

Hodgkin lenfomalı hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının geriye dönük analizi: Tek merkez deneyimi

Clinical features of Hodgkin's lymphoma patients and retrospective analysis of treatment results: a single center experience

Yahyahan MEMİŞ, Mustafa KANDAZ, Lasif SERDAR, Özlem AYNACI, Aslı ŞAHBAZ, Gülşen SOYDEMİR, Zümrüt BAHAT, Emine CANYILMAZ, Adnan YÖNEY

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Trabzon

AMAÇ

Hodgkin lenfoma hastalarının klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarını incelemek ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri belirlemek.

GEREÇ VE YÖNTEM

Merkezimizde 1996 ve 2013 yılları arasında tedavi edilen ve takipleri yapılan 92 Hodgkin lenfomalı hastanın verileri geriye dönük incelenmiştir.

BULGULAR

Hastaların %73'ünde erken evre (evre I-II) ve hastaların %27'sinde geç evre (evre III-IV) hastalık vardı. En yaygın histolojik tipleri Nodüler Skleroz Hodgkin lenfoma (%47) ve miks sellüler Hodgkin lenfoma (MCHL) (%35) idi. Medyan sağkalım süresi 193.08±15.41 ay ve bir, üç, beş ve on yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97.7, %87.1, %80.4 ve %72.9 idi. Tek değişkenli analizde, evre ($p<0.0001$), bulky hastalık ($p<0.025$), risk faktörlerinin varlığı ($p<0.0001$) ve nüks ($p<0.027$) genel sağkalım üzerine etkili değişkenler olarak bulunmuştur.

SONUÇ

Çalışmamızın medyan sağkalım süresi ve sağkalım oranları literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur.

Anahtar sözcükler: Evre; Hodgkin lenfoma, prognostik faktörler; sağkalım.

OBJECTIVES

Study clinical features and treatment results of patients with Hodgkin's lymphoma and investigate prognostic factors affecting survival.

METHODS

Data of 92 Hodgkin's lymphoma patients treated and monitored at our center between 1996 and 2013 was studied retrospectively.

RESULTS

73% of the patients had early stage (stage I-II) and 27% of the patients had late stage (stage III-IV) of the disease. The most common histological types were nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma (47%) and mixed cellular Hodgkin's lymphoma (MCHL) (35%). Median survival time was 193.08±15.41 months and 1-, 3-, 5- and 10-year survival rates were 97.7%, 87.1%, 80.4% and 72.9% respectively. In univariate analysis, stage ($p<0.0001$), bulky disease ($p<0.025$), presence of risk factors ($p<0.0001$) and recurrence ($p<0.027$) were found to be variables with effects on overall survival.

CONCLUSION

Median survival time and survival rates of our study are compatible with those of other studies in the literature.

Key words: Stage; Hodgkin's lymphoma; survival; prognostic factors.

Lenfoid dokulardan köken alan bu hastalık Thomas Hodgkin tarafından 1832 yılında tanımlanmıştır.^[1] Reed-Sternberg hücreleri dev hücreler olup karakteristiktir ve tanı koydurucudur.^[2] Tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların %18'ini oluşturur.^[3] Yirmili ve ellili yaşlarda olmak üzere iki kez pik yapar.^[4] Gelişmiş ülkelerde beşinci dekatta görülmesine karşın gelişmekte olan ülkelerde daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde de erken yaşta görülme oranı fazladır.^[5] Amerika Birleşik Devletlerinde insidans 3/100000'dir. Etiyolojisinde otoimmün faktörler, genetik ve bazı virüs (EBV gibi) enfeksiyonları sorumlu tutulmaktadır.^[6]

Onkolojik hastalıklar arasında Hodgkin lenfoma (HL) tedavi edilebilir hastalık olmuştur. Özellikle son zamanlarda tedavi protokolünde kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) beraber kullanılarak genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları oldukça artırılmıştır. Hastaların büyük kısmı tam olarak iyileşmektedir.

Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 1996-2013 yılları arasında HL tanısıyla tedavisi ve takibi yapılan 17 yaş ve üstü hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri belirlendi, tedavi yanıtı ve sağkalıma etki eden prognostik faktörler değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 1996-2013 yılları arasında tanı alan ve tedavileri tamamlanarak takipleri yapılan 17 yaş ve üstü HL'li 92 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hasta dosyalarından cinsiyet, yaş, başvuru şikayeti, histolojisi, evresi, tutulu lenf nodu bölgesi, B semptom (>380 derece ateş, gece terlemesi ve son altı ayda %10'dan fazla kilo kaybı) varlığı, ekstranodal tutulum, dalak tutulumu ve kemik iliği tutulumu olup olmadığı kayıt edildi. Hastaların performans durumunda ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skalası kullanıldı. Evrelemede Ann Arbor evrelendirme sisteminin Cotswolds Modifikasyonu uygulandı. Ayrıca hastalar risk faktörlerine göre; Bulky hastalık olması, ekstranodal tutulum olması, sedimantasyon yüksekliği (B

semptomu varsa 30 ↑ yoksa 50 ↑) ve ≥ 3 bölge tutulumu olmasına göre erken evre (evre I-II) favorabl grup, erken evre (evre I-II) anfavorabl grup ve ileri evre (evre III-IV) hastalık olarak sınıflandırıldı. Bulky hastalık olarak 7 cm ve üzeri kitleler kabul edildi. Hastaların ilk başvuru anındaki hemoglobin (Hb), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri kaydedildi. Uygulanan tedaviler (kemoterapi, radyoterapi ve kemik iliği transplantasyonu) kayıt edildi. Tedavi yanıtları ve son durumları değerlendirildi.

Hastaların takiplerinde akut ve geç yan etkiler, tam yanıt, parsiyel yanıt ve progresyon olması değerlendirildi. Ayrıca nüks tedavisi ve sonuçları kayıt edildi. Elde edilen veriler SPSS 13.0 yazılımına yüklendi. Sağkalım süreleri için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Prognostik faktörler long-rank testi ile hesaplandı. Çok değişkenli analiz için cox regresyon analizi kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 92 hasta dahil edildi. Hastaların 56'sı (%61) erkek, 36'sı (%39) kadın, yaş ortalaması 37.9±16.9 (17-85) dur.

Evrelere göre dağılımı; dokuz (%10) hasta evre IA, bir (%1) hasta IB, 41 (%45) hasta evre IIA, 16 (%17) hasta evre IIB, yedi (%8) hasta evre IIIA, bir (%1) hasta evre IIIB, bir (%1) hasta evre IIIS ve 16 (%17) hasta evre IV'tür. Risk faktörlerine değerlendirildiğinde; 54 (%59) hasta erken evre favorabl grup, 12 (%13) hasta erken evre anfavorabl grup ve 26 (%28) hasta ileri evredir.

Histolojik tiplere göre; 11 hasta (%12) lenfositten zengin HL, 43 hasta (%47) Nodüler Sklerozan HL, 32 hasta (%35) Mixt tip ve altı (%7) hasta lenfositten fakir HL'dir. Tanı anında 58 (%63) hastanın ECOG performans skoru sıfır, 21 (%23) hastanın bir, yedi (%8) hastanın iki ve altı (%6) hastanın üçtü. On beş (%16) hastada B semptomu, 14 (%15) hastada Bulky hastalık vardır. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların 62'si (%67) kemoterapi olarak ABVD protokolü diğerleri kombine kemoterapi almışlardır. Seksen dokuz hastaya (%97) KT sonrası

Tablo 1

Hodgkin lenfomalı hastaların özellikleri

	Ortalama±SS	n	%
Cinsiyet			
Kız/Erkek		36/56	39/61
Yaş	37.9±16.9		
Histoloji			
LRHL		11	12
LDHL		6	7
NSHL		43	47
MCHL		32	35
B semptomu		15	16
Bulky		14	15
Dalak tutulum		1	1
Evre			
I		10	11
II		57	62
III		9	10
IV		16	17
Erken evre favorabl		54	59
Erken evre anfavorabl		12	13
İleri evre (evre III-IV)		26	28
ECOG			
0		58	63
1		21	23
2		7	8
3		6	6
Son durum			
Sağ/Ölü		69/23	75/25

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

RT (30-40Gy) verilmiştir. Üç hasta (%3) KT sonrası takibe alınmıştır. Radyoterapide günlük 180 ve 200cGy fraksiyon dozu kullanılmıştır. Kemoterapi sonrası tam cevap olanlarda ortalama 3000cGy, parsiyel cevap olanlarda 3600-4000cGy RT dozu kullanılmıştır. Radyoterapi alan özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. On dokuz hastada (%21) nüks gelişmiştir (4-120 ay). Nüks gelişen hastalardan sekizine KT, dördüne RT, altısına KRT ve birine KRT+OKİT uygulanmıştır. Son takipte hastaların 69'u (%75) sağ, 23'ü (%25) ölmüştü.

