



DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ 1. DAHİLİYE KLİNİĞİ'NDE İZLENEN HODGKİN LENFOMALI OLGULARIN KLİNİK VE PATOLOJİK VERİLERİNİN VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Şenol GÜLER¹, Taflan SALEPÇİ¹, Haluk SARGIN¹, Yener KOÇ¹, Ali YAYLA¹

Bu çalışmada amaç Hodgkin lenfoma tanısı alan vakaların klinik ve patolojik verilerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir. 1997-2002 yılları arasında Rye sınıflamasına göre patolojik tanı almış, Hodgkin Lenfoma tanısı ile Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği'nde izlenen 54 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın başlangıç yeri, patolojik olarak Rye sınıflandırması, B semptomları ve Cotswolds evrelemesine göre evreleri ile tedavi sonuçları değerlendirildi. Hastaların 25'i kadın, 29'u erkekti. Kadın/erkek oranı 0.86 idi. Yaşları 15-85 arasında idi. Hastalığın başlangıç yeri 42 hastada servikal bölge(%78), 7 hastada aksiller bölge(%12), 3 hastada inguinal bölge(%6), 2 hastada mediastinal bölge(%4) olarak tespit edildi. Cotswolds evrelemesine göre; hastaların 11'i evre I-II(%20), 16'sı evre III(%30), 27'si evre IV (%50) idi. 38 hastada (%70) B semptomlarından en az birisi mevcuttu. Histopatolojik tip olarak Rye sınıflandırılmasına göre hastaların; 22'si (%41) nodüler sklerozan tip, 20(%37) hasta mikst tip, 8(%15) hasta lenfositten zengin tip, 4(%7) hasta lenfositten fakir tip idi. Hastalara genel olarak ortalama 6 kür ABVD (Adriamycin 25 mg/m², Bleomycin 10 mg/m², Vinblastine 6mg/m², DTIC 375 mg/m²) protokolü 1.+15. günlerde uygulandı. 10 hastaya 2. basamak tedavi EVAP (Etoposide 120 mg/m², Vinblastine 4 mg/m², Cytarabine 30 mg/m², CDDP 40 mg/m²) 1.+8.+15. günler uygulandı. 3 hastaya 3. basamak tedavi uygulandı. 22 hastaya radyoterapi uygulandı. 33 hasta tam remisyona girerken, 11 hastada nüks görüldü. 6 hasta halen birinci basamak tedavi görmektedir. 4 hastanın kliniği ve genel durumu bozulup, 3'ü hastalığa bağlı, 1'i araya giren enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. Tedavi olan 11 hastada febril nötropeni, 3 hastada radyoterapiye bağlı cilt lezyonu, 2 hastada yutma güçlüğü yan etki olarak gözlemlendi. Hodgkin lenfoma tanısı almış hastalar orta yaş grubunda daha sık izlenmekle birlikte, erkek popülasyonunda oranın daha sık olduğu görüldü. Nodüler sklerozan tip en sık rastlanan tip olmakla birlikte, çalışmamızda mikst tip de yüksek oranda saptandı. En az lenfositten fakir tip saptandı. Hastalar genel olarak ABVD protokolü ile tedavi edildiler ve tedavi yanıtı literatür ile uyumlu olarak bulundu. Hastanemiz 1. Dahiliye Kliniği'nde takip edilen hastaların retrospektif verilerinin diğer Hodgkin lenfoma olgu serileri ile benzer oldukları tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Hastalığı, Cotswolds evrelemesi, tedavi

EVALUATION OF THE CLINICAL AND PATHOLOGICAL DATA AND THERAPY RESULTS OF THE HODGKIN'S LYMPHOMA CASES TREATED IN THE FIRST INTERNAL MEDICINE CLINIC AT DR. LUTFI KIRDAR KARTAL TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

