

# Erken Evre Klasik Hodgkin Lenfoma Vakalarında Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

## The Assessment of the Treatment Responses in Early Classic Hodgkin's Lymphoma Cases

Ahmet Kürşad GÜNEŞ<sup>1</sup>, Murat ÇINARSOY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Şanlıurfa Mehmet Akif İnan eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa

### Öz

Hodgkin Lenfoma, tüm lenfomaların %10'unu, erişkin kanserlerin %0.6'sını oluşturan ve çok yüksek kür oranları ile seyreden bir hastalıktır. Çalışmamız, erken evre Hodgkin Lenfoma vakalarımızdaki tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi için planlandı. Erken evre (evre I-II) Hodgkin Lenfoma tanılı 51 hasta, retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 36.3±13.1 olarak tespit edildi. Hastaların 39'u (%76.5) Türk vatandaşı iken, 12'si (%23.5) ise Suriyeli mültecilerden oluşmaktaydı. ≥50 yaş grubunda 11 hasta (%21.6), 50 yaş altı grupta ise 40 hasta (%78.4) mevcuttu. Vakaların 27'si erkek (%52.9), 24'ü ise kadındı (%47.1). 10 hastada evre I hastalık (%19.6), 41 hastada ise evre II hastalık (%80.4) saptandı. Medyan 36 ay takibi sonrasında (6-60 ay), tüm vakaların 5 yıllık Progresyonsuz sağkalımı (PFS) %92.2, toplam sağkalımı (OS) ise %97.2 olarak tespit edildi. Erken evre iyi prognostik grupta, 2 kür ABVD+20Gy IFRT ile 5 yıllık PFS %92.9, OS ise %100'dür. Erken evre kötü prognostik grupta, 4 kür ABVD+30Gy IFRT ile 5 yıllık PFS %91, OS ise %92.9'dür. Yapılan alt grup analizinde, hem progresyonsuz sağkalım hem de toplam sağkalım üzerine, hastaların ırkı, yaş grubu, cinsiyet, tanı evresi, tanı B semptomu varlığı, tanıda bulky hastalık varlığı ve histolojik alt tip yönünden anlamlı fark tespit edilemedi. Hem iyi hem de kötü prognostik gruptaki erken evre Hodgkin Lenfoma vakalarımızdaki tedavi yanıtları ve sağ kalım analizleri literatür ile paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamız, Şanlıurfa bölgesinde yapılan ilk erken evre Hodgkin Lenfoma analizi olup, bölgemizdeki vakaların takip ve tedavilerine yön vereceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Erken Evre Hodgkin Lenfoma, Progresyonsuz Sağkalım, Toplam Sağkalım

### Abstract

Hodgkin's Lymphoma constitutes 10% of all the lymphomas and the 0.6% of adult cancers and owns a high treatment success. Our study aims to evaluate the treatment responses in the early Hodgkin's Lymphoma and to determine factors that may have an impact on the survival. 51 patients with a diagnosis of early (stage I-II) Hodgkin's Lymphoma were assessed retrospectively. The mean age of the patients was identified as 36.3±13.1. 39 of the patients (76.5%) were Turkish Citizens while 12 of the patients (23.5%) were Syrian refugees. There were 11 patients (21.6%) at the age group of ≥50 and 40 patients (78.4%) under 50. 27 of the cases was male (52.9%) whereas 24 was female (47.1%). Stage I disease was detected in 10 patients (19.6%) and Stage II disease was detected in 41 patients (80.4%). After 36-month median follow-up time (6-60 months), the 5-year PFS was detected as 92.2% and OS as 97.2% in all patients. In the early stage favorable prognostic group, after 2 cycles of ABVD+20Gy IFRT, 5-year PFS is 92.9% and the OS is 100%. In the early stage unfavorable prognostic group, after 4 cycles of ABVD+30Gy IFRT, 5 year PFS is 91% and OS is 92.9%. In the subgroup analysis, no significant difference was observed in terms of PFS and OS among the age group, nationality, gender, the stage at the diagnosis, B symptoms in the diagnosis, Bulky disease and the histological subtype. The treatment responses in early Hodgkin's Lymphoma cases are similar to the literature. Since our study is the first analysis of the early Hodgkin's Lymphoma in Şanlıurfa Region, we firmly believe that our study will lead to the treatment and follow-up cases in our region.