Hastalarımızda ortalama sağkalım ayı 193.08±15.41 aydır ve bir, üç, beş ve on yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97.7, %87.1, %80.4 ve %72.9'dur (Şekil 1). Risk gruplarına

Tablo 2

Radyoterapi alan özellikleri

	n	%
IFRT	16	18
Boyun+SCF	19	21
Mini Mantle	13	15
Mantle	38	43
Mantle+Ters Y	3	3

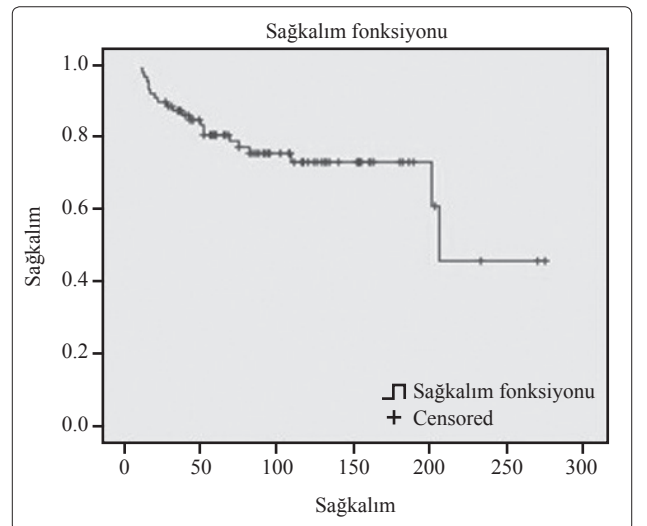
Tablo 3

Prognostik faktörler

Tek değişken	p
Yaş	0.314
Cinsiyet	0.427
Evre	0.0001
Risk faktörleri	0.0001
Histoloji	0.516
ECOG	0.073
B semptomu	0.228
Bulky	0.025
Relaps	0.027

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

göre ortalama sağkalım ayları; erken favorabl grupta 253.21±15.32, erken anfavorabl grupta 127.07±21.35, ve ileri evrede 102.81±19.46 aydır, bir, üç, beş ve on yıllık sağkalım oranları sırası-

**Şekil 1.** Planlama sistemlerine göre integral doz dağılımı.

la; erken favorabl grupta %98.1, %98.1, %98.1 ve %98.1, erken anfavorabl grupta %91.7, %82.5, %73.3 ve %58.7, ileri evrede %90.9, %63.3, %51.7 ve %27.6'dır.

Hodgkin lenfomada bir çok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlar yaş, cinsiyet, B semptomu, Bulky hastalık, ECOG performans skoru, risk faktörleri ve evredir. Çalışmamızda cinsiyet, yaş, evre, risk faktörleri, histoloji, ECOG performans skoru, B semptom varlığı ve Bulky hastalık olması değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde Bulky hastalık ($p<0.025$), nüks hastalık ($p<0.027$), evre ($p<0.0001$) ve risk faktörleri olması ($p<0.0001$) genel sağkalım üzerine etkili değişkenler olarak bulunmuştur. Tablo 3'de prognostik faktörlerin p değerleri gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Kliniğimizde takip edilen HL'li hastalar geriye dönük olarak incelenmiş, epidemiyolojik ve klinik özellikleri belirlenmeye çalışılmış, uygulanan tedavinin başarısı ve sağkalıma etki eden prognostik faktörler ortaya konmuştur.