To evaluate the clinical and pathological data and therapy results of the Hodgkin's lymphoma diagnosed cases was aimed in this study. Fifty four patients diagnosed pathologically as Hodgkin's lymphoma according to the Rye classification, between the years 1997-2002 and treated in the first internal medicine clinic at Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital were analyzed retrospectively. The patients' stages and therapy results were evaluated according to the age, gender, beginning site of the disease, pathological Rye classification, B symptoms and Cotswold's staging. Twenty five cases were women, 29 were men. W/M ratio was 0.86. Ages were between 15-85 years. Beginning site of the disease was as follows: Cervical site in 42 cases (78%), axillary site in 7 cases (12%), inguinal site in 3 cases (6%), mediastinal site in 2 cases (4%). According to the Cotswold's staging; 11 cases were at stage I-II (20%), 16 cases were at stage III (30%), 27 were at stage IV (50%). At least one of the B symptoms was present at 38 cases (70%). Histopathological types according to the Rye classification were as follows: Nodular sclerosing type in 22 cases (41%), mixed type in 20 cases (37%), lymphocyte-rich type in 8 cases (15%), lymphocyte-poor type in 4 cases (7%). Generally the patients had approximately 6 cures of ABVD (Adriamycin 25 mg/m², Bleomycin 10 mg/m², Vinblastine 6 mg/m², DTIC 375 mg/m²) protocol at 1st+15th days. 10 patients had second step EVAP (Etoposide 120 mg/m², Vinblastine 4 mg/m², Cytarabine 30 mg/m², CDDP 40 mg/m²) therapy at 1st+8th+15th days. Three patients had a third level therapy. Twenty two cases received radiotherapy. Thirty three cases were in remission, while in 11 cases the disease relapsed. Six patients are currently at 1st step therapy. Four cases died (3 because of the disease itself and 1 because of interfering infection). As the side effects of the therapy 11 patients had febrile neutropenia, 3 had dermal lesions due to radiotherapy, 2 had difficulty in swallowing. Patients diagnosed as Hodgkin's lymphoma were frequently middle-aged men. Nodular sclerosing type was the most frequent type, while mixed type was the second. The least frequent type was the lymphocyte-poor type. Generally the patients had ABVD therapy protocol and therapy results were found to be similar with the literature. We have concluded that, the retrospective data of the Hodgkin's lymphoma cases followed by the first internal medicine clinic of our hospital are well-adjusted with the other Hodgkin's lymphoma case-series.

Keywords: Hodgkin Disease, Cotswold's staging, treatment

Hodgkin Hastalığı lenfoid sistemin malign bir hastalığıdır. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak tek yumurta ikizlerinde hastalık gelişme riski 99 kat artmıştır. Bu durum genetik yatkınlığın bir göstergesi olmakla birlikte, ayrıca genetik yatkınlık ile birlikte anormal immün cevap da

etyolojide rol oynuyor gözükmektedir.¹ Ayrıca polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon yöntemleri ile Hodgkin tümör örneklerinde, olguların yaklaşık %50'sinde EBV genomu saptanması sonucunda enfeksiyöz etkenlerin de Hodgkin etyolojisi veya patogenezinde rolünün olabileceğini düşündürmektedir.² Epidemiyolojik araştırmalarda tonsillektomi, enfeksiyöz mononükleoz,

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği



yüksek sosyo ekonomik düzey ve ailenin ilk çocuğu olmanın Hodgkin Hastalığı için risk faktörü olarak suçlanmasına karşın patogenezi kesin olarak belli değildir. A.B.D.'de görülme sıklığı 3/100.000'dir. Her yıl ortalama 8000 yeni vakaya tanı konmaktadır¹. Hodgkin hastalığında diğer tümörlerden farklı olarak tümör dokusunun çoğunu normal hücreler, çok az bir kısmını malign hücreler oluşturur. Tipik görünümü olan malign hücrelere Reed Sternberg hücresi adı verilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1997-2002 yılları arasında, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği'nde, Rye sınıflamasına göre patolojik tanı almış, Hodgkin lenfoma tanısı ile izlenen 54 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Hodgkin hastalığının RYE sınıflamasına göre patolojik sınıflaması şu şekildedir:

