

Hodgkin Hastalığında Tedavi Sonuçları ve Prognostik Faktörlerin İncelenmesi*

Kayhan ENGİN**

ÖZET

Hodgkin lenfomalar literatür bilgilerine göre tüm kanser olgularının yaklaşık % 1'ini, tüm malign lenfoma olgularının ise % 25'ini oluşturmaktadırlar. Ülkemizde ise 1988 yılında Onkoloji Merkezi'ne başvuran tüm yeni olgular arasında ise % 2 oranında yer tutmuşlardır. Bu çalışmada 1984-1986 yılları arasında Okmeydanı Hastanesi, Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezi'ne başvuran 142 olgu incelenmiştir. Olguların % 66.9'u erkek, % 33.1'i kadın idi. Yaş gruplarına dağılıma bakıldığında en çok olgunun % 22.6 ile 51-60 yaş grubunda ve % 21.8 ile 21-30 yaş grubunda bulunduğu görüldü. En çok karşılaşılan histopatolojik subtıp mixed tip idi (% 55.6). İlk tümör lokalizasyonu % 50 olguda servikal bölge idi. Olguların ancak yedisinde (% 4.9) evreleme aşamasında laparotomi yapılmıştı. Olguların % 21.8'i Evre 2A'da, % 20.4'ü Evre 3B'de, % 17.6'sı Evre 2B'de bulunmuştur. Olgulara uygulanan tedavi protokolü Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre olguların % 18.3'üne yalnızca radyoterapi, % 36.6'sına yalnızca kemoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi ve kemoterapinin birlikte uygulandığı olgu oranı % 40.8'dir. Tüm olgular gözönüne alındığında ortalama izlem süresi 28 ± 3 (SE) aydır. Ortalama izlem Evre 1 için 42 ± 3 ay, Evre 2 için 31 ± 2 ay, Evre 3 için 25 ± 2 ay, ve Evre 4 için 22 ± 4 ay olarak bulunmuştur. Histopatolojik subtipler ve B semptomunun bulunup

* 18. Ulusal Kanser Kongresinde sunulmuştur (İstanbul, Mayıs 1989).

** Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Radyoloji Anabilim Dalı.

bulunmamasına göre ortalama izlem süreleri hesaplanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda Hodgkin hastalığında olgu karakteristikleri verilmiş ve en önemli prognostik faktörlerin evre, B semptomunun olup olmaması ve histopatolojik subtip olduğu vurgulanmıştır.

SUMMARY

Analysis of Results and Prognostic Factors in Hodgkin's Disease

Hodgkin's lymphoma is a rare disease which constitutes 1 % of all cancer cases and 25 % of all lymphoma cases in western countries. In this country, 2 % of all cases who were admitted to the Center of Oncology & Nuclear Medicine, Istanbul, in 1988 were diagnosed as Hodgkin's disease. 66.9 % of the cases were male and 33.1 % female. Male/female ratio was 2. Two peaks were observed in 51-60 and 21-30 age groups (22.6 % and 21.8 % respectively). The most commonly seen histopathological subtype was mixed cellularity type (55.6 %). Cervical region was the first involvement area in 50 % of the cases. Staging laparotomy was performed only in 4.9 % of the cases. 21.8 % of the cases were staged as stage 2A, 20.4 % stage 3B, 17.6 % stage 2B. Treatment protocols used during 1984-1986 were shown in Table I. 18.3 % of the cases were treated with radiation therapy alone, 36.6 % with chemotherapy alone. Combined modality treatment (radiotherapy plus chemotherapy) was administered in 40.8 %. Average survival for all cases was 28 ± 3 (mean SE) months (median of 29, range 4-79 months). Mean survival was 42 ± 3 months for stage 1, 31 ± 2 months for stage 2, 25 ± 2 months for stage 3 and 22 ± 4 months for stage 4. It is concluded that the most important prognostic factors for Hodgkin's disease were stage, histopathological subtype and the presence or absence of B symptoms.