**Keywords:** Early Stage, Hodgkin's Lymphoma, Progression Free Survival, Overall Survival

### Giriş

Hodgkin Lenfoma, tüm lenfomaların %10'unu, erişkin kanserlerin %0.6'sını oluşturan ve çok yüksek kür oranları ile seyreden bir hastalıktır. Bimodal bir yaş dağılımı gösteren Hodgkin Lenfoma, en sık 20-40 yaş arasındaki genç erişkinlerde görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir pik yapar (1). Klasik Hodgkin Lenfomanın, histolojik açıdan; Nodüler Sklerozan, Mikst Sellüler, Lenfositten zengin ve Lenfositten

fakir olmak üzere 4 alt tipi bulunmaktadır. Evreleme Lugano kriterleri ve Modifiye Ann Arbor sistemi kullanılmaktadır. Evre I ve Evre II hastalık erken evre kapsamında değerlendirilmektedir (2).

Erken evre Hodgkin Lenfoma'nın prognozu oldukça iyidir. Uzun yaşam beklentisi nedeni ile erken evre hastalıkta, kür sağlayacak optimal kemoterapi sayıları ve radyoterapi dozları ile tedavi ilişkili geç dönem toksisite arasındaki denge oldukça önem kazanmaktadır. Bu bağlamda erken evre hastalık tespit edildikten sonra, hastaların risk gruplarını belirlemek, hastalara verilecek optimal kemoterapi kür sayısı ve radyoterapi dozunu belirlemenin en önemli basamağıdır. Risk grubunun belirlenmesinde; EORTC-LYSA (3) (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lymphoma Study Association), GHSG (4) (German Hodgkin Study Group) ve NCCN (5) (National Comprehensive Cancer Network) kriterleri esas alınmaktadır (Tablo 1).

	ORCID No
Ahmet Kürşad GÜNEŞ	0000-0001-5522-8342
Murat ÇINARSOY	0000-0002-3955-5391
Başvuru Tarihi / Received:	28.07.2020
Kabul Tarihi / Accepted :	10.05.2021
Adres / Correspondence :	Ahmet Kürşad GÜNEŞ Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
e-posta / e-mail :	ahmetkgunes@gmail.com

**Tablo 1.** Erken Evre Hodgkin Lenfoma prognoz belirleme kriterleri

Risk Faktörü	EORTC-LYSA	GHS	NCCN
Yaş	≥50	-	-
Sedimentasyon ve B Semptomu	B semptomu varsa Sedim >30 mm/saat B semptomu yoksa Sedim >50 mm/saat	B semptomu varsa Sedim >30 mm/saat B semptomu yoksa Sedim >50 mm/saat	B semptomu varlığı Ya da Sedim >50 mm/saat
Mediastinal Kitle*	MTR >0.35	MMR>0.33	MMR >0.33
Nodal alan sayısı**	≥4	≥3	>3
Ekstranodal alan	-	Varlığı	-
Bulky Hastalık	-	-	>10 cm

\* MMR: Mediastinal kitle oranı (mediastinal kitle en geniş yeri / mediasten en geniş yeri) MTR: mediastinal kitle toraks oranı (mediastinal kitle en geniş yeri / T5-6'daki toraks çapı)

\*\* Nodal alan sayısı: EORTC supradiyafragmatik alanı 5, GHS supradiyafragmatik alanı 11, NCCN ise 9 bölgeye ayrılmıştır.

