

ERKEN EVRE HODGKİN HASTALIĞI: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ Early stage Hodgkin's disease: Experiences of Erciyes University

H Şenol COŞKUN¹, Özlem ER¹, Bülent ESER², Mustafa ÇETİN², Mustafa ALTINBAŞ³,
Serdar SOYUER⁴, Eray KARAHACIOĞLU⁴, Ali ÜNAL⁵

Özet

Amaç: Hodgkin hastalığı (HH) yeni tanı konulan malign hastalıkların yaklaşık %1'ini oluşturur. Çalışmada erken evre HH tedavisi değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntem: Takip edilen 119 HH olgusu içerisinde erken evre 30 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Erken evre olarak evre IA, IB, ve IIA kabul edildi.

Bulgular: Erken evre olguların tüm hastalara oranı 30/119 (%25.2) olarak bulundu. On hasta (%8.4) evre IA, 2 hasta (%1.7) evre IB, 18 hasta (%15.1) evre IIA'ydi. Yirmi iki hasta erkek 8 hasta kadın, ortalama takip süremiz 30 aydı (sınırlar 6-120). Hasta yaşı ortalama olarak 37.5 yıl (sınırlar 16-72) olarak bulundu. Histopatolojik sınıflamaya göre 11 hasta (%36.7) lenfositten zengin tip, 7 (%23.3) hasta miks sellüler tip ve 12 (%40.0) hasta nodüler sklerozan tip olarak bulundu. Tüm hastaların 20 si yalnız radyoterapi aldı. İki evre IB ve 7 evre IIA hastamız COPP, 1 evre IIA hastamız COPP/ABVD tedavisi aldılar. Yirmi sekiz (%93.3) hastada tam remisyon elde edildi. Takipte 13 (%43.3) hastada nüks saptandı ve 2 (%6.6) hasta kaybedildi. Hesaplanan 5 yıllık sağkalım oranı %90.8 iken progresyonsuz sağkalım oranı %21.3 olarak bulundu.

Sonuç: Erken evre HH tedavisinde kemoterapi ve radyoterapi kombine olarak kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin Hastalığı, Yetişkin, Tedavi

Hodgkin hastalığı (HH) yeni tanı konulan tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ini oluşturur. Sıklığı genç erişkin Çağda ve ileri yaşta olmak üzere iki pik yapar. Kemoterapiye ve radyoterapiye

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Tıbbi Onkoloji. Y.Doç.Dr.¹, Doç.Dr.³, Hematoloji. Y.Doç.Dr.²,
Prof.Dr.³, Radyasyon Onkolojisi. Y.Doç.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 14 Haziran 2001

Abstract

Purpose: Hodgkin's disease (HD) accounts for about 1% of newly diagnosed malignant diseases annually. In this study, we evaluated the treatment of early stage HD.

Patients and Method: Thirty early stage cases out of 119 Hodgkin's disease patients were evaluated retrospectively. Stage IA, IB, and IIA were accepted as the early stage.

Results: The ratio of early stage to total patients was 30/119 (25.2%). Ten patients were stage IA, 2 patients stage IB and 18 patients stage IIA. Twenty-two patients were male, 8 patients female and the median follow up period was 30 months (range 6-120). Median age of the patients was 37.5 years (range 16-72). According to histopathological classifications, 11 patients were lymphocyte predominant type, 7 patients mixed cellularity type and 12 patients nodular sclerosing type. Radiotherapy alone was used in 20 patients. Two patients in stage IB and 7 patients in stage IIA received COPP, and 1 patient in stage IIA COPP/ABVD as the alternating regimen. Complete remission was obtained in 28 patients (93.3%). Relapse was detected in 13 (43.3%) patients and 2 died during follow up. The estimated five years overall survival rate was 90.8% and progression free survival 21.3%.

Conclusion: Combined modalities with chemotherapy and radiotherapy should be used in the treatment of early stage HD.

