere toplam 130 hastayı kapsamaktadır. Erkek/kadın oranı 1.6 olarak bulunmuş olup literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olduğu gözlenmiştir. Literatürde NSHL daha çok kadınlarda görülürken bizim çalışmamızda NSHL tanısı alan erkek sayısı kadın sayısından fazlaydı. HL histolojik alt tiplerine göre bakıldığında çalışmamızda tüm alt grupların erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğu görülmüştür. Çalışmamızda en sık görülen histolojik alt tipin (%49.6) NSHL olduğu ve her iki cinsiyette de en sık görülen alt tipin NSHL olduğu görüldü. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda da gösterildiği gibi, ülkemizde önceki yıllarda yapılan çalışmalarda en sık MSHL görülürken, çalışmamızın da dahil olduğu son yıllardaki çalışmalarda NSHL'nin en sık görülen alt tip olduğu dikkati çekmiştir. Bu durumun ülkemiz yaşam şartlarının kalabalık aileden, daha az sayıda kişiden oluşan çekirdek aile yapısına evrilmesiyle ilgili olabileceği, çalışmamıza dahil edilen hastaların %73.1'inin şehir merkezinde yaşıyor olması ve sosyoekonomik düzeyin tüm hastalara bakıldığında en büyük dilimin orta düzeyde olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

NLPHL tüm Hodgkin lenfomaların %5'lik kısmını oluşturur, LFHL ise klasik HL'lar içerisinde en az görülen alt tiptir (17). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde en az görülen alt grupların NLPHL ve LFHL oldukları gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde HIV pozitifliğine rastlanmadı. Hastaların tanı yaşı ve histolojik alt tip dağılımı göz önüne alındığında sonuçların gelişmekte olan ülkelerle benzerlik gösterdiğini söylemek mümkündür.

Ülkemizdeki çalışmalara bakıldığında hastaların sıklıkla tanı sırasında evre II oldukları görülmüştür. Memiş ve arkadaşlarının çalışmasında en fazla hasta sayısının evre II'de yer almaktadır ve erken evreki hastaların, ileri evre hastalardan fazla olduklarını görmüşlerdir (114). Şeker ve arkadaşlarının da çalışmasında benzer şekilde en çok hasta evre II'de tanı almış ve erken evredeki hasta sayısı, ileri evredeki hasta sayısından fazla bulunmuştur (116). Bizim çalışmamızda hastaların tanı anında %3.1'i evre I, %34.6'sı evre II, %30.8'i evre III, %31.5'i evre IV; kadınların %44'ü erken evre, %56'sı ileri evre; erkeklerin %33.75'i erken evre, %66.25'i ileri evre; tüm hastaların %37.7'si erken evre, %62.3'ü ileri evre olduğu görüldü. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların büyük kısmı tanı anında evre II'ydi ancak bizim çalışmamızda farklı olarak toplam ileri evre hasta sayısı, toplam erken evre hasta

sayısından fazlaydı. Hastaların daha çok ileri evrede tanı alıyor alması başlangıç semptomlarının erken dönemde hastalar tarafından önemsenmemesi ve başlangıçta 1. ve 2. basamak sağlık merkezine başvuran hastaların tanı koyma süresindeki gecikme ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

HL'da hastalık %90 oranında periferik lenf nodlarından ağrısız büyüme şeklinde ortaya çıkar, çoğunlukla servikal bölgede görülür, elastik kıvamda ve ağrısızdır (117). Tanı konulmasını sağlayan ve HL için patognomonik özellik taşıyan Reed-Sternberg Hücreleri lenf nodunda az miktarda bulunması nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yeterli tanı materyali alınamamaktadır, bu nedenle tanı amaçlı lenf nodunun eksize edilmesi sıklıkla tercih edilen yöntemdir (3). Bizim çalışmamızda da hastaların sağlık kuruluşuna başvurma şikayetleri en sık servikal lenfadenopati (%40.8) nedeni olmuştu, en sık tutulan lenf nodu servikal lenf nodu (%84.6) olduğu görüldü ve en sık tanı materyali servikal lenf nodu biyopsisiydi (%45.7), tüm bölgelerden alınan biyopsiler içinde en sık eksizyonel biyopsi (%78.3) tercih edildiği görüldü. Lenf nodu tutulumunun en sık servikal lenf nodu olması ve tanı amaçlı en sık tutulu lenf nodundan eksizyonel biyopsi tercih edilmesinin literatür bilgisine uygun olduğu görüldü.