1. Lenfositten zengin tip: %5'ni oluşturur, iyi prognoza sahiptir.
2. Miks tip: %30'nu oluşturur. Sistemik semptomlar sıktır.
3. Nodüler sklerozan tip: %60'ını oluşturur. Mediastinel tutulum sıktır.
4. Lenfositten fakir tip: %5'ni oluşturur. B lenfositlerinden kaynaklanan ve klasik Hodgkin lenfomadan ayrı sınıflandırılması gerektiğine inanılan, ayrı bir klinikopatolojik antite olduğu yaygın kabul gören bir görüştür³⁻⁵. Klasik Hodgkin lenfoma olguları CD 20- , CD 30+ , ve/veya CD 15+ klasik Reed Sternberg hücreleri ve diffüz paternle karakterli iken; lenfositten fakir olgular CD 20+, CD 30-, CD 15- lenfositler histiositer tip Reed Sternberg hücreleri ve nodüler paternle karakterlidir^{6,7}.

Tanı ve evreleme: Hodgkin Hastalığı tanısı uygun dokudan yapılan biyopsilerde Reed Sternberg hücrelerinin veya morfolojik varyantlarının görülmesiyle konulur. Bu hücreler orijini belli olmayan genellikle CD 15 ve CD 30'u tanımlayan ama aynı zamanda diğer B ve T hücre markerlerini tanımlayan amploid hücrelerdir. Reed Sternberg hücresi tanıda mutlak gereklidir ama tek başına yeterli değildir. Reed Sternberg hücresi Hodgkin Hastalığı için spesifik değildir. İnfeksiyöz mononükleoz, Burkitt lenfoması ve phenytoin kullanımı gibi durumlarda da görülebilir¹. Tedavi yöntemi seçiminde klinik evrelendirme önemlidir. Klinik evrelendirme COTSWOLDS sınıflandırması ile yapılır:

- Evre I : Diafragmanın bir tarafında, tek bir lenf bezi bölgesi veya lenfoid yapının tutulumu
 Evre II : Diafragmanın bir tarafında iki ya da daha fazla lenf bezi bölgesinin tutulumu
 Evre III : Diafragmanın her iki tarafındaki lenf bezi bölgelerinin de tutulması

1- Diafragma altındaki hastalık üst abdominal bölge tutulumu gösteriyorsa (splenik, portal ve çölyak lenf bezleri tutulumu)

2- Paraaortik, mezenterik, iliak lenf bezlerini tutmuşsa (Üst abdominal bölge tutulumu olabilir veya olmayabilir)

Evre IV : Hodgkin tutulumu olduğu bilinen lenf bezinin hemen komşuluğundaki veya proksimalindeki bir ekstra nodal bölge tutulumu ve buna ek olarak bir veya daha fazla ektranodal bölgenin de hastalığa katılması

Her bir evre kendi içinde ayrıca gruplandırılır:

A : Sistemik semptomların olmaması

B :Sistemik semptomların varlığı. Ateş (nedeni açıklanamayan), gece terlemesi, son 6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı. Bu semptomlar tek ya da bir arada bulunabilir.

X : Büyük tümör kitlesi (Toraks genişliğinin 1/3'ünden büyük mediastinal kitle, 10 cm'den büyük lenf bezi)

E : Hodgkin tutulumu olduğu bilinen bir lenf bezinin hemen komşuluğundaki veya proksimalindeki bir ekstra nodal bölge tutulumu

Evrelendirme işleminde fizik muayene, USG, batın ve toraks tomografisi, lenfanjiyografi, magnetik rezonans görüntüleme, sintigrafi ve gerektiğinde evrelendirme laparotomisinden faydalanılır.

Tedavi: Altın standart olan tedavi, en uzun progresyonsuz süreyi ve en az toksisiteyi sağlayan tedavidir. En etkin olup en az toksik olan seçenek seçilmelidir.