Key Words: Adult, Hodgkin disease, Therapeutics

duyarlı tümörlerdir. Erken evrede daha yüksek olmak üzere tüm hastalar için yüksek cevap oranı ve kür olanağı vardır (1-3). Daha önceki yaklaşımların aksine son zamanlarda erken evre hastalarda radyoterapi ve kemoterapinin kombine uygulamalarının tek başına uygulamalarından daha iyi sağkalım sağladığı ortaya konulmuştur. Bugün için erken evre HH'da standart tedavi kombine uygulamalar olmuştur. Bu çalışmada erken evre hastalarımız retrospektif olarak değerlendirildi.

HASTALAR VE METOD

Bu çalışmada Haziran 1989 - Ağustos 1999 arasında takip edilen 30 erken evre HH olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Erken evre olarak evre IA, IB ve IIA kabul edildi. Diğer evredeki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, ilk sıra tedavileri, ilk sıra tedavide elde edilen sonuçlar, nüks oranı, hastalıklı ve toplam yaşam süreleri değerlendirildi. En kısa takip süresi 6, en uzun takip süresi 120 aydır. Ortanca takip süresi 30 aydır. Hastaların tanısı klasik histopatolojik özelliklerine göre konuldu. Alt tiplerin belirlenmesinde klasik Rye sınıflamasından yararlanıldı. Evreleme öncesinde tam kan sayımı, total kan biyokimyası çalışıldı. Posteroanterior akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi, abdominal ultrasonografi ve/veya abdominal BT, kemik iliği biyopsisi yapıldı. Evreleme için Ann-Arbor evreleme sistemi kullanıldı. Hastaların tedavisinde yalnız radyoterapi veya yalnız kemoterapi uygulandı. Tüm hastalar diyafram üstü tutulumuna sahipti. Radyoterapi olarak 'mantle field' olarak 3600 cGy ve tutulmuş alana 'Boost' olarak 600 cGy olmak üzere haftada yaklaşık 1000 cGy'den ortalama 4200 cGy uygulandı. Kemoterapi olarak COPP (Siklofosamid 650 mg/m² 1+8 gün iv, Vinkristin 1.2 mg/m² 1+8 gün iv, Prokarbazin 100 mg/m² 1-14 gün oral, Prednisone 40 mg/m² 1-14 gün oral), COPP/ABVD (Doksorubisin 25 mg/m² 1+15 gün iv, Bleomisin 10 mg/m² 1+15 gün iv, Vinblastin 6 mg/m² 1+15 gün iv, Dakarbazin 375 mg/m² 1+15 gün iv) alterne rejimi uygulandı. Hastanın hastalıklı ve toplam yaşam süreleri Kaplan Meier testi ile hesaplandı. Hastaların sağkalım süreleri; aktüel takip süreleri ve bu süreler kullanılarak Kaplan Meier testi ile hesaplanan tahmini süreler olarak verildi. Evre ve tedavi grupları arasında sağkalım süreleri log rank testi ile karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

Takip edilen 119 HH olgusu içerisinde erken evre oranı 30/119 (%25.2) olarak bulundu. Yirmi iki hasta erkek 8 hasta kadındı. Ortanca yaş 37.5 yıl (sınırlar 16-72) olarak bulundu. On hasta (%8.4) evre IA, 2 hasta (%1.7) evre IB, 18 hasta (%15.1) evre IIA'ydı. Histopatolojik sınıflamaya göre 11 hasta (%36.7) lenfosit zengin tip, 12 (%40.0) hasta mikso sellüler tip ve 7 (%23.3) hasta nodüler sklerozan tip olarak bulundu. Lenfosit fakir tip histopatolojisine sahip hasta yoktu (Tablo I).

Tüm hastaların 20 si yalnız radyoterapi aldı. İki evre IB ve 7 evre IIA hastamız COPP, 1 evre IIA hastamız COPP/ABVD tedavisi aldılar (Tablo I). Biri radyoterapi diğeri COPP alan iki evre IIA hastamız dışındaki tüm hastalarda birinci tedavi yaklaşımı ile tam remisyona elde edildi. (%93.3). İlk sırada radyoterapiye yanıtı olmayan hastada COPP ile tam cevap elde edilirken diğeri hasta ikinci sıra kemoterapi sonrası progresyona ile kaybedildi. Takipte 13 (%43.3) hastada nüks saptandı ve 2 (% 6.6) hasta kaybedildi.