Her üç risk gurubu belirleme kriterlerine göre, bu risk faktörlerinin hiç birisini taşımayan vakalar iyi prognostik grupta, ≥1 risk faktörü varlığında ise kötü prognostik grupta yer almaktadır (6).

Erken evre Hodgkin Lenfoma tedavisinde radyoterapi ile kemoterapi kombinasyonunun tek başına radyoterapiye üstün olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (7). Erken evre hastalıkta, radyoterapinin geç dönem toksisitesini minimize etmek adına, tek başına kemoterapi ile radyoterapi kemoterapi kombinasyon tedavisine benzer sonuçlar elde ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (8). Literatürde bildirilen, erken evre Hodgkin Lenfoma tedavi protokolleri ve tedavi sonuçları arasında da bazı farklar mevcuttur.

Suriye'deki iç savaş sonrası da ülkemizde yaklaşık 3 milyon Suriyeli mülteci bulunmaktadır. Ülkemizin, Suriye sınırında bulunan Şanlıurfa'da ise yaklaşık 500 bin Suriyeli mülteci yaşamakta ve Suriyeli mültecilerde görülen kronik hastalıklar ve kanser vakalarının tama yakını merkezimizde tedavi edilmektedir. Suriyeli mültecilerin bir kısmı mülteci kamplarında yaşarken bir kısmı da şehir merkezinde ya da şehir merkezine yakın bölgelerde ikamet etmektedir. Daha önce merkezimizde solid tümör tanısı tedavi edilen Suriyeli mülteciler de tedavi ilişkili komplikasyonların özellikle de kampta yaşayan hastalarda daha fazla olduğu tespit edilirken, toplam sağ kalım üzerinde fark tespit edilmemiştir (9).

Biz bu retrospektif analizde, Şanlıurfa bölgesinde yaşayan, Türk vatandaşları ve Suriyeli mültecilerden oluşan, Erken evre Hodgkin Lenfoma vakalarımızdaki tedavi yanıtlarını değerlendirmek ve sağ kalım üzerine etkili olabilecek faktörleri belirlemek için planlandık.

## Gereç ve Yöntem

2014 ile 2019 yılları arasında, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde erken evre Hodgkin Lenfoma tanılı hastalar, dosya verileri ve hastane bilgi işlem sistemi üzerindeki retrospektif olarak değerlendirildi.

Vakalarımızın tama yakını, Şanlıurfa bölgesinde ikamet etmekte olan Türk vatandaşları ve Suriyeli mültecilerden oluşmaktaydı. Çalışmamıza, Lugano ve Ann Arbor kriterlerine göre, erken evre (Evre I-II) Hodgkin Lenfoma tanısı konulan, tedavisi tamamlanmış, takip verileri tam olan, 18 yaş ve üzerinde 51 hasta dahil edildi. 2014 yılından önce tanı konulanlar, halen tedavisi devam eden olgular, tedavi sonrası ya da esnasında takibi bırakan hastalar ile 18 yaş altı vakalar çalışmamıza alınmadı. Tüm Hastalara eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile Hodgkin Lenfoma tanısı konuldu. Kemik iliği tutulumu açısından tüm hastalara kemik iliği biyopsisi yapıldı. Tanı anında evreleme için, 2 kür kemoterapi sonrasında ara değerlendirme (interim PET) için ve tedavi sonunda PET/CT çekildi. Hastaların tedavi yanıtları ise PET/CT ile uluslararası konsensus ve Deauville skoru ile yapıldı.(10) Son altı ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kayıp, Gece terlemesi ve açıklanamayan ateş (≥38 °C) gibi yakınmaların varlığı B semptomu olarak nitelendirildi. Toplam Sağkalım (OS), tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak ele alındı. Progresyonsuz sağkalım (PFS) bir sıra tedavinin bitiminden, ikinci sıra tedavi başlangıcına ya da ölüme kadar olan süre olarak ele alındı. Klinik çalışmamız, Helsinki deklarasyonu esaslarında yapılmış olup, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 01/06/2020 tarihinde, HRU.20.10.17 sayısı ile onaylanmıştır.