GİRİŞ

Hodgkin hastalığı göreceli olarak seyrek görülen bir kanser türü olmakla birlikte genç erişkin yaşlarda görülebilen malign hastalıklar içinde önemli bir yer tutmaktadır. Tüm kanser olguları içinde % 1 oranında görüldüğü bildirilen Hodgkin lenfomalar ülkemizde % 2 oranında yer tutmakta^{1,2} ve tüm malign lenfoma olguların yaklaşık 1/4'ünü oluşturmaktadırlar. Açıklanamayan nedenler ile genel olarak lenfoma insidansında yıldan yıla artışlar bildirilmektedir¹.

Erken evre Hodgkin hastalığının tedavisinde radyasyon tedavisinin kullanılması ile % 75'lere varan oranlarda uzun dönem hastalıksız sağkalım elde edi-

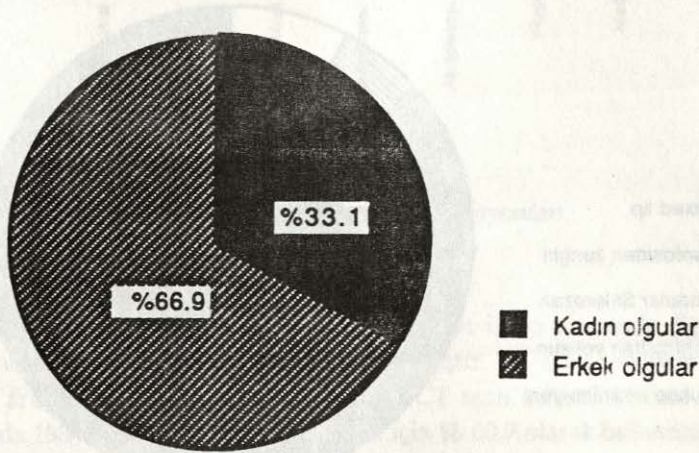
lebilmektedir³⁻⁸. Lokalize hastalıklı ve yalnızca radyasyon tedavisinin başarısız olduğu kalan % 25 oranında kür elde edebilmek amacıyla çoğu araştırmacılar radyasyon tedavisine kombinasyon kemoterapisinin eklenmesiyle elde ettikleri sonuçları bildirmişlerdir. Genel olarak kombine modalite tedavisi tam remisyonların süresinde etkili olmakla birlikte sağkalım süreleri üzerine etkisi fazla olmuştur. Bunun en önemli nedeni radyasyon tedavisinin başarısızlığa uğradığı olgularda "salvage" (kurtarma) kemoterapisinin zaten etkin bir biçimde kullanılabilir olmasıdır³. İleri evre olgularında ise tedavinin esasını kemoterapi oluşturmalı ve kemoterapi lokal tedavinin gerekli olduğu zamanlarda radyasyon tedavisi ile desteklenmelidir.

Bu çalışmanın amacı ülkemizde Hodgkin hastalığı olgularının yerini ve özelliklerini aydınlatılmaya yönelik olarak 142 olgunun deskriptif analizini yapmak, tedavi sonuçları ve relapsları inceleyerek prognostik faktörlerin belirlenmesine katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1984 ve 1986 yılları arasında histopatolojik tanısı konularak tedavi amacıyla Okmeydanı Hastanesi Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezine gönderilen 142 olguyu kapsamaktadır. Olguların yıllara göre dağılımında sırasıyla 36, 42 ve 64 olgu görülmektedir ve bu üç yıl içinde bir artış göze çarpmaktadır.

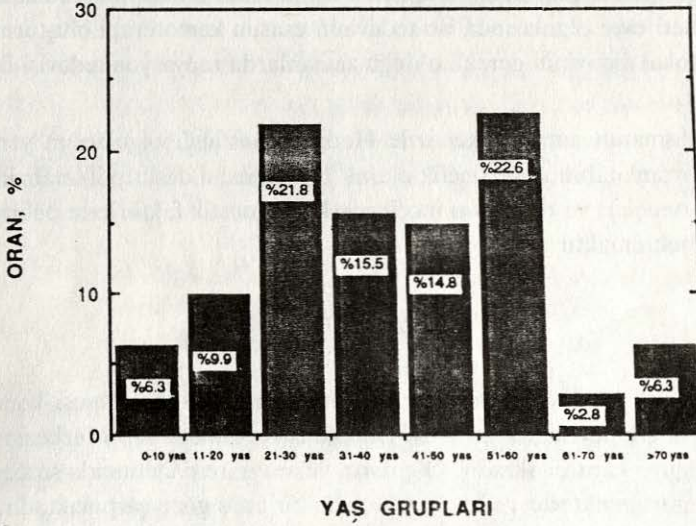
Olguların cinse göre dağılımına bakıldığında (Şekil: 1) erkek olguların daha fazla olduğu saptanmıştır. Erkek olgu oranı % 66.9, kadın olgu oranı % 33.1 olarak bulunmuştur. Erkek/kadın oranı 2/1'dir.



