

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Anabilim Dalı Başkanı : Prof Dr.Reha Uzel

ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKIN HASTALIĞINDA
GENİŞLETİLMİŞ ALAN VE
TUTULMUŞ ALAN RADYOTERAPİ

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

(Uzmanlık Tezi)

Dr.H.Fazilet Öner



İstanbul 1990

Tez çalışmalarımnda her türlü yardımı yapan Sayın Prof. Dr. Sait OKKAN'a, mesleğimde yetişmemde ve radyoterapiyi sevmemde yardımcı olan başta Sayın Prof. Dr. Reha UZEL ve Prof. Dr. Baki SÜBÜTAY olmak üzere Doç. Dr. Ahmet ÖBER ve Doç. Dr. Sedat TURKAN'a, Doç. Dr. Gülyüz AKKOVAR, Doç. Dr. Sedat KOCA'ya, her konuda dostluk ve desteklerini gösteren tüm çalışma arkadaşlarıma ve tedavi planlamalarındaki yardımlarından dolayı fizikçi Mustafa ÇOBAN'a teşekkürü borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	7
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	26
SONUÇ.....	40
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	42

GİRİŞ ve AMAÇLAR

150 yıl önce Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan Hodgkin hastalığına çocuklarda seyrek rastlanır.Tüm Hodgkin lenfomaların %10-15 ini 16 yaşından küçükler oluşturur.(25)

Hodgkin hastalığı çocuklarda en sık 11-16 yaş arasında görülür.4 yaşın altında nadirdir.10 yaşın altında erkek çocuklarda daha sık görülürken,bu yaşın üstünde kız çocuklarda görülme sıklığı artar.(11)

Histolojik değerlendirme Rye sınıflamasına (1965) göre yapılmakta olup,çocuk hastalarda nodüler sklerozan ve lenfosit üstünlüğü gösteren histolojik tiplere daha sık rastlanır.Ancak ülkemizde İngiltere'de olduğu gibi mikst tip daha sıklıkla görülmektedir.(33) Lenfositten yoksun tip ise nadir görülür.(25)

Başvuru şikayeti % 90 çocukta boyunda şişlik ve kitledir.Mediasten ve / veya hiler hastalık asemptomatik hastalarda PA akciğer grafilerinde saptanabilir.Hastaların sadece % 20-30 unda sistemik semptomlar (kilo kaybı,ateş,gece terlemesi) mevcuttur.(11)

Biyopsi ile ispatlanmış, esas tutulum yerine bakmaksızın tüm hastalar, hastalığın yayılımının tesbit edilmesi için ayrıntılı teşhis metodları ile incelenmelidir. Bu doğru evreleme ve buna göre planlanan tedavi programı için şarttır. Fizik muayene (Waldeyer halkası dahil), AP-lateral akciğer grafileri, biyopsi, bilgisayarlı tomografi (BT) (toraks, abdominopelvik), bipedal lenfanjiyografi, kemik iliği biyopsisi, Gal-67 scanning ve evreleme laparatomisi evrelemede kullanılan tekniklerdir. Toraks BT ile direkt grafilerde normal görülen % 50 olguda toraks içi hastalık saptanmıştır. (11)

Abdominopelvik BT abdomen ve pelvik hastalık için yararlıdır, retroperitoneal lenf ganglionlarında büyüme olduğunu gösterir ancak yapı hakkında bilgi vermez. Burada lenfanjiografinin üstünlüğü söz konusudur. Ancak gerek uygulama güçlüğü, gerek çocuklarda yalancı pozitifliğin daha fazla olması nedeniyle çocuklarda daha az kullanılmaktadır. Tüm bunların yerine abdominal hastalığın saptanmasında Stanford grubunun 1960 da ortaya attığı evreleme laparatomisi hemen tüm merkezlerde onay görmüş ve kullanılmaya başlanmıştır. Evreleme laparatomisi ile 83 hastanın 27 sinde üst evreye atlama, 10 unda alt evreye atlama olmuştur (11).

Ayrıca kız çocuklarda ooforopeksi de yapılarak pelvik ışınlamadaki sterilite riski de aza indirilebilir. Herşeye rağmen evreleme laparatomisi büyük bir cerrahigirişimdir ve

splenektomi sonrası yaygın infeksiyonlar da görülebilir (9). Her ne kadar profilaktik penicillin ve pnömokok aşılarının kullanılmaya başlaması ile bu infeksiyon oranı düşse de kemoterapinin pediatrik Hodgkin hastalığı tedavisinde kullanılmasının yaygınlaşması ve bilgisayarlı tomografinin günlük kullanımı ile evreleme laparatomisi gerekliliğini yitirmiştir.

TARİHÇE :

Radyoterapinin Hodgkin hastalığında kullanılmasına 1902 yılında Pusey tarafından başlanmıştır. 1920 yılına kadar ya bütün gövdeye haftalık küçük dozları uzun süre vermek, ya da hastalık odaklarını tek, büyük bir dozla ışınlama metodları kullanılmıştır. 1920-1945 yıllarında ise ya bütün gövdeye günde 30cGy vermek suretiyle 250cGy'ye çıkılmış ya da vücut segmentler şeklinde ışınlanmıştır. Segmentler halinde ışınlama 3 ayrı şekilde uygulanmıştır : 1-) Yalnız hastalık belirtileri gösteren bölgeye, normal lenfatikleri koruyarak, günde 50-80cGy derin doz vererek total 700cGy verilmiştir (Schwartz 1935). 2-) Bütün gövde ön arka ikişer büyük segmente ayrılarak, her gün bir alana %10 HED vermek suretiyle total %60-80 HED'ye çıkılmıştır (Chaoul-Lange 1923). 3-) Hastalık bölgelerinin dışındaki bölgeleri de içine alan ve hastalığın genel belirtilerinin tedavi sırasında düzelmediği durumlarda daha uzak bölgelerde tedaviye alınmıştır (Gilbert 1939). Bu metodda her iki

supraklavikuler, aksilla alanları önden, mediasten ve dalak ön ve arkadan, inguinal bölgeler dahil bütün abdomen iki geniş ön alandan, abdominal, paraaortik ganglionlar iki dar arka alandan ışınlanmış ve her bir alanda günde 250cGy cilt dozundan derinde toplam 500cGy/15 günde verilmiştir (32).

1945'de Desjardins Gilbert'in tekniğine benzeyen teknikle 400 KV ile Gilbert'in kullandığı alanlardan lenfatik sisteme 800-1500 cGy, hastalık bulgusu olan bölgeye 4500 cGy vermiştir. 1953 yılından sonra Co 60 cihazının kullanılmaya başlanması ile hastalık bölgesine 3500 cGy/hf, diğer bölgelere 2000 cGy/2 hf, paraaortik alana 3000 cGy/ 3 hf doz uygulanmıştır. 1963 yılında Easson, Scheer olgu takdimlerinde rezidivlerin belirli bir yol izlediklerini ve genellikle tedavi edilen bölge sınırında çıktığını göstermişlerdir. Bu sonuçları Rosenberg ve Kaplan'da desteklemiştir. Kaplan Stanford Üniversitesi'nde genişletilmiş alan radyoterapi tekniğini ilk kez uygulayarak tavsiye etmiş (1962), tarif edilen bu alanlara ek olarak 1968'de rutin evreleme laparotomisi ve splenektomi çalışmaları da başlamıştır. 1974'de yeniden değerlendirme ile akut toksisite ve tedavi sonuçları açıklanmış, randomize çalışmanın bir kolunda da involved field + kemoterapi uygulanmıştır. Aynı yıl 15 yaşından küçük çocuklar ayrı bir protokole tabi tutulmuştur (32).

Çocuklarda Hodgkin hastalığının erişkinlere göre daha kötü prognozlu olduğu bildirilse de Ziegler (1911), Smith (1934), Charache (1946), Vegelge Sang, Tabben (1956) tedavi tekniklerinin daha iyi kullanılması ile yaşam oranlarında büyük bir gelişme saptanmıştır. (Tan ve ark. 1975), (Donaldson ve ark. 1976), (Smith-Raverna 1976), (Botnick ve ark. 1977), (Jenkin-Berry 1980), (Boyle-Weisgerber ve ark. 1984). (30, 9, 4, 14, 1) Yaşam oranındaki bu yükselmeyi doğru evreleme ve kombine kemoterapinin de eklenmesi ile elde etmişlerdir. Bu arada radyoterapiye bağlı büyüme geriliği veya oransızlığının yıllar sonra ortaya çıkması ile bu geç komplikasyonların daha aza indirilmesi için düşük doz radyoterapi fikri ortaya çıkmıştır. Bu sıralarda Memorial Hospital'da Tan ve arkadaşları, erken evrelerde tutulan alan ışınlamasının hastaliksız yaşam oranında fazla bir fark oluşturmadığının Sloan Kettering, Stanford, Rhode Island hastaneleri yayınlarında gösterilmesi üzerine, sınırlı alan, düşük doz radyoterapiyi kombine kemoterapi ile birlikte kullanma protokolunu uygulamaya başlamıştır. Böylece yüksek doz ve genişletilmiş alan radyoterapiye bağlı geç komplikasyonlar azaltılırken hastaliksız yaşam sürelerinde uzama, sağ kalım süresinin aynı kalmasının sağlanması amaçlanmıştır. Bu protokol diğer bazı klinisyenlerce de kabul görmüş ve desteklenmiştir (14, 23, 30, 8). Ancak bu protokol

sonuçlarının ve yan etkilerin değerlendirilmesi henüz tamamlanmamıştır.