Tüm hastalarda 5 yıllık toplam sağkalım %90.8, progresyonsuz yaşam oranı %21.3 olarak bulundu (Şekil 1, şekil 2). Hastaların aktüel toplam yaşam süreleri ortanca 30 ay (6-120) ve progresyonsuz yaşam süreleri ortanca 24 ay (6-120) olarak bulundu. Hastalarda bu aktüel süreler kullanılarak Kaplan Maier metodu ile hesaplanan tahmini ortanca toplam sağkalım süresi 110.57±6.39 ay (% 95 güven aralığı 98.05-123.09) ve progresyonsuz sağkalım süresi 51.6 ± 9.84 ay (%95 güven aralığı 31.87-70.44) olarak bulundu.

Evre I ve II hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri anlamlı olarak farklıydı (5 yıllık progresyonsuz sağkalım evre I için %48.4, Evre 2 için %0 , p=0.04) (Tablo II, Şekil 3). Evre II hastaların primer tedavi olarak yalnız radyoterapi veya kemoterapi alan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım ve nüks açısından erken dönemde bir fark görülürken 5. yıl için anlamlı bir

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

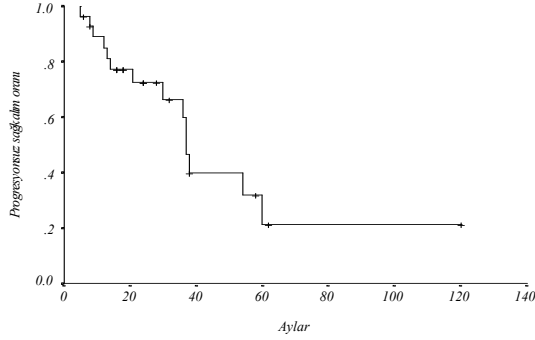
Özellik	n
Hasta sayısı	30
Yaş (Ortanca ve Sınırlar)	37.5 (16-72)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	22/8
Evre	
Evre 1A	10
Evre 1B	2
Evre 2A	18
Rye sınıflaması	
Lenfositten zengin tip	11
Nodüler sklerozan tip	12
Miks sellüler tip	7
Yalnız Radyoterapi	
Evre IA	10
Evre IIA	10
COPP	
EvreIB	2
Evre IIA	7
COPP/ABVD hibrid	
Evre IIA	1

Tablo 2. Sağkalım oranları

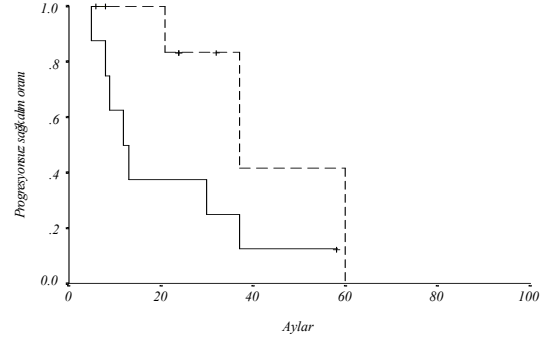
	3. yıl %±SD	5.yıl %±SD
Toplam sağkalım		
Toplam	90.8±0.90	90.8±0.90
Progresyonsuz sağkalım		
Toplam	59.8±0.11	21.3±0.21
Evre I	76.4±0.15	40.2±0.14
Evre II	48.3±0.20	0.0±0.0

fark yoktu ($p=0.12$)