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı ve veri analizi amacıyla Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23 kullanıldı. Verilerin normal dağılımının analizinde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenler içinde normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak özetlendi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ifadeleri kullanıldı. Grupların sağkalım süresi üzerine etkilerinin belirlenmesi için Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldı. Sağkalım farklılıkları log-rank test ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Klinik araştırmamız 51 erken evre Hodgkin Lenfoma hastasından oluştu. Hastaların ortalama yaşı  $36.3 \pm 13.1$  olarak tespit edildi. Hastaların 39'u (%76.5) Türk vatandaşı iken, 12'si (%23.5) ise Suriyeli mültecilerden oluşmaktaydı.  $\geq 50$  yaş grubunda 11 hasta (%21.6), 50 yaş altı grupta ise 40 hasta (%78.4) mevcuttu. Vakaların 27'si erkek (%52.9), 24'ü ise kadındı (%47.1). 10 hastada evre I hastalık (%19.6), 41 hastada ise evre II hastalık (%80.4) saptandı. 51 hastanın 1'inde ektranodal tutulum (%2), 16'sında B semptomları (%31.4) ve 8'inde Bulky hastalık (%15.7) mevcuttu. Histolojik alt tip olarak en sık %51 ile nodüler sklerozan Hodgkin Lenfoma gözlemlendi. Uluslararası prognostik risk faktörlerine göre vakaların 27'si iyi prognostik gruba (%52.9), 24 'ü ise kötü prognostik gruba (%47.1) dahildi. Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 2'de özetlendi.

Çalışmamızdaki 51 hastanın 50'sine (%98) kemoterapi+radyoterapi kombinasyon tedavisi uygulandı, 1 hasta (%2) ise radyoterapiyi kabul etmemesi nedeni ile sadece kemoterapi ile tedavi edildi. Erken evre iyi prognostik gruptaki hastalara standart ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) Kemoterapisi 2-4 kür (20 hastaya 2 kür ABVD, 7 hastaya 4 kür ABVD) radyoterapi ise 20 Gy dozundan uygulandı. Erken evre kötü prognostik gruptaki hastalara ise ABVD kemoterapisi 4 kür olarak, radyoterapi ise 30 Gy dozundan uygulandı. Radyoterapi olarak tutulu alan radyoterapisi (IFRT=Involved field radiation therapy) tekniği kullanıldı. Tedavi yanıtı için PET/CT ile değerlendirilen hastaların 1'inde (%2) tedaviye dirençli hastalık tespit edilirken, 50 hastada (%98) tam yanıt (CR=Complete remission) elde edildi.

51 vakanın, medyan 36 ay takibi sonrasında (6-60 ay), tüm vakaların 5 yıllık Progresyonsuz sağkalımı (PFS) %92.2, toplam sağkalımı (OS) ise %97.2 olarak tespit edildi. Takip süresinde, 3 vakada (hastalık progresyonu izlendi. Vakaların 2'sine, progresyon sonrası kurtarma (salvage) tedavisi sonrasında otolog kök hücre nakli yapıldı. 1 hasta ise, nüks sonrası, tanıdan 22 ay sonra, kurtarma tedavisi esnasında enfeksiyon nedeni ile kaybedilen ve toplama kampında yaşayan bir Suriyeli mülteci hasta idi. Hastaların risk gruplarına göre yapılan sağkalım analizinde ise erken evre iyi prognostik grupta, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %92.9 saptanırken, kötü prognostik grupta 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %91 olarak gözlemlendi ( $p=0.463$ ). 5 yıllık toplam sağkalım iyi prognostik grupta %100 iken, kötü prognostik grupta %92.9 olarak izlendi ( $p=0.210$ ). 5 yıllık progresyonsuz sağkalım açısından Türk vatandaşları (%92.6) ile Suriyeli mülteciler (%90.6) arasında fark tespit edilmedi ( $p=0.688$ ). 5 yıllık toplam sağkalım oranları Türk vatandaşlarında Suriyeli mültecilere göre daha iyi olarak saptanırken, istatistiksel açıdan