Bizim kliniğimizde de 1978'den itibaren başvuran pediatrik Hodgkin olgularında genişletilmiş alan radyoterapi uygulanmış ve bunların bir kısmına kemoterapi de eklenmiştir. Hemen tüm olgulara da evreleme laparotomisi yaptırılmıştır. Gerek kendi olgularımızda, gerekse dış kaynaklarda geniş alan radyoterapisine bağlı komplikasyonların görülmesi, düşük doz kullanarak tutulmuş alan ışınlamasına geçilmesini ve bu olgularda kemoterapi eklenmesini gündeme getirmiştir. Bu olgularda kemoterapi ile alınan sonuçlarında yüz güldürücü olması çocukluk çağı Hodgkin hastalığında yeni bir protokolün oluşmasını sağlamıştır. Böylece hem sonuçları en yüksek düzeyde tutmak, hem komplikasyon oranını en az seviyede tutmak amacı ile bu olgularda kemoterapi ve tutulmuş alan ışınlama protokolu oluşturulmuştur.

Kemoterapinin eklenmesi ile de büyük bir ameliyat sayılan evreleme laparotomisi zorunluluğu ve buna bağlı komplikasyonlara da engel olunabilecekti. 1978-1989 yılları arasında CTF Radyasyon Onkolojisi ABD'da genişletilmiş alan (Mantle) radyoterapisi yapılan olgular ile 1989'dan itibaren kliniğimiz ve CTF Pediatrik Onkoloji bölümlerince oluşturulan ortak protokol çerçevesinde tutulmuş alan radyoterapi + kemoterapi uygulanan pediatrik Hodgkin hastalığı olguları tedavi sonuçları ve komplikasyonları yönünden değerlendirilmeye çalışılacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

CTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalına 1978-1990 yıllarında başvuran ve bu çalışmaya alınan pediatrik Hodgkin hastalığı olan olgular iki grupta incelenmiştir. Bu olguların toplam sayısı 40 olup birinci grupta 30, ikinci grupta 10 olgu değerlendirilmiştir.

Olguların hepsi 1971'de kabul edilmiş olan Ann Arbor sınıflamasına göre evrelendirilmiştir.

Evre 1: Tek bir lenf ganglionu bölgesinin veya bir lokalize ekstralenfatik organ tutulumu.

Evre 2: Diafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf ganglionu bölgesinin tutulumu veya diafragmanın aynı tarafında ekstralenfatik organ ve iki veya daha fazla lenf ganglionu bölgesinin tutulumu.

Evre 3: Diafragmanın her iki tarafında lenf ganglionu tutulumu veya birlikte bir ekstralenfatik organ tutulumu veya dalak tutulumu.

Evre 4: Lenf ganglionu tutulumu ile birlikte veya olmaksızın yaygın bir veya daha fazla ekstralenfatik organ veya doku tutulumu.

Her evre ayrıca A ve B olmak üzere 2 alt grupta toplanmıştır. B grubu sistemik semptomları mevcut olan olgulardır. Bunlar 6 ayda % 10'dan fazla açıklanamayan kilo kaybı, 38°C'nin üstünde nedeni bilinmeyen ateş ve gece terlemeleridir. Bu semptomları olmayan olgular A evresine girmiştir.

Olguların evrelendirilmesinde tedavi öncesinde şu tetkikler yapılmıştır:

- Anamnez
- Fizik muayene
- Hematolojik tetkikler (hemogram, lökosit formülü, sedimentasyon)
- Rutin biyokimya (karaciğer, böbrek, fonksiyon testleri)
- Biyopsi
- Radyolojik tetkikler
- PA Akciğer grafisi
- Toraks BT (son yıllarda yapılmıştır)
- Abdominopelvik BT (son yıllarda yapılmıştır)
- Eksploratris laparotomi (tüm hastalarda uygulanmamıştır)
- KI biyopsisi (CTF Pediatrik Onkolojiden gelen tüm hastalarda uygulanmıştır)

1989 Mart ayına kadar kliniğimize başvuran ve mantle +/- ters Y radyoterapi uygulanan 30 olgumuz retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bunların 22'si erkek, 8'i kız çocuğuydu. Yaşları 2.5 - 15 yaş arasında değişme göstermektedir ve median yaş 7'dir. Olguların histolojik dağılımı ise aşağıdaki gibidir :

Histoloji	Olgu Sayısı	(%)
Lenfositten zengin	7	2.3
Noduler sklerozan	3	10
Mikst tip	19	64
Lenfositten fakir	1	3

9 Olguda B semptomları görülürken, 21 olguda yoktu. Olguların evre dağılımı ise şöyledir:

Evre	Olgu Sayısı	(%)
1 A	3	10
1 B	1	3
2 A	16	53
2 B	3	10
3 A	2	7
3 B	5	17

Evreleme 21 olguda evreleme laparatomisi ile yapılmıştır. Olguların tutulum bölgelerine göz attığımızda;

Tutulum Bölgesi	Olgu
Boyun	29
Aksilla	10
Mediasten	8
İnguinal	3
Dalak	6
Paraaortik	2

olarak görülmüştür.

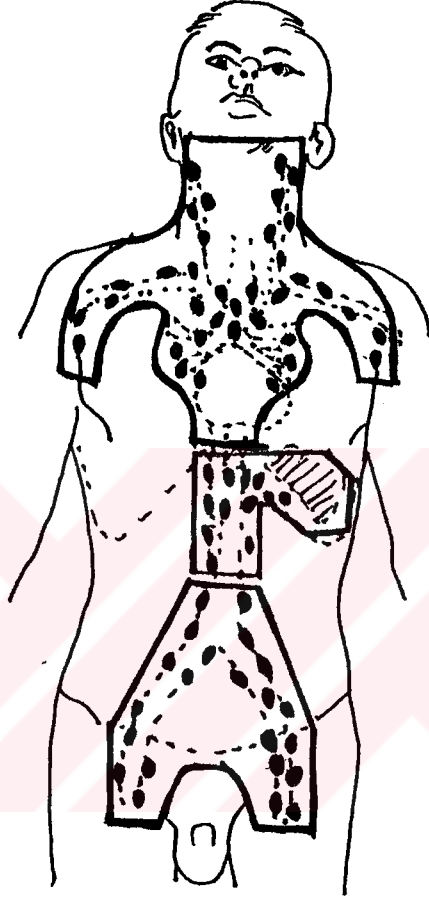
İkinci grup olgu sayımız 10 olup, ayrıntılı bilgi Tablo-1'de verilmiştir.

YÖNTEM

Radyoterapi alanları genişletilmiş alan (ekstended field) ve tutulmuş alan (involved field) olarak iki grupta incelenebilir. Genişletilmiş alan tekniğinde prensip, hastalığın bulunduğu lenf ganglionu bölgesi ile birlikte komşu olan lenf bölgelerinin de tedavi edilmesidir. Tutulmuş alan tekniğinde ise sadece hastalık bulunan lenf ganglionu bölgesi tedavi edilir.

Genişletilmiş alan tedavisi mantle alanı ve ters Y şeklinde uygulanmıştır. Ters Y alanında tüm infradiafragmatik lenfatikler devamlılık içinde ışınlanır. Üst sınır mantle alanı sınırına göre birbiri üzerine binmeyerek ve gerekli aralık bırakılarak saptanır. Lenfatikler L4 üstüne kadar pelvik ve inguinal ganglionlar ise ters y'nin V kısmını oluşturacak şekilde tedaviye alınır. Bu olgulara genellikle 4000-4400 cGy T.D. radyoterapi uygulanır (Figür - 1).

Mantle alanında amaç difragma üstü lenfatiklerin tedavi edilirken akciğerler ve kalbin korunmasıdır. Ön mantle alanında hasta sırtüstü boyun arkaya doğru gergin şekilde uzatılmış ve kollar her iki yanda bele dayanmış veya iki yana açılmış durumdadır. Alanın üst sınırı dışkulak yolundan çene ucuna uzanan bir hattan, alt sınırı ise diyafragma hizasından geçmektedir (genellikle 9-10'uncu vertebra alt uç hizası).



Figür-1: Mantle ve Ters Y Alanları

Bu işlemler arka ve ön alanlar için ayrı ayrı yapılmıştır.

Olgularımızda servikal medulla arkadan, humerus başları önden ve arkadan tedavi başlangıcından itibaren korunmuştur. Larenks ve tiroid loju tutulan yere göre baştan itibaren veya 2000 cGy'den sonra önden korunmuştur.