EVRE I-IIA: Bu evrelerin tedavisinde RT veya kombine modalite tedavi uygulanır. RT 3500-4500 cGy tutulum bölgesine göre 3 farklı şekilde uygulanır.

A. Yelek tipi (Mantle) RT: Servikal, supraklaviküler, infraklaviküler, aksiller, mediastinal ve hiler lenf bezi tutulumlarında uygulanır.

B. Ters Y tipi RT: Pelvik, iliak, paraaortik lenf bezi tutulumlarında uygulanır.

C. Total Nodal RT: Yelek tipi ve ters Y tipi RT nin birlikte uygulanmasıdır.

Bu grupta yapılan çalışmalarda daha geniş RT verilenlerde relaps riski %31 iken daha dar RT verilenlerde bu risk %44 saptanmıştır. Kombine model tedavi (KMT) ye karşı RT'yi karşılaştıran çalışmalarda, KMT alanlarda relaps riski %16 iken RT verilenlerde risk %33 bulunmuştur.

EVRE IIB-III-IV: Bu evrelerin tedavisinde kemoterapi uygulanır. Kemoterapide en sık MOPP (Nitrojen Mustard, Oncovin, Procarbazine ve Prednizolon) ve ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dakarbazine) protokolü kullanılır. Hodgkin hastalığında uygulanan ilk protokol MOPP olup %80 civarında tam remisyon ile %50 civarında hastaliksız yaşam süresi sağlamaktadır. 1-2 ilaç takviyesi veya modifikasyonu ile sonuçlar değişmemiştir. ABVD önce MOPP ile kür sağlanamayan olgularda kullanılmış ve MOPP rezistan olgularda %20 kür sağlamıştır. ABVD ile MOPP arasında çapraz direnç yoktur. CALGB tarafından yapılan çalışmalarda ABVD ile %81



tam remisyon ve %61 hastaliksız yaşam süresi sağlanmış, MOPP da ise %69 tam remisyon ve %50 hastaliksız yaşam süresi sağlanmıştır. Günümüzde Hodgkin hastalığında altın standart kemoterapiden söz edilemezse de, primer tedavi olarak ABVD, yetersiz kalırsa yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu yaklaşımı en önemli strateji olarak değerlendirilebilir⁸.

BULGULAR

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın başlangıç yeri, patolojik olarak Rye sınıflandırması, B semptomları ve Cotswolds evrelemesine göre evreleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Hastaların 25'i kadın, 29'u erkekti. Kadın/erkek oranı 0.86 idi. Yaşları 15-85 arasında idi. Hastalığın başlangıç yeri; 42 hastada servikal bölge (%78), 7 hastada aksiller bölge (%13), 3 hastada inguinal bölge (%6) ve 2 hastada mediastinal bölge (%4) olarak tespit edildi. Cotswolds evrelemesine göre; hastaların 11'i evre I-II (%20), 16'sı evre III (%30) ve 27'si evre IV (%50) idi. Otuz sekiz hastada (%70) B semptomlarından en az birisi mevcuttu. Histopatolojik tip olarak Rye sınıflandırılmasına göre; 22 hasta nodüler sklerozan tip (%41), 20 hasta mikst tip (%37), 8 hasta lenfositten zengin tip (%15) ve 4 hasta lenfositten fakir tip (%7) idi.

Hastalara genel olarak ortalama 6 kür ABVD (Adriamycin 25 mg/m², Bleomycin 10 mg/m², Vinblastine 6mg/m², DTIC 375 mg/m²) protokolü 1.+15. günlerde uygulandı. On hastaya 2. basamak tedavi EVAP (Etoposide 120 mg/m², Vinblastine 4 mg/m², Cytarabine 30 mg/m², CDDP 40 mg/m²) 1.+8.+15. günler uygulandı. Üç hastaya 3. basamak tedavi uygulandı. Yirmi iki hastaya radyoterapi uygulandı.