Şekil: 1
Hodgkin hastalığı olgularının cinslere göre dağılımı

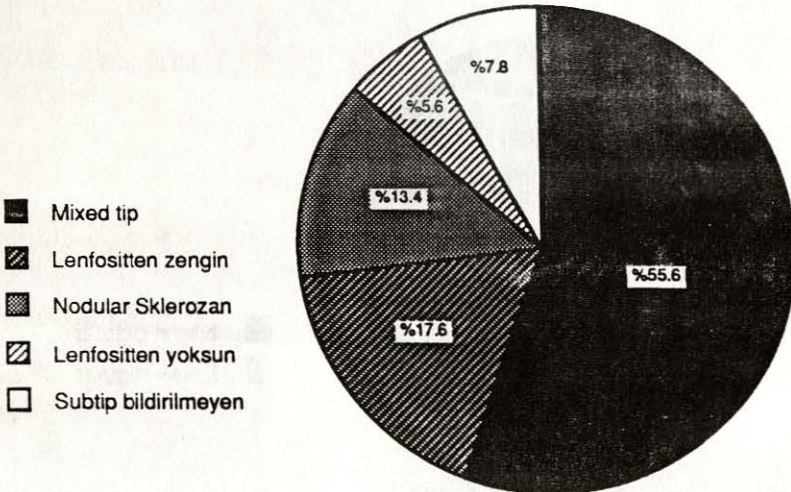
Olguların yaş gruplarına dağılımı (Şekil: 2) incelendiğinde en çok olgunun % 22.6 ile 51-60 ve % 21.8 ile 21-30 yaş grubunda kümelendiği gözlemlendi. Medyan yaş 54 olarak saptandı.

Histopatolojik subtip ayrımı yapıldığında (Şekil: 3) en sık karşılaşılan subtipin mixed tip olduğu ortaya çıktı (% 55.6). Mixed tipi lenfositten zengin tip (%



Şekil: 2

Olguların yaş gruplarına göre ayrımı

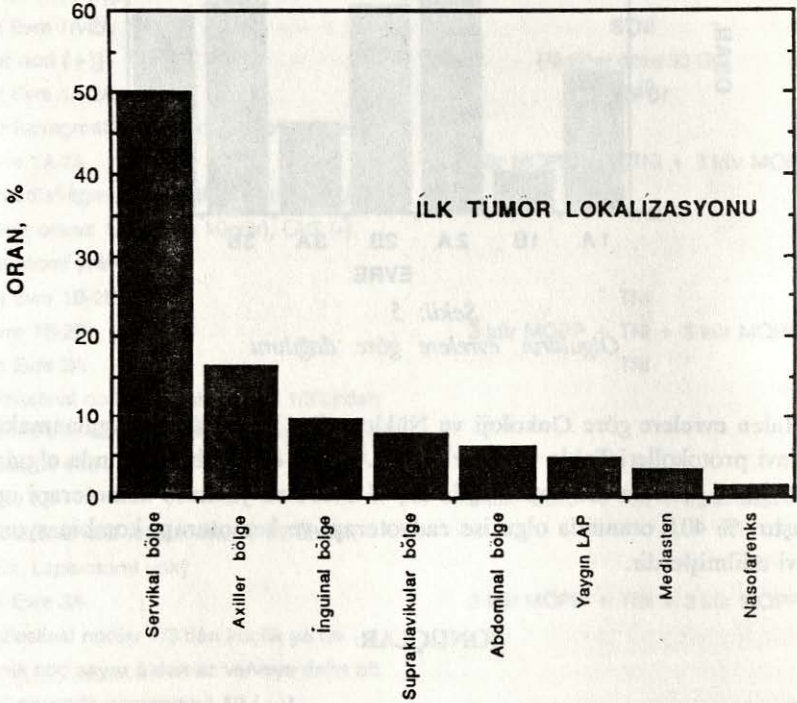


Şekil: 3

Olguların histopatolojik subtiplere göre dağılımı

17.6) ve nodüler sklerozan tip (% 13.4) izliyordu. Olguların % 5.6'sının lenfosit-ten yoksun tip olduğu saptanırken, % 7.8 olguda subtip ayrımı yapılmamıştı.