Hastalar Co 60 cihazları ile ışınlanmış ve genellikle ön arka planda 4040 cGy 5 haftada verilmiştir.

Geniş hastalığa 440-450 cGy T.D. ek doz verilmiştir. Fizik hesaplamalarda düzeltme faktörleri gözönüne alınmamıştır. Üst boyun tutulumlarında profilaktik Waldeyer halkası ışınlaması da yapılmıştır. Mediasten, dalak ve diafragma da ganglion tutulumu olanlara da ters Y veya paraaortik radyoterapi uygulanmıştır. B semptomu olan tüm olgulara ve tüm evre III olgularına kemoterapi de eklenmiştir (MOPP).

İnceleyeceğimiz 2. grupta ise tutulmuş alan radyoterapi uygulanmıştır. Bu olgularda alanlar simulasyon grafileri ile belirlenmiş ve gerekli olanlarda yine mantle tekniğinden gibi kurşun bloklar hazırlanmıştır. Evre I A olgularda, eğer boyun tutulumu varsa yumuşak doku fibrozuna bağlı asimetrisi önlemek amacı ile boyun her iki tarafı supraklavikuler bölge ile birlikte tedavi edilmiştir. Boyun + aksilla tutulumu olan hastaya modifiye mini mantle alanı, mediasten tutulumu olanlara ise mediasten blokları ile tedavi yapılmıştır. Her olguda

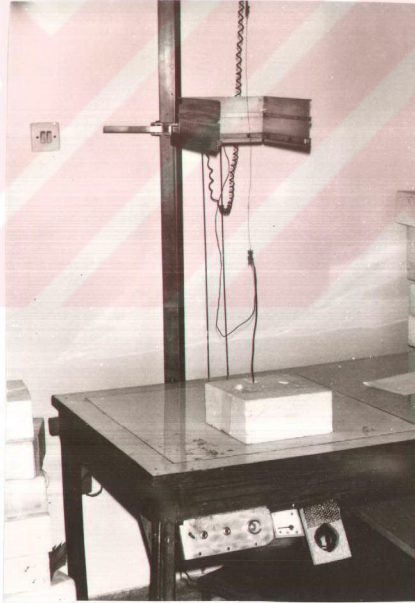
Arka alanda ise hasta yüzükoyun , boyun yine gergin olacak şekilde çene üstüne yatar, kollar yine aynı pozisyonudadır. Alan üst sınırı mastoid çıkıntı ve protuberentia occipitalisten geçen hat, alt sınırı ise ön alan alt sınırı ile aynı hizada olacak şekilde diyafragma hizasındadır. Merkez ışın her iki tarafta da substernal çentikte olmalıdır (Figür - 1).

Mantle alanı için kurşun bloklar veya bu blokları taşımak amacı ile yapılan stryofom moldları içeren bir seri düzenek mevcuttur (Resim-1). Moldlar dış bükey köşelidir, böylece dik kesilen akciğer bloklarında önlenemeyen transmisyon penumbra etkisini azaltır. Co 60 tedavisi için 4 inch (10 cm) stryofom moldlar kullanılır. Bu moldlar kurşunla doldurulur. Bu primer ışının % 3'ünü geçirir. (15, 5) (Resim-1)

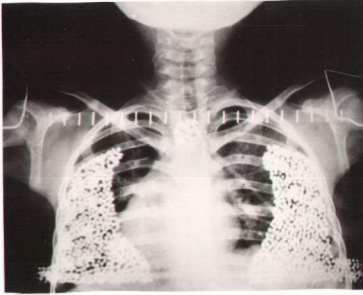
Öncelikle hastanın tedavi pozisyonunda AP grafisi ve PA grafisi merkez ışın sternal çentiğe getirilerek, ön ve arkada üstüste gelecek şekilde SSD ve FSD'leri belirlenerek çekilmiş bu grafilerde korunması gerekli akciğer volümü ön ve arkada aynı olacak şekilde işaretlenerek akciğer blok kesici düzeneğinde stryofom kesilmiştir. Bu moldlar hasta üzerinde skopi ve grafiler aracılığı ile tekrar kontrol edilmiştir (Resim-2). Planlamaya uygun olanlarda kurşun saçma doldurularak veya kurşun kalıp dökülerek koruma blokları hazırlanmıştır (Resim-1, 3).

simulasyon grafileri ile alanlar kontrol edilmiştir (Resim-4, 5, 6, 7).

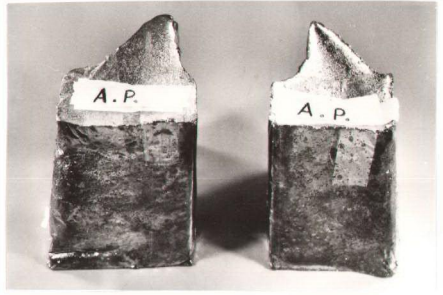
Mart 1989'dan önce involved field radyoterapi yapılan hastalara 3600-4040 cGy + 400 cGy lezyon bölgesine ek doz verilmiştir. Mart 1989'dan sonra involved field radyoterapi uygulanan hastalara verilen dozlar ise CTF Pediatrik Onkoloji bölümü ile ortak hazırlanan protokole göre belirlenmiştir.



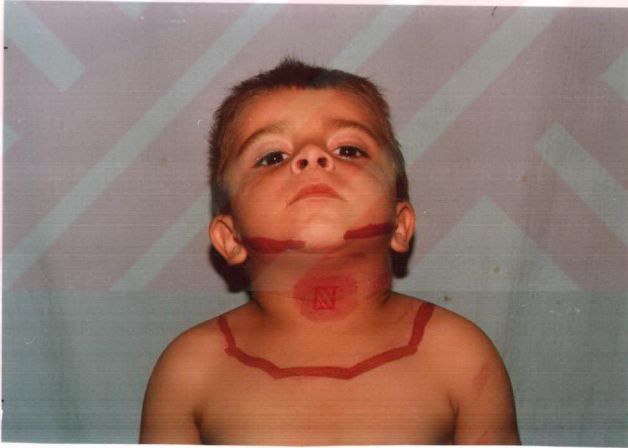
Resim - 1



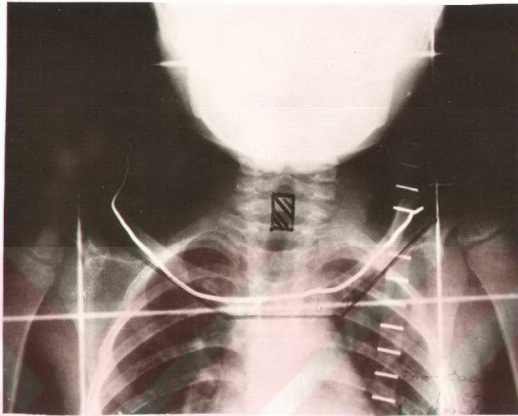
Resim - 2



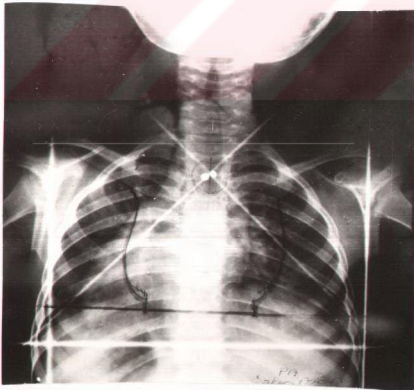
Resim - 3



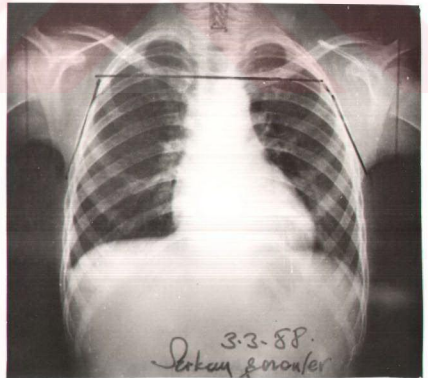
Resim - 4



Resim - 5



Resim - 6



Resim - 7

Mart 1989'dan sonra pediatrik Hodgkin hastalarında uygulanması planlanan bu protokol şöyledir:

Evre IA: - Üst, orta boyun tutulumu: Involved field RT (4000 cGy T.D.)

- Alt boyun, supra, aksilla, inguinal ganglion tutulumu 2 kür KT + involved field RT (2800 cGy T.D.) + 2 kür KT

IB: - 3 kür KT + involved field RT (2800 cGy T.D.) + 3 kür KT

IE: - Involved field RT (2800 cGy T.D.)

Evre 2A: - 2 kür KT + involved field RT (2800 cGy T.D.) + 2 kür KT (yanıt yoksa RT dozu arttırılabilir).