Otuz üç hasta tam remisyona (%61) girerken, 11 hastada nüks görüldü. Altı hasta halen birinci basamak tedavi görmektedir. Dört hasta kliniği ve genel durumu bozulup kaybedildi. Tedavi olan 11 hastada febril nötropeni, 3 hastada radyoterapiye bağlı cilt lezyonu ve 2 hastada yutma güçlüğü yan etki olarak gözlemlendi.

TARTIŞMA

Malign hastalıklar içinde kür şansı yüksek bir malignite olması ve kombine kemoterapi seçeneğinin etkinliğinin en iyi gösterildiği bir hastalık olması nedeniyle Hodgkin hastalığı ayrıcalık taşımaktadır⁹. Bu çalışmada Hodgkin lenfoma tanısı almış hastalar orta yaş grubunda daha sık izlenmekle birlikte, erkek populasyonunda oranın daha sık olduğu görüldü. Nodüler sklerozan tip en sık rastlanan tip olmakla birlikte, mikst tip de yüksek oranda saptandı; en az lenfositten fakir tip saptandı.

Evre I-II dönemindeki hastalarımızın oranı %20 civarında idi. Fakat literatürde bu oran daha yüksek olarak (%40-42) saptandı. Literatürle olan bu uyumsuzluk sosyoekonomik şartların olumsuzluğu nedeniyle hastaların geç dönemde başvurmalarına bağlandı. Hastalar genel olarak ABVD protokolü ile tedavi edildiler ve tedaviye yanıtı literatür ile uyumlu olarak bulundu¹⁰⁻¹².

Sonuç olarak, hastanemiz 1. Dahiliye Kliniği'nde takip edilen hastaların retrospektif verilerinin diğer Hodgkin lenfoma olgu serileri ile benzer olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Fauci AS, Martin JB, Braunwald E, Dennis LK, Isselbacher KJ, Hauser LS, Wilson DJ, Lange DL. Hodgkin's Disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 14th ed, Ch: 113: 707-711.
2. Lee GR, Foerster J, Lukes J, Paraskevas J, Greer JP, Rodgers GM. Hodgkin Disease. In: Wintrobe's Clinical Hematology 10th ed, Ch: 96: 2538-2539.
3. Rubio MT, Ghesquieres H, Blay JY, Salles G. Hodgkin's disease: biology can help the physician towards new prognostic and new therapeutic approaches. BULL cancer 2001 Nov; 88(11):1081-90.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84(5): 1361-92.
5. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology 2000; 36: 69-87.
6. Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R et al. Classical Hodgkin's disease: Clinical impact of the immunophenotype. Am J Pathol 1997; 151 (4): 1123-30.
7. Rudiger T, Jaffe ES, Delsol G et al. Workshop report on Hodgkin's disease related diseases. Ann Oncol 1998; 9(Suppl. 5): 31-38.
8. Yokota A, Takagi T. Treatment for Hodgkin's disease. Nippon Rinsho 2000 Mar; 58(3): 677-81.
9. Reuss K, Engert A, Tesch H et al. Current clinical trials in Hodgkin's disease. Ann Oncol 1996; 7(Suppl.4): 109-13.
10. Arranz R, Gil Fernandez JJ, Munoz E et al. Outcomes of 70 patients diagnosed with Hodgkin's disease first line and salvage treatment: experience at one center. Sangre(Borc) 1998(Jun); 43(3): 179-84.
11. Nippon Rinsho Treatment for Hodgkin's disease. In: (Eds) Yokota A, Takagi T. Second Dept. of Int. Med., Chiba Univ. School of Med. 2000 Mar; 58(3): 677-81.
12. Gan To Kagaku Ryoho. Recent progress in the treatment of malignant lymphoma. In: (Eds) Ogura M. Department of Hematology and Chemotherapy, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan. 2001 Sep; 28(9): 1213-35.