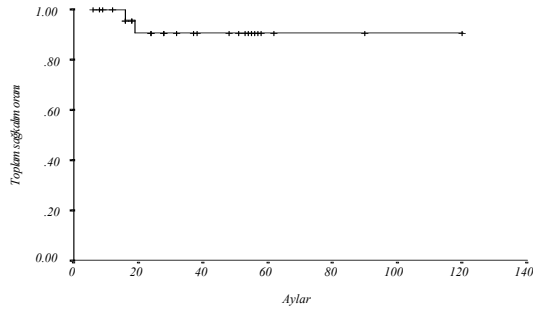
SD=Standart sapma



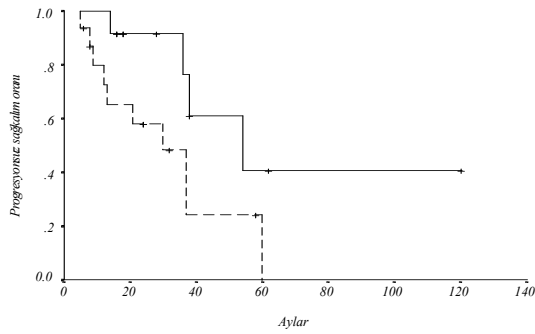
Şekil 1. Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi



Şekil 4. Evre 2 hastalarda yalnız radyoterapi ve kemoterapi alan hastaların progresyonsuz yaşam oranları (---- Kemoterapi grubu, — Radyoterapi grubu)



Şekil 2. Tüm hastaların toplam yaşam eğrisi



Şekil 3. Evre 1 ve 2 hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri (----Evre II, — Evre I)

TARTIŞMA

HH kemoterapi veya radyoterapi ile kür sağlanabilen bir kanserdir. Hastalık genç erişkinlik ve yaşlılık dönemi olmak üzere iki pik yapar. Bu çalışmada tüm hastalarda median yaş 37.5 yıl (16-72) olarak bulundu. Literatürde hastaların yarısından fazlası erken evrede (evre 1-2) görülmektedir. Buna karşılık bizim hasta grubumuzda erken evre hasta oranı %25.2 olarak tüm hastalar içinde düşük oranda görüldü (2-4).

Batı ülkelerinde nodüler sklerozan tip en sık karşılaşılan histopatolojik tiptir. Bu tip tüm olguların 2/3'ünü oluşturmakta ve yaklaşık olarak %60-70 oranında bildirilmektedir (5, 6). Bizim ülkemizde miks sellüler tip daha sık bildirilmektedir. Tüm hastalarımız içinde miks sellüler tip daha sık iken erken evre hastalarımız içinde nodüler sklerozan tipin en çok görüldüğü saptandı. Erken evre hastalar içinde lenfositten fakir tipte hastamız yoktu. Tüm hastalarımızda bu tip %8 oranında görülmüştü (4).

HH tedavisinde kemoterapi ve radyoterapi etkilidir. HH kombine kemoterapide klasik olarak nitrogen mustard, vinkristin, prokarbazine, prednizolon (MOPP) ve adriamisin, bleomisin, vinblastine, dakarbazine (ABVD) şemaları kullanılmaktadır (7, 8, 9). MOPP rejimini değişik varyasyonları

kullanılmış olmakla beraber bunların MOPP'a belirgin bir üstünlüğü yoktur. Türkiye'de sık olarak nitrogen mustard yerine siklofosfamid geçmesi ile oluşan COPP rejimi kullanılmaktadır. Son yıllarda ABVD şemasının daha efektif olduğunu gösteren bulgular güçlenmiştir.

Erken evre hastalıkta radyoterapi, kemoterapi ile kombine olarak veya tek başına kullanılabilir (10,11). Tek taraflı yüksek servikal lenf nodu ile başvuran, anteriyor mediastende küçük kitlesi olan evre I hastalar ile epitroklear ve servikal tutulumu olan sınırlı hastalarda tek tedavi modalitesi olarak radyoterapi kullanılabilir. Bu hastalar çok küçük bir kısmı oluşturmaktadır. Bunun dışında iyi prognozlu olan hastalarda bile geniş radyoterapi uygulamalarında bile nüks oranı %25 civarındadır. Son çalışmalar; yukarıda tanımlanan çok sınırlı grup haricinde kombine tedavilerin tek başına tedavilerden daha iyi olduğunu ortaya koymuştur (11-18). Bizim hasta grubumuzda tüm hastalar tek bir tedavi seçeneği ile tedavi edilmiştir.