2B: - 3 kür KT + involved field RT (2800 cGy T.D.) + 3 kür KT

Evre 3A: - 3 kür KT sonunda sebat eden lezyona RT (4000 cGy T.D.) + 3 kür KT

3B: - Kemoterapi (minimum 6 kür)

Evre 4: - Kemoterapi (palyatif amaçla radyoterapi uygulanabilir.) Kemoterapi olarak MOPP veya ABVD şemaları kullanılmıştır.

MOPP :	Metchloreimine (nitrogen mustard)	6 mg/m ² IV 1., 8.gün
	Vincristine (oncovin)	1.4 mg/m ² IV 1., 8, gün
	Procarbazine	100 mg/m ² PO 1-14 gün
	Prednisone	40 mg/m ² PO 1-14 gün
ABVD :	Dacarbazine	150 mg/m ² 1-5 gün
	Velbe	6 mg/m ² 15. gün
	Bleomycin	10 mg/m ² 1., 5.gün
	Adriamycin	25 mg/m ² 1.,15.gün

Kemoterapi kürleri ve radyoterapi arasında en az 2 hafta ara verilmiştir.

1. grup olgulara uygulanan tedaviler aşağıdaki gibidir.

R a d y o t e r a p i

Olgu Sayısı	Mantle	Paraaortik	Ters y	Kemoterapi
6	(+)			
11	(+)			(+)
3	(+)	(+)		
4	(+)	(+)		(+)
1	(+)		(+)	
5	(+)		(+)	(+)

İkinci grup olgularda kemoterapi kür sayıları ve radyoterapinin uygulanma zamanları olguların bir kısmı Cerrahpaşa dışından gönderildiği, bir kısmı da protokol belirlendiği zamana kadar kemoterapi programını bitirdiklerinden protokolle uygunluk taşımamaktadır. Olgulara uygulanan tedaviler Tablo-1 'de gösterilmiştir.

TABLO - 1 -

Olgu No.su	Prot.No.	İsim	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Radyoterapi	Kemoterapi
1	442/88	M.T	7	K	Mikst	1 A	Boyun 3600 cGy TD Tutulan 4000 cGy TD ganglion	(-)
2	1529/88	S.G	7	E	Mikst	2 B	Boyun 3600 cGy + aksilla TD + üst mediasten	6 kür MOPP
3	289/89	E.A	4	E	Mikst	1 A	Boyun 3600 cGy TD Tutulan 4000 cGy TD ganglion	(-)
4	1175/89	M.İ	4	E	LD	1 A	Boyun 2800 cGy TD Tutulan 3200 cGy TD ganglion	3 kür MOPP 3 kür ABVD
5	1225/89	S.M	6	E	NS	2 B	Mantle 2800 cGy TD	3 kür MOPP 3 kür ABVD
6	1515/89	Ö.B	5	E	Mikst	1 A	Boyun 2800 cGy TD Tutulan 3200 cGy TD ganglion	4 kür MOPP
7	1527/89	S.S	7	K	NS	3 _S A	Boyun 3000 cGy Mediasten TD	6 kür MOPP
8	1882/89	Ö.Ö	6	E	Mikst	2 A	Boyun 2800 cGy + aksilla TD	6 kür MOPP
9	356/90	Ö.A	4	E	Mikst	2 B	Boyun 2800 cGy + Mediasten TD	3 kür MOPP 3 kür ABVD
10	477/90	M.K	11	K	Mikst	2 A	Boyun 2800 cGy + Mediasten TD	4 kür ABVD

B U L G U L A R

Genişletilmiş alan radyoterapisi yapılan ve takip edilen 30 olgu 12'sinde nüks olmuştur (% 40). Nüks çıkış zamanı 8-58 aydır (median 24 ay). Histolojiye göre nüks bakıldığında mikst tipte 7, lenfositten zengin tipte 3, lenfositten fakir tipte 1 ve nodüler sklerozan tipte 1 olguda nüks görülmüştür. Nüks eden olguların evrelere göre dağılımı şöyle idi.

Evre 1 A	2
Evre 1 B	1
Evre 2 A	6
Evre 3 B	3

Nüks yeri 3 olguda inguinal, 4 olguda paraaortik, 1 olguda inguinal + boyun, 2 olguda karaciğer, 1 olguda karaciğer + akciğer, 1 olguda ise kemik iliğidir. Nükslerin yerini özetlersek 9'u alan dışında, 2'si alan içinde ve 1'i de hem alan içi, hem de alan dışındadır.

Daha önce uygulanan tedavi

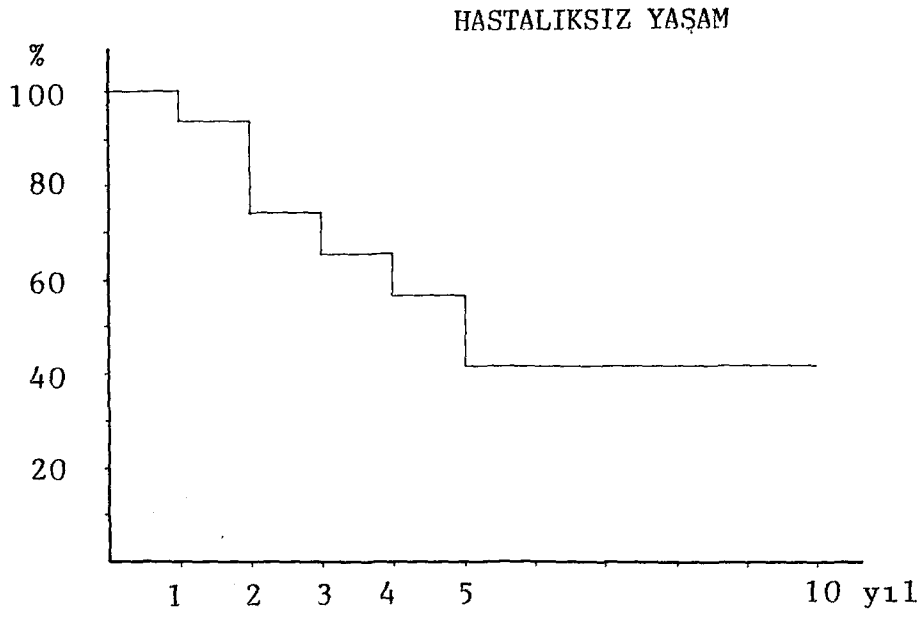
	RT	RT+KT	Total olgu sayısı
Alan içi nüks	--	2	2
Alan dışı nüks			
Lenfatik sistem	2	3	5
Visseral organ	2	2	4
Alan içi+dışı nüks	<u>-</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Toplam olgu sayısı	4	8	12

Bu sonuçlara göre nüks eden olguların 8'inde (% 66) radyoterapi ile birlikte kemoterapi de uygulanmıştır.

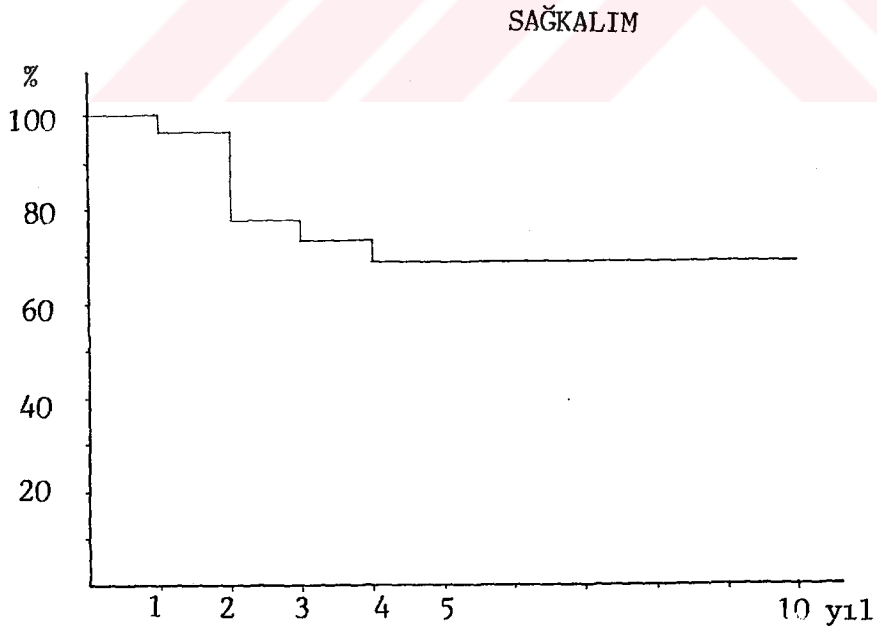
Olguların takibine bakıldığında 3 olgu ex olmuştur. Bunlardan 1'i menenjit nedeniyle 13. ayda, 1'i hastalık nedeniyle 23. ayda, 1'i ise 12. ayda hastaliksız iken bilinmeyen nedenle kaybedilmiştir. 13 olgu hastaliksız olarak 22-140 ay (median 69,5 ay) takip edilirken, 14 olgu takip dışı kalmıştır. 14 olgunun 10'u hastaliksız olarak 8-91 ay takip edilmiş olduktan sonra takip dışı kalmıştır. 4 olgu ise 13-63 ay takip edildikten sonra hastalıklı olarak kaybolmuştur.