Hodgkin lenfoma 20'li ve 45'li yaşlarda iki kez pik yapar.^[3] Gelişmekte olan ülkelerde 20 yaşından önce görülme sıklığı fazlayken gelişmiş olan ülkelerde daha ileriki yaşlarda ortaya çıkar. Bu, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik nedenlere bağlı olarak 10 yaşından sonra görülme sıklığı giderek artarak 20'li yaşlarda pik yapar. Gelişmiş ülkelerde ise sorun aşırı endüstrileşmedir. Bizim kliniğimize 1996-2013 yılları arasında toplam 122 HL tanılı hasta mürcaat etmiş olup bunlardan 26 hasta pediatrik 92 hasta yetişkin HL'dir.

Tüm yaş gruplarında erkeklerde daha sık görülür. Hastalarımızda erkek/kadın oranı 3/2'dir. En sık mixt tip ile Nodüler Sklerozan HL görülür.^[4] Bizim çalışmamızda da her iki cinsiyette de en sık NSHL ve mixt tip görülmüştür.

Hodgkin lenfomada hastalık %90 oranında periferik lenf nodlarında genellikle ağrısız büyüme ile ortaya çıkar.^[3] Çoğunlukla servikal bölgede görülür. Elastik kıvamda ve ağrısızdır. Bizim hastalarımızda da %92 oranında periferik LAP ile ortaya çıkmıştır.

B semptomu görülme oranı %25-40 arasında değişmektedir.^[4] Bizim hastalarımızın %31'inde tanı anında B semptomu vardır.

Literatürde HL en sık erken evrede görülmektedir ve bizim çalışmamızda da hastaların %73'ü erken evredeydi.

Hodgkin lenfomada erken evrede standart tedavide kemoterapi (ABVD rejimi) ve TART'si kullanılmaktadır. Hastalarımızın 89'una KT sonrası RT uygulanmış olup üç hasta KT sonrası takibe alınmıştır.

Hodgkin lenfoma tedavisi sonrası ikincil malignite görülme olasılığı artmaktadır. İlk beş yılda lösemiler, 15-20 yıldan sonra yumuşak doku sarkomları, tiroid, kemik ve meme kanserleri başta olmak üzere solid tümörler görülebilmektedir.^[7] Bizim hastalarımızda hala ikincil bir tümöre rastlanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda beş yıllık sağkalım oranları %100'den %95.4,^[8] %88.5'e^[9] kadar değişen oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızdaki ortalama sağkalım ayı ve genel sağkalım oranları literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hodgkin lenfomada yaş, cinsiyet, B semptomu, Bulky hastalık, ECOG performans skoru, risk faktörleri ve evrenin prognostik önem taşıdığını gösteren birçok yayın vardır.^[4] Bizim çalışmamızda da evre, nüks hastalık, Bulky hastalık ve risk faktörlerinin olması literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlıydı.

Sonuç olarak Hodgkin lenfomalı hastalarımızın hem epidemiyolojik hemde tedavi sonrası sağkalım oranları literatürle uyumluydu. Ancak hasta sayısının artmasıyla ve takip süresinin uzamasıyla sağkalım ve ikincil kanser görülme olasılığı hakkında daha fazla bilgi edinilebilir.

KAYNAKLAR

1. Glick JH. Hodgkin's disease. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, editors. Cecil textbook of medicine. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 955-8.
2. Knowles MD. Neoplastic hematopathology. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 610-80.
3. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's disease. In: Haskell CM (ed). Cancer treatment. 4th ed. Phila-

- delphia. W.B. Saunder Company; 1995. p. 951-79.
4. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 4:147-52. [CrossRef](#)
 5. Herbertson R, Hancock BW. Hodgkin Lymphoma in adolescents. *Cancer Treat Rev* 2005;31(5):339-60. [CrossRef](#)
 6. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 4th ed. Burlington, MA: Academic Press; 2005. p. 453-90. [CrossRef](#)
 7. Herbertson R, Hancock BW. Hodgkin Lymphoma in adolescents. *Cancer Treat Rev* 2005;31(5):339-60. [CrossRef](#)
 8. Yildiz F, Zengin N, Engin H, Güllü I, Barista I, Caglar M, et al. Prospective study of combined modality treatment or radiotherapy alone in the management of early-stage adult Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):839-46. [CrossRef](#)
 9. Şeker M, Mengi A, Bilici A, Ustaalioglu B, Kefeli U, Özşeker N, et al. Evaluation of Hodgkin lymphoma cases and determination of prognostic factors. *Türk Onkoloji Dergisi* 2011;26(3):108-14.