Olgularda ilk tümör saptanan bölgelerde incelenmiştir (Şekil: 4). % 50 olguda ilk tümör lokalizasyonunun servikal bölge olduğu saptanmıştır. Servikal bölgeyi axiller bölge (% 16.2), inguinal bölge (% 9.9) ve supraklavikular bölge (% 7.8) izlemektedir. % 4.9 olguda olgular yaygın lenfadenopatiler ile hekime başvurmuşlardır.



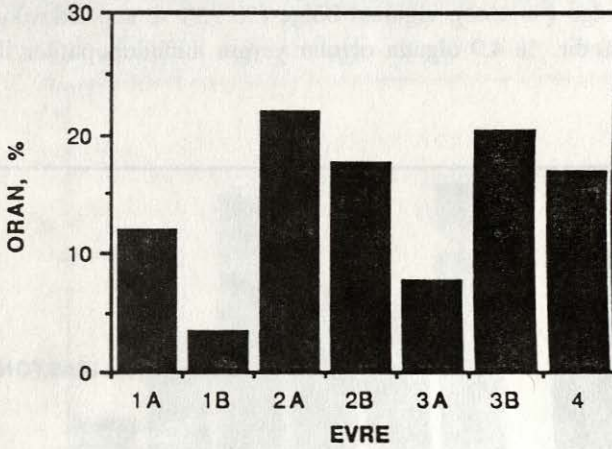
Şekil: 4

Olgularda ilk tümör lokalizasyonları

Tüm olguların % 38'inde tanı aşamasında ve izlem süresinde diğer tanı ve izlem yöntemlerinin yanısıra CT scan kullanılmıştır. CT scan kullanım oranında da yıllar arasında çarpıcı farklılıklar vardır. CT scan kullanım oranı bizim çalışmamızda 1984 yılı için % 0 iken 1986 yılı için % 60.9 olarak bulunmuştur.

Tanı aşamasında patolojik evreleme amacıyla laparotomi yapılabilen olgu oranı ise oldukça düşüktür (% 4.9).

Olgular klinik, laboratuvar ve radyolojik çalışmalar sonrasında Ann Arbor kriterlerine göre evrelendirilmiştir⁹. Bu evrelemeye göre (Şekil: 5) en çok olgunun Evre 2A'da olduğu görülmüştür (% 21.8). Evre 2A'yı % 20.4 ile Evre 3B, % 17.6 ile Evre 2B izliyordu. En az olgu % 3.5 ile Evre 1B'de saptanmıştır.



Şekil: 5
Olguların evrelere göre dağılımı

Halen evrelere göre Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezinde uygulanmakta olan tedavi protokolleri Tablo I'de verilmiştir. Genel olarak bakıldığında olguların % 18.3'üne yalnızca radyasyon tedavisi, % 36.6'sına yalnızca kemoterapi uygulanmıştır. % 40.8 oranında olgu ise radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir.

SONUÇLAR

Olgular genel olarak ilk 6 ay içinde her ay, ikinci 6 ayda her iki ayda bir kontrole çağrılarak klinik, laboratuvar ve radyolojik tetkikleri yapıldı. İkinci yılda ise her 3 ayda bir periodik kontrole devam amaçlandı. Toplam 142 olgunun 19'unda çeşitli nedenler ile tedavi sonrası hiç izlem sağlanamamıştır (% 13.4). Mayıs 1989 tarihinde periodik kontrollerine devam eden olgu oranı % 35.8 idi. İzlem sırasında Hodgkin hastalığına bağlı olarak kaybedildiği bilinen olgu sayısı 4'dür.