HL hastalarında B semptomları tanı sırasında her 3 vakadan 1'inde görülür. En sık görülen bulgu ateştir ve hastaların yaklaşık %27'sinde görülür. Ateş genellikle geceleri yükselir ve düzensizdir (17). B semptomları evreleme ve prognozu belirlemede önemlidir, kötü prognoz göstergesidir. Daha çok yaşlı hastalarda ve ileri evre hastalarda görülür (34). Bizim çalışmamızda B semptom görülme sıklığı %67.7 olarak bulundu ve B semptomları arasında en sık ateş, ikinci olarak da terlemenin olduğu görüldü. B semptom oranının çalışmamızda yüksek bulunmuş olmasının ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi semptomların subjektif olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sigara içiciliğinin yetişkinlerde Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma üzerine etkisini araştıran kapsamlı bir meta-analizde sigara içmenin HL riskini 1.15 kat artırdığı görülmüş ve en sık olarak NSHL ve MSHL alt tipleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda 37 hasta (%28.5) aktif sigara içicisi ya da bir dönem sigara kullanmaktaydı. Biz de sigara içen hastalarımızdan %37.83'ünün NSHL, %18.91'inin MSHL alt tiplerinde olduğunu gördük. 37 hastanın 3'ü kadın,

34'ü erkekti bu oran sigara kullanımının erkek cinsiyette daha yaygın olmasının, NSHL ve MSHL alt tiplerinin erkeklerde fazla görülüyor olmasının bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir.

Günümüzde HL güncel tedavisinde tüm evrelerde 1. basamak KT rejimi ABVD'dir (3). Erken evre HL için 2-6 kür ABVD+IFRT, ileri evre hastalar için 6 kür ABVD+IFRT'dir, ancak birden fazla olumsuz prognostik faktöre sahip hastalarda daha yoğun kemoterapi yaklaşımları (BEACOPPesc, Stanford V) kullanılması da makuldür (83). Radyoterapinin standart tedavide 1. basamaktaki yeri, bulky kitle varlığında ya da kemoterapi sonrası rezidü kitle varlığında kullanımı şeklindedir (81). Bizim çalışmamızda da hastaların %99.2'si 1. basamak tedavide ABVD aldı. RT alan hastaların RT kayıtlarının mevcut olmaması nedeniyle değerlendirilememiştir.

HL tanısı alan hastaların büyük kısmı başlangıç tedavisini takiben tam remisyona ulaşır ve uzun dönemde hastalık kontrolü sağlanabilir ancak takiplerinde erken evre olumlu prognostik özelliklere sahip hastaların %10-15'i, erken evre olumsuz prognostik özelliklere sahip ve ileri evre hastaların da %15-30'unda relaps görülebilir (97, 98). Bizim çalışmamızda da 1. basamak tedavi sonrası 18 hastada (%13.8) relaps görüldü. Relaps olan hastaların 2'si erken evre, 16'sı ileri evreydi.