5 yıllık hastaliksız yaşam oranı % 52, 5 yıllık sağkalım % 69 olarak saptanmıştır. (Kaplan-Meier Metoduna göre hesaplanan bu değerler Grafik 1-2'de görülmektedir.

Tutulmuş alan radyoterapi uygulanan 2. grup olguların hepsi de şu anda takipte ve hastaliksızdır. Takip süresi 3-26 aydır. Diğer olgularımızda görülen median nüks süresi olan 24 ayı geçen yalnızca 1 olgumuz vardır. 12 ayı geçen 2, 8 ayı geçen ise 4 olgudur.



Grafik 1



Grafik 2

KOMPLİKASYONLAR

Olgularda yalnız radyoterapiye bağlı komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Bunlar erken ve geç komplikasyonlar olarak 2 grupta incelenebilir.

1. grup olguların % 57'sinde erken komplikasyon görülmüştür. Bunlar aşağıdaki gibidir.

<u>Erken komplikasyonlar</u>	<u>Olgu Sayısı</u>
Hematolojik komplikasyonlar	1
Pnömoni	2
GIS semptomlar mukozit	1
İştahsızlık	2
Ağız kuruluğu	1
Bulantı, kusma	2
Zona zooster	4

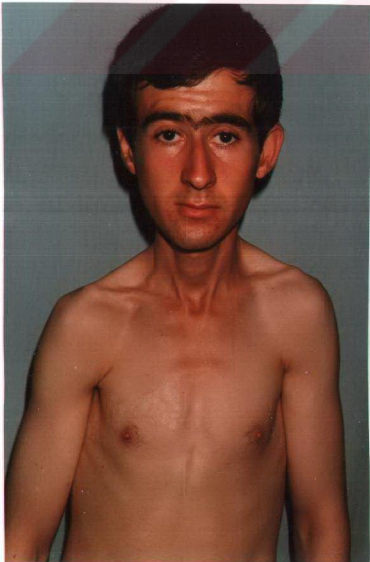
Geç komplikasyonlara gelince, 5 olguda görülmüştür. Bunların hepsi de yumuşak doku ve kemik hasarına bağlı büyüme ve gelişme bozukluğu şeklindedir. 2'sinde kuğu boyun görünümü, 2'sinde klavikula kısalığı ve mini skolyoz şeklinde vertebra değişiklikleri, 1'inde ise meme atrofisi ve üst yarı vücut hipoplazisi gözlenmiştir (Resim-8, 9, 10, 11, 12, 13).

Tiroid, pulmoner, kardiyak ve dental fonksiyonlara bakılmadığından değerlendirilememiştir.

2. grup olguların hiçbirinde radyoterapiye bağlı erken ciddi komplikasyon görülmemiştir. 2 olguda cilt reaksiyonu (kuru deskuamasyon), 5 olguda iştahsızlık, halsizlik, 2 olguda disfaji, 2 olguda da kuru öksürük görülmüştür.



Resim - 8



Resim - 9



Resim - 10



Resim - 11



Resim - 12



Resim - 13

T A R T I Ş M A

Yaklaşık 20 yıldır Hodgkin hastalığında yaşam süresi erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da belirgin şekilde artmıştır. Bu gelişmeler hastalığın yayılımı hakkında daha doğru bilgi edinebilme ve daha etkin radyoterapi ve kemoterapi uygulamasına bağlıdır. Ortovoltaj cihazların kullanılmaması, evreleme laparatomisi ve gelişen teşhis metodları, özellikle Stanford tekniği adını verdiğimiz genişletilmiş alan teknikleriyle uygulanan radyoterapi ile gerçekten başarılı sonuçlar alınmıştır. Çocuklardaki Hodgkin hastalığının radyo duyarlılığı büyüklerdeki gibidir. Bazı klinisyenlerce 3000 cGy/3 haftada biyopsiden sonra tümör kontrolü ve profilaksi için yeterli olduğu bildirilmiştir (10).

Stanford Üniversitesinde 1962-1972 yılları arasında tedavi edilen 79 pediatrik Hodgkin olgusunda olgular 6 MeV foton ile tedavi edilmiş olup, olgulara 3500-4000 cGy radyoterapi uygulanmıştır. Bu olgularda 5 yıllık sağ kalım % 89, hastalıksız yaşam % 66 olarak bulunmuştur. Evreler arasında pek farklılık görülmemiştir. Nükslere bakıldığında bunların 2 yıldan sonra nadir çıktıkları gözlenmiştir. Nüks eden 30 olguda nükslerin % 30'u radyoterapi alanı dışındadır (8).

British National Lymphoma grubunun yayınladığı bir çalışmada 39 olguya 3000-4000 cGy radyoterapi uygulanmış olup bu olgularda hastalıksız yaşam % 64 olarak saptanmıştır (18).

Fuller ve Sullivan'ın bildirdiği MD. Anderson Hastanesi sonuçlarına bakıldığında genişletilmiş alan radyoterapi uygulanan olgularda Evre I-II A'da 5 yıllık sağkalım % 80 iken, II B ve III'de %50 olarak saptanmıştır. Evre I'de 3-14 yıl arasında % 87 tam remisyona bildirilmiştir. Görülen 3 nüks 2 yılda çıkmıştır, bunların 2'si visceral organ tutulumudur. Sağkalım % 96 olarak bildirilmiştir. Evre II'de ise yalnızca radyoterapi uygulanan hastaların 4'ünde nüks çıkmış olup bunların 2'si tedavi alanı içindedir. Evre III. 17 olguda ise ortalama sürvi % 94 olarak bildirilmiştir. Mediasten tutulumu olan olgular ve tutulum olmayan olgular karşılaştırıldığında hastaliksız yaşam % 72,% 92 iken sağkalım % 88,% 97 olarak bulunmuştur. Histolojiye göre yaşam değerlendirildiğinde nodüler sklerozan tipin mikst tipe göre daha kötü gittiği saptanmıştır. Hastaliksız yaşam % 77,% % 89, sağkalım % 89, % 100 olarak bildirilmiştir.(29)

1966-1976 yılları arasında Mallinckrodt Enstitüsünde tedavi edilen 55 Hodgkin hastalıklı olgunun 28'i 1966-1971 yılları arasında sadece radyoterapi ile tedavi edilmişlerdir. Yalnızca evre III B ve IV olgulara kemoterapi de eklenmiştir. 8 olguda TNI uygulanmıştır. Bu sürede 14 olgu nüks etmiş (% 50) ve % 43'ü daha sonraki tedavilerle hastaliksız olarak yaşamaktadır. Nükslerin 3'ü radyoterapi alanı içinde, 6 sı radyoterapi alanı kenarında ve 3'ü radyoterapi alanı dışındadır. Alan dışı nükslerin 1'i uzak nodal grupta, biri yaygın (nodal + ekstranodal), diğeri de yakın nodal gruptadır.(31)

9 yıllık sağkalımda % 80-90 larda sonuçlar alınırken hastaliksız yaşam oranlarının daha aşağılarda kalması ve nüksler sonucu uygulanan kemoterapiler ile yüksek oranda yeniden tam remisyon elde edilmesi, radyoterapiye kemoterapi de eklenmesi fikrini akla getirmiştir.

Mallinckrodt Enstitüsünde 1972-1976 yılları arasında tedavi edilen 24 olgudan evre III B ve IV olan 2 olguya lokal RT ve multiajanlı kemoterapi ve 16 olguya sadece genişletilmiş alan radyoterapi uygulanmış, 3 üne kemoterapi eklenmiştir. TNI uygulanan 3 olgunun 2 sine kemoterapi de yapılmıştır. Bu olguların 3'ü nüks etmiştir. Nüks eden olguların 2 si yalnız radyoterapi uygulanan olgulardır. Nüks eden olguların 2 si daha sonra uygulanan kemoterapiler ile kurtarılmışlardır.(31)

Stanford çalışmalarında radyoterapiye kemoterapinin (MOPP) eklenmesi 4 yıllık sağkalımda belirgin bir farklılık oluşturmazken, hastaliksız yaşam süreleri farklı bulunmuştur. Yalnızca radyoterapi uygulanan olgularda 4 yıllık hastaliksız yaşam % 65 iken kemoterapi + radyoterapi uygulananlarda nüks saptanmamıştır. (8)

P.Cramer ve J.M. Andrieu'nun yaptığı çalışmalarda 72 olguya radyoterapi + kemoterapi birlikte uygulanmış ve

12 yıllık sağkalım % 91.6 ve hastalıksız yaşam % 87,6 olarak bulunmuştur. Visseral nüks görülmemiş ve alan içi nükse yalnızca 1 olguda rastlanmıştır. Evre II A olgulardan 23 ünün 2 sinde infradiafragmatik (ışınlanmamış alanda) nüks mevcuttur. Cramer ve arkadaşları kemoterapi + radyoterapi uygulanmasının geniş mediasten tutulumlarında tümörün küçültülmesinde radyoterapiye yardımcı olması ve daha küçük alanla radyoterapi uygulanması yönünden de faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kemoterapinin radyoterapiden önce uygulanmasının da nüks oranının daha düşük olmasına katkısı olduğu bildirilmiştir. Bu özellikle alan içi mediastinal nüksler için geçerlidir.(7) Stanford grubunun çalışmalarında sadece radyoterapi ve radyoterapiden sonra kemoterapi yapılan olgular arasında nüks yönünden farklılık bildirilmemiştir. (3/56,5/56). Kemoterapinin bu düşük etkinliği radyoterapi sonrası reziduel tümördeki fibrozun, kemoterapiden sonra meydana gelen fibrozdan daha az olmasına bağlanmıştır.(8)

Bizim olgularımızda da 10 olguya yalnızca radyoterapi uygulanmış, 20 olguya radyoterapi ile birlikte kemoterapi uygulanmıştır. Takip edilen 30 olgunun 12 sinde nüks görülmüştür (%40). Bu Mallinckrodt Enstitüsü sonuçları ile de paraleldir. Nükslerin çoğu literatürde de bildirildiği gibi genellikle ilk 2 yılda görülmüştür (9 olguda).