Çalışma yapıldığında olguların yalnızca % 35.8'inin izlemimiz altında olması nedeniyle ortalama izlem süreleri verilmiştir. Tüm olgular gözönüne alındığında ortalama izlem 28 ± 3 aydır (range 4-79 ay). Evre 1 için ortalama izlem 42 ± 3 ay (medyan 40, range 7-79 ay), Evre 2 için 31 ± 2 ay (medyan 32, range 6-

Tablo: I - Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezinde Belirtilen Yıllarda Uygulanmakta Olan Hodgkin Hastalığı Tedavi Protokolleri

EVRE	TEDAVİ
Patolojik Evre 1A-2A [Supradiafragmatik mediastinal nod (-), kitle torasik oranın 1/3'ünden küçük, Laparotomi (-), hiler nod (-)]	STNI ¹
Patolojik Evre 1A-2A [Hiler nod (+)]	STNI (Akciğer dozu 20 Gy)
Patolojik Evre 1A-2A [Subdiafragmatik hastalık, laparotomi (+)]	TNI ²
Klinik Evre 1A-2A [Supradiafragmatik, masif mediastinal LAP (torasik oranın 1/3'ünden küçük), LAG (-), Laparotomi yok, CT (-)]	3 kür MOPP3 + STNI + 3 kür MOPP
Patolojik Evre 1B-2B	TNI
Klinik Evre 1B-2B	3 kür MOPP + TNI + 3 kür MOPP
Patolojik Evre 3A [Mediastinal nodlar torasik oranın 1/3'ünden küçük, 5'den az splenik nod tutulumu, paraaortik nod (-)]	TNI
Klinik Evre 3A [Mediastinal nod torasik oranın 1/3'ünden büyük, Laparotomi yok]	3 kür MOPP + TNI + 3 kür MOPP
Patolojik Evre 3A [Mediastinal nodlar 1/3'den küçük ya da splenik nod sayısı 5'den az ve/veya daha alt lokalizasyonda paraaortik LAP (+)]	3 kür MOPP + TNI + 3 kür MOPP
Evre 3B-4	Tam doz Kemoterapi ve supportif Radyoterapi (15-20 Gy)
Evre 1-2-3A (Pediatrik olgular)	Tutulan alan Radyoterapisi + 6 kür MOPP
Evre 3B-4 (Pediatrik olgular)	6 kür MOPP ve supportif RT
Rekürrent hastalık	6 kür MOPP ve supportif RT

1 Subtotal Nodal Işınlama

2 Total Nodal Işınlama

3 Mustine, Oncovine, Procarbazine, Prednisone kombinasyonu

70 ay), Evre 3 için 25 ± 2 ay (medyan 23, range 6-53 ay) ve Evre 4 içinde 22 ± 4 ay (medyan 21, range 4-53 ay) olarak bulunmuştur. Hodgkin hastalığında en önemli prognostik faktörlerden biri evredir. Bizim çalışmamızda da evreler arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p = 0.045$, $p = 0.021$ ve $p = 0.000$, *t test*).

TARTIŞMA

Günümüzde Hodgkin hastalığında radyasyon tedavisinin seçilmesinde en önemli faktör hastalık evresinin tam olarak bilinmesine dayanmaktadır. Bu da genellikle özellikle dalağın tutulmasıyla birlikteki bir intraabdominal hastalığın varlığını bertaraf edebilmek için exploratif laparotominin yapılmasını gerekli kılmaktadır. Splenik hastalığın tanınmasında noninvazif incelemeler yeterince güvenilir değildir. Çalışmamızda exploratif laparotomi yapılabilen olgu oranı düşüktür (% 4.9).

Çalışmadaki en belirgin özelliklerden biri de özellikle Batı ülkeleri istatistiklerinde nodüler sklerozan tipin en sık rastlanılan tip iken ülkemizde mixed tipin çok yaygın görülmesidir. Histopatolojik subtip ayrımının prognozu etkileyen bir faktör olması nedeniyle bu durumun nedenleri ve bu durumun gerektireceği tedavi stratejisindeki değişiklikler üzerinde önemle durulmalıdır.