fark tespit edilmedi ( $p=0.061$ ). Yapılan alt grup analizinde, hem progresyonsuz sağkalım hem de toplam sağkalım üzerine, yaş grubu, cinsiyet, tanı evresi, tanıda B semptomu varlığı, tanıda bulky hastalık varlığı ve histolojik alt tip yönünden anlamlı fark tespit edilemedi. Hastaların Progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım yönünden alt grup analizleri ve gruplara göre ortalama PFS ve OS süreleri Tablo 3 ve 4'de özetlendi.

Tedavi ilişkili erken dönemde en sık görülen yan etki ise hematolojik toksisitedir. Grade III-IV nötropeni 12/51 hastada saptanmış olup oranı %23.6'dır. Türk vatandaşlarında grade III-IV nötropeni 8 hastada izlenirken (%20.5) iken Suriyeli mültecilerden 4 hastada (%33.3) gözlemlenmiş olup her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.36$ ). Ancak nötropenik ateş nedeni ile hospitalizasyon varlığı Suriyeli mültecilerde (%25), Türk vatandaşlarına göre (%2.6) anlamlı bir şekilde daha fazladır ( $p=0.011$ ).

51 erken evre Hodgkin Lenfoma vakasında, medyan 36 ay (6-60 ay) takip süresi sonrasında, tedavi ilişkili geç dönem komplikasyonlarından; sekonder malignite ve pulmoner toksite gözlenmedi. 50 yaş üzeri gruba dahil 1 hastada, tedavinin bitiminden 24 ay sonra akut koroner sendrom tespit edildi.

## Tartışma

Erken evre Hodgkin Lenfoma vakalarımızdaki tedavi yanıtlarını değerlendirmek, vakaların progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım verilerini tespit etmek ve sağkalım üzerine etkili olabilecek hasta ve klinik ilişkili faktörleri belirlemek için bu çalışma planlandı. Erken evre Hodgkin Lenfoma'da hastalığı kontrol altına alacak yeterli doz ve süredeki tedaviyi belirlerken ve tedavi ilişkili geç dönem komplikasyonlardan kaçınmak adına optimal tedaviyi tespit etmek için birçok çalışma mevcuttur.

Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) HD10 çalışmasına, 1196 erken evre iyi prognostik Hodgkin Lenfoma hastası dahil edilmiştir (4). Medyan 7.6 yıl takip süresi sonrasında PFS %97 OS %98 tespit edilmiştir. Bu randomize çalışma sonrasında, bu gruptaki en uygun tedavinin 2 kür ABVD+20 Gy Radyoterapi olduğu saptanmıştır. HD10 çalışmasında, kötü prognozu belirleme de sadece GHSG kriterleri kullanılmıştır. Bu hastalara uygulanacak optimal radyoterapi dozu ile ilgili bir başka çalışmada standart kemoterapiye ek olarak 20 Gy ve 36 Gy IFRT tekniği ile radyoterapi karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark bulunamamıştır (11). H-8F çalışmasında ise 540 erken evre iyi prognostik grupta medyan 96 ay takip süresi sonrasında, 3 kür MOPP-ABV+20 Gy IFRT ile PFS %92 OS ise %98 tespit edilmiştir (7).