HL hastalarında 2 kür ABVD sonrası ara değerlendirme amaçlı çekilen PET sonucunun hastalığın prognozunu tayin etme açısından önemi büyüktür (61). 2 kür KT sonrası çekilen PET (-) hastalarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım %90 üzerindeyken, PET (+) hastalarda bu oranın %10'un altında olduğu görülmüştür (52). Bizim çalışmamızda da 2 kür KT sonrası çekilen PET CT sonuçları %80.3 tam yanıt, %16.4 kısmi yanıt, %3.3 progrese hastalık şeklinde sonuçlanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında, M Şeker ve arkadaşlarının 165 HL hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada 5 yıllık genel sağkalım %88.5, hastaliksız sağkalım %52 olarak bulmuşlardır (116). Coşkun ve arkadaşlarının 119 erken evre HL hastası ile yapmış oldukları çalışmada 5 yıllık genel sağkalım %90.8, progresyonsuz sağkalım %55 olarak bulmuşlardır (119). Kılıçkap ve arkadaşlarının 391 HL hastası ile yapmış oldukları ve ülkemizde yapılan en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalarında 5 yıllık genel sağkalım %90, 10 yıllık genel sağkalım %84 olarak bulmuşlardır (120). Bizim çalışmamızda da tüm hastalar değerlendirildiğinde 5 yıllık genel sağkalım (OS) %88.7, relapsız sağkalım (RFS)

%83.9; 10 yıllık OS %82.2, RFS %82.4 olarak bulundu. Evrelere göre OS evre I'de %100, evre II'de %95.6, evre III'te %85, evre IV'te %73.2; RFS evre I'de %100, evre II'de %95.6, evre III'te %85, evre IV'te %75.6 olduğu görüldü. Evrelere göre bakıldığında genel sağkalım ($p=0.044$) ve relapsız sağkalım ($p=0.004$) açısından evreler arasında fark anlamlı olduğu görüldü. Hastaların evrelere göre bakılan 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım ve relapsız sağkalımlarının da evre arttıkça azalmakta olduğu görüldü.

Erken evre HL evrelemesinde GSHG ve EORTC tarafından önerilen prognostik faktörler kullanılırken, ileri evre hastaları değerlendirmek için ise International Prognostic Score (IPS) kriterleri kullanılmaktadır (121). İleri evre HL'da prognostik skorlamada kullanılan International Prognostic Score (IPS) skorlamasının çalışmamızda genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu saptandı. Bu skorlamada yer alan belirteçlerden yaş, hemoglobin ve albümin de çalışmamızda mortalite üzerine etkili prognostik faktörler olarak saptandı.

HL sıklıkla lenf nodlarına sınırlıdır ancak tutulu lenf nodu ile ilişkili ya da ilişkisiz bir veya daha fazla organ veya doku tutulumu olarak ifade edilen ekstralenfatik organ tutulumu da görülebilir. Ann Arbor sınıflandırmasına göre, "E" olarak sınıflandırılır ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (122). En sık dalak ardından karaciğer, kemik iliği ve daha ender olarak kemik, böbrek, akciğer tutulumları görülebilmektedir (112). Bizim çalışmamızda da ektranodal tutulumu olan hastalara bakıldığında en sık dalak tutulumu olduğu görüldü (%30). Dalak tutulumunu, kemik iliği tutulumu (%17.7), karaciğer (%15) ve kemik tutulumu (%15) takip etmekteydi. Ektranodal tutulumun çalışmamızda hastalığın evresi arttıkça sıklığının arttığını ve ektranodal tutulumun genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğunu saptadık ancak relapsız sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi.

HL tedavisi için kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda genel popülasyona göre solid tümör ve hematolojik malignite gelişme riski daha yüksektir. Solid tümörler HL tedavisi sonrası en sık görülen sekonder malignitelerdir ve en sık görülenleri; meme, akciğer ve kolon kanseridir. Diğerleri alınan RT alanına göre cilt, tiroid, özefagus kanserleri ve sarkomlardır. Sekonder malignite gelişimi için risk faktörleri kemoterapi ajanları ve dozları, RT dozu ve alanı, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve aile öyküsüdür. Sekonder maligniteler tedavi tamamlandıktan 5 yıl sonra