Yine bu çalışmada ortaya çıkan bir problem olguların düzenli olarak izlenmesindeki güçlükler ve yetersizliklerdir. Önemli oranda olgu tedaviyi takiben izlem dışı kalmaktadır. Olguların izlenmesindeki yetersizliklere bağlı olarak 5 yıllık sağkalımın bulunup Batı ülkelerindeki çalışmalar ile karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Ancak evre, histopatolojik subtip ve B semptomunun bulunup bulunmaması en önemli prognostik faktörler olarak bizim çalışmamızda da belirgin olarak ortaya çıkmıştır.

Batı ülkelerinde uzun süreli sağkalımların bildirilmesi yanında artık Hodgkin hastalığının radyoterapi ya da kemoterapi ile tedavi edilmesine bağlı olarak sekonder primer kanserlerin oluşumu üzerinde de önemle durulmaktadır. Tüm zorluklara karşın ülkemizde de bu amaca yönelik prospektif çalışmaların yürütülmesi çok önemli bir görev olarak önümüzde durmaktadır.

Histopatolojik subtiplere göre izlem süreleri incelendiğinde ülkemizde en sık olarak rastlanılan mixed tip için 27 ± 3 ay (medyan 30, range 6-64 ay), lenfosit zengin tip için 33 ± 2 ay (medyan 32, range 8-72 ay), nodüler sklerozan tip için 31 ± 3 ay (medyan 28, range 7-58 ay) ve lenfosit yoksun tip içinde 13 ± 3 ay (medyan 15, range 4-44 ay) olarak bulunmuştur. İlk 3 tip ile lenfosit yoksun tip arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.03$, $p = 0.012$ ve $p = 0.024$ *t test*).

Olgularda B semptomunun varlığı da önemli bir prognostik faktördür. Çalışmamızda tüm olgular ele alındığında B semptomu saptanmayan olgulardaki iz-

lem süreleri (40 ± 3 ay) B semptomu bulunan olgulara göre (26 ± 2 ay) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha iyidir ($p = 0.000$).

Total nodal (TNI) ya da subtotal nodal ışınlama (STNI) yapılan 15 olgu ayrıca değerlendirilmiştir. Olguların 8'i mixed tip, dördü lenfositten zengin tip, ikisi nodüler sklerozan tip ve biri de lenfositten yoksun tip idi. Olguların üçünde 11, 18 ve 26. aylar da olmak üzere relaps saptandı.

KAYNAKLAR

1. AMERICAN CANCER SOCIETY: Cancer Facts & Figures-1990. Atlanta, GA. 1990.
2. ENGİN, K., ÜNSAL, M., ALTIN, S., KARAHACIOĞLU, E.: 4236 ilk başvuru kanser olgusunun incelenmesi (1988). 8. Ulusal Kanser Kongresi Bildirileri, İstanbul, 1989.
3. HOPPE, R.T., COLEMAN, C.N., COX, R.S. ve ark.: The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: The Stanford experience. Blood 59: 455-465; 1982.
4. LIEW, K.H., EASTON, D., HORWICH, A. ve ark.: Bulky mediastinal Hodgkin's disease management and prognosis. Hematol. Oncol. 2: 45-53, 1984.
5. ZUCALI, R., ZANINI, M., BANFI, A.: Significance of mediastinal involvement in early Hodgkin's disease. Hematol. Oncol. 2: 72-77, 1984.
6. ZAGARS, G., RUBIN, P.: Hodgkin's disease stage IA and IIA. A long term follow-up study on the gains achieved by modern therapy. Cancer 56: 1905-1912, 1985.
7. WILLETT, C.G., LINGGOOD, R.M., MEYER, J. ve ark.: Results of treatment of stage IA and IIA Hodgkin's disease. Cancer 59: 1107-1112, 1987.
8. CORNBLEET, M.A., VITOLO, U., ULTMANN, J.E. ve ark.: Pathological stages IA and IIA Hodgkin's disease: Results of treatment with radiotherapy alone (1968-1980). J. Clin. Oncol. 3: 758-768, 1985.
9. CARBONE, P.P., KAPLAN, H.S., MUSHOFF, K. ve ark.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res. 31: 1860-1861, 1971.

Dr. Kayhan ENGİN
U.Ü. Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
BURSA