Histolojiye göre nüks oranları olgularımızın başvurudaki oranlarının literatürle paralellik göstermemesi yüzünden değerlendirilmemiştir.

Nüks eden 12 olgunun 5'ine radyoterapi ile birlikte kemoterapi de yapılmıştır. 5 olgunun 3'ünün yüksek oranda nüks beklenen evre 3 B de olduğu unutulmamalıdır (Evre 3 B lerin % 60'ı) zaten bu 3 olgunun 2 sinde visseral metastaz mevcuttur. Erken evre diyebileceğimiz evre I-II-III A olgularında dikkati çeken nüks eden 9 olgunun (erken evre olguların % 36 sı) 7 sine kemoterapi yapılmamış olmasıdır. Kemoterapi yapılan iki olguda da nüks visseral organlardadır. Geriye kalan 7 olgunun 4 ünde alan dışı nodal grupta, 1 inde karaciğer, 2 sinde de alan içi nüks mevcuttur. Bu da kemoterapi eklenmesinin özellikle alan dışı nükslerde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Böylece erken evre olguların % 33'ünde en azından alan dışı nüksler önlenabilir. Nüks eden 12 olgunun 8 i (% 66) daha sonraki tedavilere cevap vermişler ve hastalıksız yaşamışlardır. Bu sonuçlar da yine Mallinckrodt Enstitüsü sonuçlarına yakın, hatta daha iyidir.

Alan dışı nüksler + visseral organ tutulumu kemoterapi yapılmayan olgularda nükslerin % 71 ini oluşturmakta olup, bu radyoterapinin, alan içi hastalığın tedavisinde başarılı

olduğunu ancak alan dışı başarısızlığa engel olamadığını göstermektedir.

Literatürün tersine mediasten tutulumu olanlarda mediasten nüksü görülmemiştir. Hastaliksız yaşam sonuçlarımız 5 yılda % 52 lerde olmakta ve 10 yıla kadar bir plato oluşturmaktadır. (Grafik 1). Bu sonuçlar gerek Stanford gerek Cramer ark, gerekse British National Lymphoma grubu sonuçlarına göre biraz düşük gibi görülmektedir. Bu olguların çoğunda evrelendirme laparatomisi yapıldığı için bunu evreleme hatasına bağlamak güçtür. 5 yıllık sağkalım ise % 69 civarında olup, yine literatür sonuçlarının aşağısındadır (Grafik 2).

Burada bir etken hastaliksız kayıp olgularımızın takip süreleri uzun olduğu halde, yaşam tabloları hesaplanırken % 50 risk grubuna dahil edilmiş olması ve kayıp sayısının fazla olması olabilir.

Pediyatrik Hodgkin hastalığında 5 yıllık sürvinin radyoterapi + kemoterapi ile % 90 lara çıktığı bir gerçektir. Ancak takip süreleri uzadıkça tedavilere ait yan etkilerinde görülmeye başlanması tedavi protokollerinin iyi cevap, az komplikasyon prensibi ile tekrar gözden geçirilmesini gündeme getirmektedir.

Radyoterapiye bağlı komplikasyonlar iki grupta incelenmiştir. Akut reaksiyonlar büyüklerde de olduğu gibi oksipital saç kaybı, boğaz ağrısı, tat kaybı, ağız kuruluğu, geçici disfaji, özofajit, kuru öksürük, bulantı, kusma ve diyare şeklinde sayılabilir (12,15). Bu etkilerin hemen tamamı çocuklar radyasyona daha duyarlı olduğu halde geçicidir ve tedavinin devamına engel değillerdir.

Bizim olgularımızda da erken reaksiyonlar % 57 oranında görülmüş olup, tedavinin devamını etkilememişlerdir. Radyoterapiye bağlı geç komplikasyonlar ise dental gelişme problemleri, servikal bağ doku atrofisi, klinik hipotiroidi, perikardit, kardiyomyopati, pnömoni, kemik, yumuşak doku dejenerasyonları ve buna bağlı gelişme bozuklukları, sekonder solid tümörler ve sterilite olarak sayılabilir (12).

Radyoterapiye bağlı pulmoner hasar % 3.6-% 5 oranında, kardiyak hasar ise % 8-15 oranında bildirilmiştir. Bizim olgularımızın hiç birinde gerek tedavi öncesi, gerekse tedavi sonrasında pulmoner ve kardiyak fonksiyon testleri yapılmamış olup, yalnızca 2 olguda (% 6) radyasyon pnömonisi görülmüştür. Bu olguların ikisi de medikal tedaviye iyi cevap vermişlerdir. Klinik olarak kardiyolojik hasar saptanmamıştır (16, 3, 21, 17, 3, 11).

Geç komplikasyonlardan hipotiroidi % 4 - 78, dental bozukluklar ise % 9,7 olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyonların 2500-2600 cGy'de çok daha düşük oranda görülebileceği bildirilmiştir. Bizim olgularımızda tiroid fonksiyon testlerine bakılmamış ve dental muayene yapılmamıştır.

Ancak olguların hiç birinde klinik hipotiroz idi saptanmamıştır (18, 3, 21, 22, 20, 17, 11).

Sekonder maligniteler, tedaviden 9,5-12 yıl hatta daha sonra çıkan geç komplikasyonlardır. Hodgkin hastalığı nedeniyle total nodal radyoterapi + kemoterapi yapılan olgularda %3 - 7 oranında AML gelişirken, sadece radyoterapi uygulanan olgularda lösemi vakalarına hemen hiç rastlanmaz. Radyoterapiye bağlı olarak gelişen sekonder malignitelerin 2/3'ü radyoterapi alanındadır. Bunlar kemik, yumuşak doku, cilt tümörleri ve tiroid Ca. olabilir. Bu tümörlerin % 5.8'i 12 yılda çıkar. Süre geçtikçe risk artar (13, 3, 15, 18).

Takip ettiğimiz olguların hiçbirinde sekonder malignensi görülmemiştir.

Klinisyenleri en çok düşündüren ve araştırmaya yönelten radyoterapiye bağlı büyüme, gelişme bozuklukları ve sekelleridir. Bunlar gelişmekte olan kemik ve yumuşak dokunun etkilenmesi ile meydana gelir. Erkek çocukların kız çocuklara göre daha fazla etkilendiği söylenmektedir. Yumuşak doku etkileri fibroz, skleroz ve gelişmenin geri kalması ile gözlenebilir. Örneğin boyun yumuşak dokusunun gelişmemesi kuğu boynu benzeri bir görünüm oluşturur. Meme hipoplazisi veya atrofisi, kas atrofileri de görülebilir. Yumuşak doku fibrozu megavoltaj aletlerle daha az görülmektedir. Intraklavikuler daralma klavikula kısalığı sonucudur ve yüksek dozlarda, 2. büyüme döneminde (13-16 yaş) olan çocuklarda sık görülür (3, 17, 26, 11, 33).

Büyüme bozukluğu en ciddi olarak vertebraların, yumuşak dokunun etkilenmesi ile gelişen ve oturma yüksekliğinin ayaktaki yükseklikle uygunsuz olması şeklinde kendini gösterir.

Neuhauser ve arkadaşları radyoterapinin vertebra üzerindeki etkilerini şöyle özetlemişlerdir : 1000-2000 cGy de vertebralarda epifiz plaklara paralel transvers çizgi yoğunluğu artarken, 2000-3000 cGy'de vertebralarda yükseklik kaybı olur. 2500 cGy'den sonra ise vertebrada kontur anomalileri, Zygoapofizel eklem düzensizlikleri görülebilir. Buna skolyozda eklenebilir (28).