ortaya çıkmaya başlar. Literatüre bakıldığında HL tedavisi sonrası sekonder malignitelerin ortaya çıkma yüzdesi 15-20 yıllık takip süresince %9-13, 30 yıllık takipte %18-33 olarak bulunmuştur (123, 124). Çalışmamızda da takip süreleri boyunca sekonder malignite 5 hastada (%3.8) görülmüştür. Hastalarımızın takiplerinde 1 hastada tiroid kanseri ve ardından mesane kanseri, 1 hastada kolon kanseri, 1 hastada meme kanseri, 1 hastada lenfoma, 1 hastada yumuşak doku sarkomu görülmüştür. Sekonder malignite görülen hastalardan sadece yumuşak doku sarkomu görülen hastanın RT öyküsü mevcuttu. Gözlenen maligniteler genel olarak literatürde belirtilenlerle benzer bulunmuştur ancak malignite görülme oranının, literatürde belirtilen orandan düşük bulunması çalışmamızdaki hastaların takip sürelerinin 10 yıldan uzun olmaması nedeni olduğu düşünüldü.

HL hastalarında erken ve ileri evre hastalar için çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Yaş, eritrosit sedimentasyon hızı, B semptom varlığı, bulky kitle, ekstralenfatik organ tutulumu, cinsiyet, evre, hemoglobin ve albümin düzeyleri bu faktörlerin en önemlileridir (121, 125). HL üzerinde prognostik faktörleri de araştırdığımız çalışmamızda tüm hastalar için yapılan analizde yaş, B semptom varlığı, ekstralenfatik organ tutulumu, ECOG performans skoru, kemik iliği tutulumu, anemi, hipoalbüminemi ve alkalin fosfataz düzeyi sağkalım üzerine etkili faktörler olarak bulundu. Tek değişkenli analiz sonuçlarında prognostik değeri olan bu faktörler çok değişkenli analiz ile tekrar değerlendirildiğinde yaş, lökosit sayısı, albümin ve alkalin fosfataz değerleri sağkalım üzerine anlamlı etkileri olan kötü prognostik faktörler olarak önemini korudular. Tek değişkenli analiz sonuçları genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuşken, çok değişkenli analiz sonuçlarında yaş ve albümin değerinin literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan 130 HL hastasının retrospektif olarak incelendiği çalışmamızda hastaların 80'i (%61.5) erkek, 50'si (%38.5) kadındı ve E/K oranı 1.6 olarak saptandı.
2. Hastaların tanı anında %3.1'i evre I, %34.6'sı evre II, %30.8'i evre III, %31.5'i evre IV'tü. Hastaların en çok evre II'de tanı aldığı gözlemlendi. Tüm hastalara bakıldığında ileri evre hasta sayısı, erken evre hasta sayısından fazlaydı.
3. Hastaların %93.1'i klasik HL, %6.9'u NLPHL tanısı aldı, klasik HL alt gruplarına bakıldığında tüm hastaların %49.6'sı NSHL, %15.7'si MSHL, %3.3'ü LFHL, %7.4'ü LZHL, %24'ü ise klasik HL tanısı olup alt tipi belirlenemeyen hastalardı. Tüm hastalarda ve kadın, erkek alt gruplarına bakıldığında en sık görülen histolojik alt tipin NSHL olduğu, en az görülen alt tiplerin NLPHL ve LFHL olduğu görüldü.
4. Hastaların yaş ortalaması 46.5 ± 15.8 yıldır. Kadın hastaların 42.72 ± 15.98 , erkek hastaların 49.10 ± 15.8 'di. NSHL tanılı hastaların görülme sıklığı açısından 20'li ve 40'li yaşlarda olmak üzere 2 pik yaptığı görüldü.
5. Hastaların tanı anında %67'sinde B semptomları olduğu görüldü ve en sık görülen B semptomu ateş olduğu gözlemlendi.
6. Hastaların %43.8'inde ektranodal tutulum v, en sık (%30) dalak tutulumu olduğu görüldü bunu kemik iliği tutulumu ve karaciğer tutulumu takip etmekteydi. Ektranodal tutulumun hastalığın evresi arttıkça görülme sıklığının arttığı görüldü ve mortalite üzerine etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik belirteç olduğu saptandı ($p=0.007$), sağkalım analizi yapıldığında sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu görülürken ($p=0.01$), relapsız sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi.
7. Hastaneye başvuru şikayetlerinin en sık boyunda şişlik nedeniyle olduğu görüldü, en sık servikal lenf nodu tutulumu mevcuttu, en sık tanı materyali servikal lenf nodu biyopsisi ile sağlandığı ve tanı amacıyla en sık eksizyonel biyopsi tercih edildiği gözlemlendi.
8. 1. basamak tedavide en sık ABVD verildiği görüldü. 24 hasta kemoterapi ile birlikte radyoterapi aldı.