**Tablo 2.** Erken Evre Hodgkin Lenfoma hastalarının demografik ve klinik bulguları (n=51)

Yaş		36.3 ± 13.1
Yaş grubu	≥50 yaş	11 (%21.6)
	<50 yaş	40 (%78.4)
Cinsiyet	Erkek	27 (%52.9)
	Kadın	24 (%47.1)
Uyruk	Türk Vatandaşı	39 (%76.5)
	Suriyeli Mülteci	12 (%23.5)
Tanı Evresi	Evre I	10 (%19.6)
	Evre II	41 (%80.4)
Tanıda Ekstranodal tutulum	Var	1 (%2)
	Yok	50 (%98)
Tanıda B semptomu	Var	16 (%31.4)
	Yok	35 (%68.6)
Tanıda Bulky Hastalık	Var	8 (%15.7)
	Yok	43 (%84.3)
Histolojik Alt Tip	Nodüler Sklerozan	26 (%51)
	Mikst Sellüler	13 (%25.5)
	Lenfositten zengin	5 (%9.8)
	Lenfositten Fakir	1 (%2)
	Bilinmiyor	6 (%11.8)
Risk Grubu	İyi Prognostik	27 (%52.9)
	Kötü Prognostik	24 (%47.1)

**Tablo 3.** Progresyonsuz sağkalıma (PFS) göre alt grup analizi (n=51)

		5 yıllık PFS %	Tahmini Ortalama PFS (ay) - %95 CI	p Değeri
Yaş grubu	≥50 yaş	%90.9	47.27±4.50 (38.43-56.10)	p=0.659
	<50 yaş	%92.2	57.34±1.79 (57.85-60.89)	
Cinsiyet	Erkek	%92.3	57.92±1.99 (54.01-61.83)	p=0.474
	Kadın	%90.8	55.18±3.25 (48.79-61.56)	
Tanı Evresi	Evre I	%100	60 (57-63)	p=0.414
	Evre II	%90.6	56.15±2.13 (51.96-60.35)	
Tanıda B semptomu	Var	%91.7	50.92±2.95 (45.12-56.71)	p=0.904
	Yok	%92.3	56.82±2.17 (52.57-61.08)	
Tanıda Bulky Hastalık	Var	%87.5	47.25±6.31 (34.87-59.62)	p=0.391
	Yok	%93.1	57.62±1.62 (54.43-60.81)	
Histolojik Alt Tip	Nodüler Sklerozan	%92.1	55.84±2.83 (50.28-61.41)	p=0.911
	Mikst Sellüler	%83	55.50±4.10 (47.44-63.55)	
	Lenfositten zengin	%100	60 (57-63)	
	Lenfositten Fakir	%100	60 (57-63)	
	Bilinmiyor	%100	60 (57-63)	
Risk Grubu	İyi Prognostik	%92.9	58.07±1.85 (54.42 – 61.71)	p=0.463
	Kötü Prognostik	%91	55.29±3.18 (49.05-61.54)	
Uyruk	Türk Vatandaşı	%92.6	57.14±1.96 (53.30-60.99)	p=0.688
	Suriyeli Mülteci	%90.6	55.81±3.98 (48.01-63.63)	

**Tablo 4.** Toplam Sağkalıma (OS) göre alt grup analizi (n=51)

		5 yıllık OS %	Tahmini Ortalama OS (ay) - %95 CI	p değeri
Yaş grubu	≥50 yaş	%100	60 (57-63)	p=0.623
	<50 yaş	%96.6	58.69±1.28 (56.16 – 61.21)	
Cinsiyet	Erkek	%100	60 (57-63)	p=0.264
	Kadın	%93.8	57.65±2.31 (53.11-62.13)	
Tanı Evresi	Evre I	%100	60 (57-63)	p=0.655
	Evre II	%96.7	58.73±1.24 (56.29-61.17)	
Tanıda B semptomu	Var	%88.9	50.44±3.35 (43.87-57.01)	p=0.083
	Yok	%100	60 (57-63)	
Tanıda Bulky Hastalık	Var	%100	60 (57-63)	p=0.724
	Yok	%96.3	58.81±1.16 (56.52-61.11)	
Histolojik Alt Tip	Nodüler Sklerozan	%94.4	57.88±2.05 (53.86-61.91)	p=0.910
	Mikst Sellüler	%100	60 (57-63)	
	Lenfosit zengin	%100	60 (57-63)	
	Lenfosit fakir	%100	60 (57-63)	
	Bilinmiyor	%100	60 (57-63)	
Risk Grubu	İyi Prognostik	%100	60 (57-63)	p=0.210
	Kötü Prognostik	%92.9	57.28±2.61 (52.15-62.41)	
Uyruk	Türk Vatandaşı	%100	60 (57-63)	p=0.061
	Suriyeli Mülteci	%87.5	55.25±4.44 (46.54-63.95)	