Ortalama büyümeyi ayaktaki uzunluk gösterirken, spinal büyümeyi oturma yüksekliği belirler. Vertebralarda büyüme 6 yaştan önce ve puberta sırasında en hızlıdır ve bu dönemlerde radyosensitivite artmış olabilir. Yine 4000 ile 2500 cGy verilen çocukların, oturma yüksekliği ve ayakta boyları arasındaki uygunsuzluğun yüksek dozda daha fazla olduğu bildirilmiştir (26, 17, 3).

Cassady ve arkadaşları ise mantle radyoterapi uygulanan olgularda büyüme oransızlığının 3-8 ve 9-12 yaşlarında daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (19).

Stanford grubunun genişletilmiş alan radyoterapi uygulanan 79 olguluk serisinde 4 olguda kemik, 4 olguda ise yumuşak dokuda gelişme bozukluğu saptanmıştır (% 10) (9).

Özetle yumuşak doku ve kemik hasarı dozla (2500 cGy'den sonra ciddi hasar) ve gelişme dönemlerinin hızlandığı 0-6 ve puberte dönemlerinde en fazla olmaktadır. Bizim olgularımıza baktığımızda ise takip edilen 30 olgunun 5'inde gelişme bozukluğu gözlenmiştir. (2'sinde kuğu boyun ve 2'sinde klavikula kısalığı + vertebra değişiklikleri, 1'inde meme atrofisi ve üst yarı vücut hipoplazisi ve oturma boyu kısalığı gözlenmiştir.

Bu olguların % 16'sını oluşturmakta olup, literatür sonuçlarına uygunluk göstermektedir.

Tüm bu geç komplikasyonların çoğunun doz yüksekliği ile ilgili olması ve radyoterapinin daha doğru kullanılması ile ortalama sürvinin istenilen seviyeye ulaşması, ama hastaliksız yaşama etki etmemesi klinisyenlere radyoterapi dozunu düşürmeye, dozu düşürür iken etkinliği azaltmamaya, özellikle alan dışı nüksleri önlemek için başka bir modaliteyi (kemoterapi) birlikte kullanmayı düşündürmüştü, bunun üzerine yeni protokoller oluşturulmuştur.

Leventhal ve Donaldson Evre I-III A bir grup olguda radyoterapi dozunu 2000 cGy'e düşürmüşler ve buna 3 veya 6 kür kemoterapi (MOPP) eklemişler, diğer gruba da yüksek doz radyoterapi + kemoterapi uygulamışlardır. 5 yıllık hastaliksız yaşamlara bakıldığında % 96 ve % 88 gibi bulunmuştur (17).

Yine Jenkin ve ark. Princess Margaret Hastanesinde 1972-1976 yıllarında sandviç tedavisi tekniğini uygulamışlardır (3 kür MOPP + EF RT + 3 kür KT). Burada radyoterapi dozu 3500 cGy'den 2500 cGy'ye düşürülmüştür. 3 ve 5 yıllık hastaliksız yaşam % 91 olarak bulunmuş, hastalar 15-64 ay (median 39) hastaliksız takip edilmiştir. Burada elde edilen hastaliksız yaşamın öncekilere göre çok daha iyi olduğu görülmektedir (14).

Bu şunu göstermektedir; radyoterapi dozu düşürülse de lokal kontrol başarısı sağlanabilir ve kemoterapi uzak kontrolü sağlamakta ve hastaliksız yaşamı uzatmakta hayli başarılıdır. Böylece yüksek doz radyoterapiye bağlı komplikasyonlar da aza indirilebilir.

Bu sonuçlar ışığında radyoterapi alanlarının küçültülmesi, sadece tutulan bölgeye tedavi uygulanması fikirleri ortaya çıkmıştır.

Boyle ve arkadaşları genişletilmiş alan radyoterapiye tek ajan (Nitrojen mustard) veya multi ajanlı (MOPP) kemoterapi eklemesi ve tutulmuş alan + kemoterapiyi karşılaştırmak için bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonunda tek başına genişletilmiş alan radyoterapi yapılan veya radyoterapiye ek olarak tek ajanlı kemoterapi yapılan grubun 7 yıllık hastaliksız yaşam oranı % 55 iken, genişletilmiş alan radyoterapi + multiajan kemoterapi ve tutulmuş alan radyoterapi + multiajan kemoterapi uygulanan grupta % 85 olarak bulunmuştur. Yüksek doz radyoterapi ve düşük doz radyoterapili gruplar arasında hastaliksız yaşam arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Ayrıca yüksek doz radyoterapi + MOPP'un AML riskini arttırdığını görmüşlerdir (1).

Portekiz'den bazı araştırmacıların yaptıkları bir başka çalışma sonucunda genişletilmiş alan radyoterapi + çok ajanlı kemoterapi ile tek başına genişletilmiş alan radyoterapiden ve tutulmuş alan + tek ajanlı kemoterapiden daha iyi sonuç alınmıştır (5 yıllık hastalıksız yaşam sırasıyla % 94,8, % 55, % 27). Tek ajanlı kemoterapinin bile ektranodal nükslerde başarılı olduğu ancak nodal başarısızlığa pek katkısı olmadığı görülmüştür. Tutulmuş alan tedavisinde alan içi ve kenarı nüksün olmaması, düşük doz kullanıldığı halde tutulmuş alanda başarılı olmaya yettiğini göstermiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak erken evrelerde tutulmuş alan düşük doz radyoterapi + çok ajanlı kemoterapi kabul edilebilir tedavi modaliteleri olarak düşünülmelidir (24).

Oberlin ve Sarrazin 1975-1980 yılların arasında 60 olguya yüksek doz (4000 cGy) tutulmuş alan radyoterapi + 6 kür MOPP uygulamışlar ve 5 yıllık ortalama sağkalımı % 93, hastalıksız yaşamı % 86 olarak bulmuşlardır. Nüks olgularının hepsinin B semptomu olanlarda gözlenmesi ve kemoterapiden önce % 30 olan dalak tutulumunun kemoterapiden sonra % 5'lere düşmesi de umut vericidir. Intergroup Hodgkin Disease in Childrens'ın bildirdiğine göre de tutulmuş alan radyoterapi + 6 kür MOPP'un genişletilmiş alan radyoterapiden daha iyi olduğu ve hastalıksız yaşamın % 95 civarında olduğu bildirilmiştir (23).

1968-1973 yıllarında da Memorial Sloan-Kettering Hastanesinde 20 çocuğa 3500-4000 cGy sadece tutulmuş alan radyoterapi uygulanmış ve 2 yıllık hastalıksız yaşam % 89 olarak bildirilmiştir. Nüks eden olguların 6/8'i daha sonraki tedavilere cevap vermişlerdir. Demek ki tek başına yüksek doz tutulmuş alan tedavisi de pek başarılı olamamaktadır (6).

1970-81 yılları arasında Tan ve arkadaşları Hodgkin hastalıklı çocuklara değişik programlar uygulamışlar. 1974'den önceki PS I olgulara tutulmuş alan (3000-4000 cGy), PS II'lere TNI (3000-4000 cGy) radyoterapi uygulamışlar, 1974'den sonra MOPP+ tutulmuş alan radyoterapi (ilk hastalara 3600-4000 cGy, daha sonrakilere 2400 cGy) uygulamışlardır. Tutulmuş alan + kemoterapi uygulanan olgularda nüks sayısının daha az olduğu görülmüş, yüksek doz ve düşük doz radyoterapi arasında ise nüks yönünden anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Henüz erken olmasına rağmen, komplikasyonların da bu olgularda daha az olması beklenmektedir. Kemoterapiye bağlı komplikasyonlarda incelemeye başlanmış olup alternatif şemalar geliştirilmiştir (ABVD) (30,2).

Her ne kadar alınan sonuçlar erken sonuçlar olsa da kemoterapinin hastalıksız yaşam süresini uzattığı ve düşük doz radyoterapinin lokal kontrolü sağlamada başarılı olduğu görülmüştür. Buna karşılık genişletilmiş alan ışınlamasında, geç komplikasyonların arttığı ve şiddetlendiği aşikardır. Düşük doz tutulmuş alan radyoterapinin kemoterapi ile uygulanmasını reddettirecek sonuç henüz bildirilmemiştir.

Bizim alışmamızda tutulmuş alan radyoterapi uygulanan olguların hepsi de řu anda takip sũresi kısa olmasına rağmen (3-26 ay) hastalıksız izlenmektedir. Nũkslerin en sık gũrũldũėũ dũnem olan 24 ayı geçen yalnız I olgumuz olmasına rağmen, I yılı geçen 2,8 ayı geçen 4 olguda hastalık belirtisi olmaması umut vericidir.



SONUÇ

Hodgkin hastalığının tedavisinde büyüklerde olduğu gibi çocuklarda da büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bunda evrelemenin daha doğru yapılmasının, radyoterapi tekniklerinin ilerlemesinin ve kemoterapinin tedavi protokollerine eklenmesinin rolü vardır.