9. 2 kür kemoterapi sonrası çekilen PETCT sonuçları %80.3 tam yanıt, %16.4 kısmi yanıt, %3.3 progrese hastalık şeklinde sonuçlandı.
10. Toplam 18 hastada relaps geliştiği gözlemlendi, 15'ine OKHN yapıldı, 3'ü nakil hazırlığı sırasında kaybedildi. OKHN yapılan hastalardan 2'sine tekrar relaps gelişmesi üzerine AKHN yapıldı.
11. Tüm hastalar içerisinde 5 yıllık OS %88.7, 5 yıllık RFS %83.9, 10 yıllık OS %82.2, 10 yıllık RFS %82.4 olduğu görüldü. Evrelere göre OS evre I'de %100, evre II'de %95.6, evre III'te %85, evre IV'te %73.2; RFS evre I'de %100, evre II'de %95.6, evre III'te %85, evre IV'te %75.6 olduğu görüldü. Evrelere göre genel sağkalım ve relapssız sağkalım evre I'de en yüksek, evre IV'te en düşük olduğu görüldü, evreler arasında genel sağkalım ($p=0.044$) ve relapssız sağkalım ($p=0.004$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.
12. Sağkalım üzerine etkileri açısından değerlendirilen parametrelerden yaş ($p=0.001$), ECOG performans skoru ($p<0.001$), kemik iliği tutulumu ($p=0.05$), B semptom varlığı ($p=0.049$), ektranodal tutulum ($p=0.007$), IPS ($p<0.001$), albümin ($p<0.0001$), hemoglobün ($p<0.0001$), alkalin fosfatazın ($p=0.0001$) mortalite üzerine olumsuz etkileri olduğu görülen kötü prognostik belirteçler olduğu görüldü. Çoklu değişkenli analizde ise yaş ($p<0.001$), albümin ($p=0.041$), alkalin fosfataz ($p=0.005$), lökosit sayısının ($p=0.028$) istatistiksel olarak anlamlı oldukları görüldü.
13. Dalak tutulumu, bulky kitle varlığı, cinsiyet, evre, HL histolojik alt tipi, radyoterapi, lenfosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, laktat dehidrogenaz gibi parametrelerin sağkalım üzerine anlamlı etkileri saptanmadı.
14. Sigara içen 37 hastanın %37.83'ü NSHL, %18.91'i MSHL tanısına sahipti.
15. Takip süreleri boyunca 5 (%3.8) hastada sekonder malignite saptandı. Bunlardan 1 hastada tiroid kanseri ve ardından mesane kanseri, 1 hastada kolon kanseri, 1 hastada meme kanseri, 1 hastada lenfoma, 1 hastada yumuşak doku sarkomu görüldü. Hastalarımızın takip süreleri 10 yıldan kısa olması nedeni malignite oranı literatürde belirtilen görülme sıklığından düşük bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Mokry T, Flechsig P, Dietrich S, Weber TF. Diagnostic imaging of malignant lymphomas. *Radiologe*. 2020.
2. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Advances in hematology*. 2011;2011.
3. Ansell SM, editor Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*; 2015: Elsevier.
4. Devita Vt, Jr. , Serpick Aa, Carbone Pp. Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease. *Annals of Internal Medicine*. 1970;73(6):881-95.
5. Massoud M, Kerbage F, Nehme J, Sakr R, Rached L, Zeghondy J, et al. Survival Pattern of Hodgkin Lymphoma Patients in the Last 25 Years in Lebanon. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017;17:S88-S91.
6. Gaudio F, Pedote P, Asabella AN, Perrone T, Laddaga FE, Sindaco P, et al. Extralymphatic disease is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2018;18(6):e261-e6.
7. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC, editors. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Seminars in Radiation Oncology*; 2010: Elsevier.
8. Eichenauer D, Aleman B, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29:iv19-iv29.
9. Başkanlığı TCSBHSGMKD. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2017,Aralık [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR_uzuun.pdf.
10. LaCasce AS, Ng AK. Hodgkin lymphoma: Epidemiology and risk factors.
11. Hu E, Hufford S, Lukes R, Bernstein-Singer M, Sobel G, Gill P, et al. Third-World Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol*. 1988;6(8):1285-92.
12. Elgui de Oliveira D, Bacchi MM, Abreu ES, Niero-Melo L, Bacchi CE. Hodgkin disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil: characterization of clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(1):25-30.
13. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, Olsen JH, Tryggvadottir L, Sundquist K, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood*. 2015;126(17):1990-5.

14. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1324-32.
15. Huang X, Kushekhar K, Nolte I, Kooistra W, Visser L, Bouwman I, et al. Multiple HLA class I and II associations in classical Hodgkin lymphoma and EBV status defined subgroups. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(19):5211-7.
16. Huang X, Kushekhar K, Nolte I, Kooistra W, Visser L, Bouwman I, et al. HLA associations in classical Hodgkin lymphoma: EBV status matters. *PLoS One*. 2012;7(7):e39986.
17. Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;85(2):216-37.
18. Shiels MS, Koritzinsky EH, Clarke CA, Suneja G, Morton LM, Engels EA. Prevalence of HIV Infection among U.S. Hodgkin lymphoma cases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(2):274-81.
19. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2016;91(4):434-42.
20. Strongman H, Brown A, Smeeth L, Bhaskaran K. Body mass index and Hodgkin's lymphoma: UK population-based cohort study of 5.8 million individuals. *Br J Cancer*. 2019;120(7):768-70.
21. Murphy F, Kroll ME, Pirie K, Reeves G, Green J. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2390-8.
22. Epstein MM, Chang ET, Zhang Y, Fung TT, Batista JL, et al. Dietary pattern and risk of Hodgkin lymphoma in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2015;182(5):405-16.
23. Etter JL, Cannioto R, Soh KT, Alquassim E, Almohanna H, Dunbar Z, et al. Lifetime physical inactivity is associated with increased risk for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: A case-control study. *Leuk Res*. 2018;69:7-11.
24. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1321-30.
25. Xavier de Carvalho A, Maiato H, Maia AF, Ribeiro SA, Pontes P, et al. Reed-Sternberg cells form by abscission failure in the presence of functional Aurora B kinase. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124629.

26. Rengstl B, Newrzela S, Heinrich T, Weiser C, Thalheimer FB, Schmid F, et al. Incomplete cytokinesis and re-fusion of small mononucleated Hodgkin cells lead to giant multinucleated Reed-Sternberg cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(51):20729-34.
27. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International Agency for Research on Cancer; 2017.
28. Hartmann S, Eichenauer DA, Plutschow A, Mottok A, Bob R, et al. Histopathological features and their prognostic impact in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--a matched pair analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Br J Haematol*. 2014;167(2):238-42.
29. Schmid C, Pan L, Diss T, Isaacson PG. Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol*. 1991;139(4):701-7.
30. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clinical Lymphoma and Myeloma*. 2009;9(3):206-16.
31. Strickler JG, Michie SA, Warnke RA, Dorfman RF. The "syncytial variant" of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *The American journal of surgical pathology*. 1986;10(7):470-7.
32. Ashton-Key M, Thorpe PA, Allen JP, Isaacson PG. Follicular Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(11):1294-9.
33. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993;71(6):2062-71.
34. Gallamini A, Hutchings M, Ramadan S, editors. Clinical presentation and staging of Hodgkin lymphoma. *Seminars in hematology*; 2016: Elsevier.
35. Good GR, DiNubile MJ. Images in clinical medicine. Cyclic fever in Hodgkin's disease (Pel-Ebstein fever). *N Engl J Med*. 1995;332(7):436.
36. Perifanis V, Sfikas G, Tziomalos K, Sotiriadis D, Garipidou V. Skin involvement in Hodgkin's disease. *Cancer Invest*. 2006;24(4):401-3.
37. Graus F, Gultekin SH, Ferrer I, Reiriz J, Alberch J, Dalmau J. Localization of the neuronal antigen recognized by anti-Tr antibodies from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease in the rat nervous system. *Acta Neuropathol*. 1998;96(1):1-7.
38. Hammack J, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurology*. 1992;42(10):1938-43.

39. Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(5):1066-74.
40. Weihrauch M, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Annals of hematology*. 2002;81(1):20-5.
41. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4508-14.
42. Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X, Brice P, Decaudin D, Benamor M, et al. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(6):1095-105.
43. André M, Vander Borgh T, Bosly A. Interim FDG-PET scan in Hodgkin's lymphoma: hopes and caveats. *Advances in hematology*. 2011;2011.
44. Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: current status. *The Oncologist*. 2003;8(5):438-47.
45. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91(4):482-9.
46. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Annals of hematology*. 2007;86(12):897-903.
47. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Berthelsen AK, Specht L. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. *European journal of haematology*. 2007;78(3):206-12.
48. FRIEDBERG JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, 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. *Leukemia & lymphoma*. 2004;45(1):85-92.
49. Cheson BD. New staging and response criteria for non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Radiologic Clinics of North America*. 2008;46(2):213-23.

50. Schöder H, Moskowitz C. PET imaging for response assessment in lymphoma: potential and limitations. *Radiologic Clinics of North America*. 2008;46(2):225-41.
51. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(5):579-86.
52. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(8):1257-60.
53. Fermé C, Bastion Y, Brice P, Lederlin P, Diviné M, Gabarre J, 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: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(6):1124-33.
54. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A, et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(31):8003-11.
55. Bröckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, editors. *Prognostic factors in Hodgkin lymphoma*. Seminars in hematology; 2016: Elsevier.
56. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(27):3383-8.
57. Fermé C, Mounier N, Diviné M, Brice P, Stamatoullas A, Reman O, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(2):467-75.
58. Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, Liberati M, Di Nicola M, Cortelazzo S, et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(11):2748-59.
59. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *British journal of haematology*. 2009;145(3):369-72.

60. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *Journal of clinical oncology*. 1993;11(11):2258-72.
61. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(1):52-9.
62. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(24):3746-52.
63. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann M-L, Harris N, Jaffe E. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. 1999.
64. Meyer R. NCIC Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366:399-408.
65. Eich HT, Engenhart-Cabillic R, Hansemann K, Lukas P, Schneeweiss A, Seegenschmiedt H, et al. Quality control of involved field radiotherapy in patients with early-favorable (HD10) and early-unfavorable (HD11) Hodgkin's lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;71(5):1419-24.
66. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(12):1489-97.
67. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004;104(12):3483-9.
68. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, 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):4634-42.
69. Herbst C, Rehan FA, Brillant C, Bohlius J, Skoetz N, Schulz H, et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *haematologica*. 2010;95(3):494-500.
 70. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9976):1418-27.
 71. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640-52.
 72. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2835-41.
 73. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1598-607.
 74. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol A, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3128-35.
 75. Eich HT, Diehl V, Gørgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(27):4199-206.
 76. Von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):907-13.
 77. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, Bonfante V, Zanini M, Devizzi L, et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(5):1421-30.
 78. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma:

- a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4227-33.
79. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4548-54.
 80. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, Van't Veer MB, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(24):2396-406.
 81. Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, Cullen M, Radford JA, Stenning SP. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3352-9.
 82. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(10):3989-94.
 83. Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M, et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(9):1721-7.
 84. Kaya MN, Caner B, Avcı N. Onkolojide Yeni Bir Dönem: İmmunokonjugatlar. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2018;7(1):25-31.
 85. Connors JM, Ansell S, Park SI, Fanale MA, Younes A. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma: long term outcomes. *American Society of Hematology Washington, DC*; 2014.
 86. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(11):1375-7.
 87. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-44.