Hastalarımızda %43.3 oranında nüks saptanmış ve ölüm oranı % 6.6 olmuştur. Bu nüks oranı erken evre hastalar için yüksek bulunmuştur. Tüm hastalarda 5 yıllık toplam sağkalım %90.8 iken progresyonsuz sağkalım oranı %21.3'tür. Evre I hastaların evre II hastalara göre progresyonsuz sağkalım süreleri anlamlı olarak daha iyiydi. Evre II hastaların primer tedavi olarak yalnız radyoterapi veya kemoterapi alan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım ve nüks açısından erken dönemde bir fark saptanırken farkın 5. yıl sonunda kaybolduğu gözlenmiştir ($p < 0.005$).

Bu bulgularla yüksek 5 yıllık toplam sağkalım oranına rağmen literatüre göre düşük progresyonsuz sağkalım oranları saptanmıştır. Özellikle radyoterapi alan hastalarda bu sağkalımın kısıtlılığına evreleme yanlışlıklarının katkısı olabilir. Evre II hastaların daha ileri evre hastalar olması hastalık kontrolünün tek başına radyoterapi ile sağlanamaması ile sonuçlanabilir. Kemoterapi ile tedavi edilen hastalardaki düşük başarı oranını evreleme yanlışlığı ile izah etmek

mümkün değildir. Burada etkili olabilecek muhtemel faktörler standart tedaviler yerine COPP rejimi kullanılması ve doz yoğunluğunun sağlanamaması olabilir. Sonuçlar Türkiye şartlarında tedavilerin yeterince standart oluşturulamamasından ve kayıt aksaklıklarından etkilenmektedir. Bu faktörler kür elde edilebilecek bir kanser türünde bile daha düşük tedavi sonuçlarına yol açmaktadır. Erken evre HH da iyi lokal ve sistemik kontrolü sağlamak için kemoterapi ve radyoterapi ile kombine olarak tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). Cancer treatment. 4th ed. W.B. Saunder Company, Philadelphia 1995, pp 951-979.
2. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 2242-2283.
3. Stein RS. Hodgkin Disease. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J et al. (eds). Wintrrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Mass Pub. Egypt, 1999, pp 2538-2571.
4. H.S.Coskun, B.Eser, M. Cetin, et al. Hodgkin Disease: Results of single center in Central Anatolia of Turkey. Proc Am Soc Clin Oncol May 20-23, 2000, p163.
5. Medeiros LJ, Greiner TC. Hodgkin's Disease. Cancer 1995; 75 (Suppl 1): 357-369.
6. Bernhards J, Fischer R, Hubner K, et al. Histopathological classification of Hodgkin's lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodgkin's trial. Annals of Oncology 1992; 3(Suppl 4): 31-33.
7. Longo DL. The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Semin Oncol 1990; 17: 716-735.
8. De Vita VT Jr, Simon RM, Hubbord SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP treated patients at the National Cancer Institute. Ann Intern Med 1980; 92: 587-595.

9. Longo DL, Young RC, Wesley M, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1295-1303.
10. Santora A, Bonfante V, Bonadonna G. Salvage chemotherapy with ABVD in MOPP-resistant in Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1982; 96: 139-143.
11. Nissen N, Nordentoft A. Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 799-803.
12. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, et al. Radiotherapy versus combination chemotherapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease: Seven year results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 906-917.
13. Sieber M, Ruffer U, Jostin A, et al. Treatment of Hodgkin's disease: current strategies of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 6): 23-9.
14. Wolf J, Tesch H, Parsa-Parsi R, et al. Current clinical trials for the treatment of adult Hodgkin's disease: common strategies and perspectives. *Ann Oncol* 1989; 9 (Suppl 5): 79-72.
15. Wolf J, Engert A, Diehl V. Issues in the treatment of Hodgkin's disease. *Curr Opin Oncol* 1989; 10: 396-402.
16. Advani RH, Horning SJ. Treatment of early-stage Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1999; 36: 270-281.
17. Cosset JM, Ferme C, Noordijk EM, et al. Combined modality treatment for poor prognosis stages I and II Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 185-195.
18. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1): 81-85.