5 yıllık sağkalım oranının % 90' larda seyrettiği bu hastalıkta hastaliksız yaşam oranının yükselmesi ve uzak yayılımların engellenmesi kemoterapinin etkilenmesi ile büyük ölçüde sağlanırken, gözler tedavi komplikasyonlarına, özellikle de kür şansı bu kadar yüksek olan ve gelişme çağındaki bu hastalarda geç komplikasyonlara çevrilmiştir. İleride ciddi sorunlar yaratabilecek kronik kardiyopulmoner sistem bozuklukları, hipotiroidi ve büyüme bozukluklarının doza bağımlı olması hem radyoterapi dozunun azalmasına, hem de gereksiz yere geniş alanların ışınlanması fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu literatür sonuçları ile de desteklenmektedir.

Tedavi sonuçları ve komplikasyonların değerlendirilmesi her ne kadar erken ise de, şimdiye kadar elde edilen veriler, düşük doz tutulmuş alan radyoterapi (2500) + kemoterapi (MOPP/ABVD) uygulamasını reddettirecek bir bilgi vermemektedir. İyi tedavi sonucu, az komplikasyon özellikle çocuklarda unutulmaması gereken prensip olmalıdır.

ÖZET

1978-1988 yılları arasında, kliniğimizde pediatrik Hodgkin hastalığı nedeniyle 30 olguya mantle radyoterapi uygulanmıştır. Bunlardan 24'ü takip edilmiş olup, 12'sinde nüks saptanmıştır. 5 yıllık hastalıksız yaşam % 52, sağ kalım ise % 69 dur. Mart 1989-Mayıs 1990 arasında başvuran 10 olguya ise tutulmuş alan (involved field) radyoterapi uygulanmıştır. Takip süresi kısa olduğundan hastalıksız yaşam ve ortalama yaşam süresi verilmemekle birlikte, takip süresi 3-26 ay arasında değişmektedir ve henüz hiç nüks saptanmamıştır.

K A Y N A K L A R

1-) Boyle-Weisgerber C, Lemercier N, Teillet F., Asselain B., Gout M., Schweisguth O: Hodgkin's Disease in children. Results of therapy in a mixed group of 178 clinical and pathologically staged patients over 13 years. Cancer 54:215-222, 1984.

2-) Behrendt H., Bunningen N.F.M.B., Leevwen E.F.V.: Treatment of Hodgkin's disease in children with or without radiotherapy. Cancer 59: 1870-1873, 1987.

3-) Botnick L.E., Goodman R., Jaffe N., Filler R., Cassady R.: Stages I-II Hodgkin's disease in children. Cancer 39:599-603, 1977.

4-) Blatt J., Bleyer W.A.: Late effects of childhood cancer and its treatment. Principles and Practice of Pediatric Oncology. (Editor: Pizzo P.A., Poplack D.G.) Lippincott 1989 Ch 50: 1003-1025.

5-) Carmel R.J., Kaplan H.S.: Mantle irradiation in Hodgkin's disease. Cancer 37: 2813-2825, 1976.

6-) Cham W.C., Tan T.C.C., Martinez A., Exelby P., Tefft M., Middleman P., D'Angio G.J.: Involved field radiation therapy for early stage Hodgkin's disease in children. Cancer 37: 1625-1632, 1976.

7-) Cramer P., Andrieu, J.M.: Hodgkin's disease in childhood and adolescence: Results of chemotherapy-radiotherapy in clinical stages IA-IIB. J. Clin. Oncol. 3: 1495-1502, 1985.

8-) Donaldson S.S., Glatstein E., Rosenberg S., Kaplan H.: Pediatric Hodgkin's disease. II. Results of therapy. Cancer 37:2436-2447, 1976.

9-) Donaldson S.S., Glatstein E., Kaplan H.: Radiotherapy of childhood lymphoma. Trends in Childhood Cancer. (Editor: Donaldson M., Seydel H.G.) Wiley Series 1976, 37-66.

10-) Fuller L., Sullivan M.P., Butler J.J.: Results of regional radiotherapy in localized Hodgkin's disease in children. Cancer 32:640-645, 1973.

11-) Gilchrist G.S., Evans R.G.: Contemporary issues in pediatric Hodgkin's Disease. Pediatr. Clin. N.Am. 32:721-734, 1985.

12-) Glatstein E., Wasserman T.H.: Hodgkin's disease. Principles and Practice of Rad. Onc. (Editor: Perez C.A., Brady L.W.) Lippincott 1987, Ch 56: 1057-1085.

13-) Jacobs P., King H., Karabus C., Hartley P., Werner D.: Hodgkin's disease in children. A ten year experience in South Africa. Cancer 53: 210-213, 1984.

14-) Jenkin D., Freedman M., McClure P., Peters V., Saunders F., Sonley M.: Hodgkin's disease in children: Treatment with low dose radiation and MOPP without staging laparotomy. Cancer 44:80-86, 1979.

15-) Johnson R.E., Faw F.L., Dwight W.G., Swain R.W.: Clinical and technical aspects of total nodal irradiation for Hodgkin's disease: Text book of radiotherapy (Editor: Fletcher G.H.) Lea-Febriger 1973, 526-544.

16-) Kadota R.P., Burgert O., Driscoll D.J., Evans R.G., Gilchrist G.S.: Cardiopulmonary function in long term survivors of childhood Hodgkin's lymphoma: A pilot study. Mayo Clinic Proc. 63:362-367, 1988.

17-) Leventhal B.G., Donaldson S.S.: Hodgkin's disease. Principles and Practice of Pediatric Oncology (Editor:Pizzo P.A., Poplack D.G.): Lippincott 1989, Ch 21: 457-476.

18-) Makepeace A.R., MacLennan K.A., Hudson V., Jelliffe A.M.: Hodgkin's disease in childhood: The British National Lymphoma Investigation Experience BNLI Report No:27) Clinical Radiology 38: 7-11, 1987.

19-) Mauch P.M., Weinstein H., Botnick L., Belli J., Cassady R.: An evaluation of long term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. Cancer 51: 925-932, 1983.

20-) Mc Ginnis J.P., Hopkins K.P., Thompson E.I., Hustu H.O., Tenn M.: Mandibular third molar development after mantle irradiation in longterm survivors of childhood Hodgkins disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 63: 630-633, 1987.

21-) Mefferd J.M., Donaldson S.S., Link M.P.: Pediatric Hodgkin's disease: Pulmonary, cardiac and thyroid function following combined modality therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 16:679-685, 1988.

22-) Morgan G.W., Freeman A.P., Mc Lean R.G., Jarvie B.H., Giles R.W. : Late cardiac, thyroid and pulmonary sequelae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. II: 1925-1931, 1985.

23-) Oberlin O, Boilletot A., Leverger G., Sarrazin D., Schaison G., Lemerle J.: Clinical staging primary chemotherapy and involved field radiotherapy in childhood Hodgkin's disease. Eur. Paediatr. Haematol. Oncol. 2:65-70, 1985.

24-) Patricio M.B., Sousa J.V.D.: Hodgkin's disease in children: Seventeen years experience at the Instituto Portugues de Oncologia de Francisco Gentil. Cancer 48: 1550-1556, 1981.

25-) Poplack D.G., Cassady J.R., Pizzo P.A.: Leukemias and lymphomas of childhood. Cancer Principles and Practice of Oncology (Editor: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.) Lippincott 1985 Ch 49: 1591-1622.

26-) Probert J.C., Parker B. R., Kaplan H.S.: Growth retardation in children after megavoltage irradiation of the spine. Cancer 32: 634-639, 1973.

27-) Rosenberg S.A., Kaplan H.S.: The evaluation and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984 . Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys II: Phys. II:5-22, 1984.

28-) Rubin P., Duthie R.B., Young L.L.W.: The significance of scoliosis in postirradiated Wilm's tumor and neuroblastoma. Radiology 79: 539-558, 1962.

29-) Sullivan M.P., Fuller L.M.: Hodgkin's disease in children. Hodgkin's Disease and Nonhodgkin's Lymphomas in Adults and children (Editor:Fuller L.) Raven Press Ltd, 1988: Ch II, 247-269.

30-) Tan C., Sereb., Chan K.W., Lesser M., Mondora A., Exelby P.: Hodgkin's disease in children. Results of management between 1970-1981. Cancer 51: 1720-1725, 1983.

31-) Thomas P.R.M., Mill B.W.; Lymphomas in children. Principles and Practice of Radiation Oncology. (Editor: Perez C.A., Brady L.W.) Lippincott 1987, Ch 70: 1239-1247.

32-) Uzel R.: Hodgkin Hastalığının Radyoterapisinde tedavi alanlarının seçimi ve alınan sonuçlara etkisi. Habis Lenfomaların Teşhis ve Tedavileri Panel I-II. İst. Tıp Fak. Mecmuası No:52, 273-281

33-) Young R.C., De Vita V.T., Johnson R.E. : Hodgkin's
disease in childhood.

Blood 42: 163-173,1973.