88. Evens AM, Advani R, Press OW, Lossos IS, Vose JM, Hernandez-Ilizaliturri FJ, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4132-9.
89. Levine D, Barnes PD, Edelman RR. Obstetric MR imaging. *Radiology*. 1999;211(3):609-17.
90. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica*. 2007;92(9):1230-7.
91. Eyre TA, Lau IJ, Mackillop L, Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015;169(5):613-30.
92. Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH, Bondy ML, Hagemeister FB, McLaughlin P, et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(2):407-12.
93. Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *American journal of hematology*. 2009;84(12):830-41.
94. Hentrich M, Berger M, Wyen C, Siehl J, Rockstroh JK, Muller M, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4117-23.
95. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(33):4111.
96. Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. 2008.
97. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4199-206.
98. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684-91.
99. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(1):221-30.

100. Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, Savage KJ, Sehn LH. Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2218-23.
101. Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5074-80.
102. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *Br J Haematol.* 2009;145(3):369-72.
103. Mendler JH, Friedberg JW. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist.* 2009;14(4):425-32.
104. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2011;117(16):4208-17.
105. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016;128(12):1562-6.
106. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, Tsai NC, Farol L, Nademanee A, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012;119(26):6379-81.
107. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(19):2125.
108. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(4):311-9.
109. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA oncology.* 2016;2(10):1346-53.
110. Thomas R, Re D, Zander T, Wolf J. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology.* 2002;13:147-52.
111. Teke H. Hodgkin Lenfoma Tanısı Alan 103 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2008;30:25-31.
112. Ali Ü. Hodgkin Lenfoma. *Türk Hemotoloji Dergisi.* 2004;1:101-16.
113. Altıntaş A, Çil T, Kaplan M, Atay A, Işıkdöğün A, Büyükbayram H, Et Al. Hodgkin Lenfoma Olgular› M› Z: Klinik Ve Patolojik Değerlendirme.

114. Memiş Y, Kandaz M, Serdar L, Aynacı Ö, şahbaz A, Soydemir G, et al. Hodgkin lenfomalı hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının geriye dönük analizi: Tek merkez deneyimi. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*. 2015;30(2).
115. Yıldırım M, Yıldız M, Kurtođlu E, Karakılınç H, Dilli UD, Göktaş S. Epidemiology and histological subtypes of Hodgkin lymphoma in the south-west of Turkey. *Gulhane Med J*. 2012;54(3):216-9.
116. şeker M, Mengi A, Bilici A, Ustaalıoğlu BB, Kefeli U, Özşeker NI, et al. Hodgkin lenfoma olgularının retrospektif değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin saptanması. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*. 2011;26(3).
117. Rosen P, Lavey R, Haskell C. Hodgkin's disease. *Cancer treatment* 4th ed Philadelphia WB Saunder Company. 1995:951-79.
118. Sergentanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, Petridou ET. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *European journal of cancer prevention*. 2013;22(2):131-50.
119. Coşkun Hř, Er Ö, Eser B, Çetin M, Altınbaş M, Soyuer S, et al. Early Stage Hodgkin's Disease: Experiences of Erciyes University. *ERCİYES MEDICAL JOURNAL*. 2002;24(3):120-5.
120. Kılıçkap S. Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nde takip edilen Hodgkin lenfoma olgularının klinikopatolojik özellikleri. Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı Tezi, Ankara. 2009.
121. Cuccaro A, Bartolomei F, Cupelli E, Galli E, Giachelia M, Hohaus S. Prognostic factors in hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014053.
122. Even-Sapir E, Lievshitz G, Perry C. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT patterns of extranodal involvement in patients with Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease. *Radiologic Clinics of North America*. 2007;45(4):697-709.
123. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MBvt, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(3):487-.
124. Foss Abrahamsen A, Andersen A, Nome O, Jacobsen A, Holte H, Foss Abrahamsen J, et al. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, age and follow-up time. *Annals of Oncology*. 2002;13(11):1786-91.
125. Broeckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, editors. *Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. Seminars in hematology*; 2016: Elsevier.