Bizim vakalarımızın analizinde ise erken evre iyi prognostik grupta medyan 3 yıl takip sonrasında, 2 kür ABVD+20 Gy IFRT ile 5 yıllık PFS %92.9, OS ise %100'dür. Bizim vaka serimizde ise risk belirleme için uluslararası 3 çalışma grubunun kriterlerinden herhangi birine göre yüksek risk grubuna dahil olanlar yüksek risk olarak tedavi edilmiştir, erken evre hastaların tedavi yanıtları ve sağkalım analizi sonuçları literatürdeki randomize çalışmalar ile benzerdir.

EORTC-H10 çalışması 796 erken evre iyi prognostik gruptaki hastalara interim PET cevabı baz alınarak tedavi belirlemesi üzerine yapılmıştır. Interim PET negatif olan grup, 2+1 kür ABVD+20 Gy RT, 2+2 kür ABVD olarak randomize edilmiştir. 3 kür ABVD+20 Gy RT kolunda, 5 yıllık PFS %97 olarak tespit edilirken, radyoterapisiz kolda 5 yıllık PFS %87 saptanmıştır. Interim PET negatif olan kolda, kombine tedavi kolundaki belirgin PFS avantajı nedeni ile erken sonlandırılmıştır. Interim PET sonucu pozitif olan vakalarda ise 2 kür ABVD+30 Gy RT ve 2 kür escalated BEACOPP+30 Gy RT olarak randomize edilmiştir. Esc BEACOPP kolunda 5 yıllık PFS %90 iken, ABVD kolunda ise %77 saptanmıştır. Interim PET pozitif olan kolda tedavinin intensifikasyonunun PFS avantajı elde ettiği tespit edilmiştir (12). UK RAPID çalışmasında ise 420 erken evre iyi prognostik hasta, medyan 60 ay takip süresi sonrasında, 3 kür ABVD sonrası interim PET negatif hastalar, 30 Gy RT ile tedavisiz izlem olarak randomize edilmiştir. 5 yıllık PFS radyoterapi kolunda %94.6 iken radyoterapisiz kolda %90.8 saptanmıştır (13). Bizim iyi prognostik vakalarımızda interim PET cevabı tüm hastalarda tam olduğu için, vakalarımızda tedavi intensifikasyonu yapılmamıştır, tedaviyi kabul

etmeyen hastalar hariç tüm vakalara 20 Gy radyoterapi uygulanmıştır.

GHSG HD11 çalışmasında, 1395 erken evre kötü prognostik Hodgkin Lenfoma hastası dahil edilmiştir (14). Medyan 6.8 yıl takip süresi sonrasında PFS %86.5, OS ise %94 saptanmıştır. Bu çalışma sonrasında bu gruptaki en uygun tedavinin 4 kür ABVD + 30 Gy Radyoterapi olduğu belirlenmiştir. GHSG HD14 çalışmasında ise 4 kür ABVD+30 Gy RT ile 2 kür ABVD+2 kür escBEACOPP+30 Gy radyoterapi karşılaştırılmıştır. Medyan 60 ay takip sonrasında, ABVD grubunda 5 yıllık PFS %87 saptanırken, 2+2 hibrit tedavi kolunda %90.8 olduğu gözlenmiştir (15). H-8U çalışmasında ise, 4 kür ABVD+30 Gy RT, 6 kür ABVD+RT ve 4 kür escBEACOPP+30 Gy RT karşılaştırılmıştır. 4 kür ABDV grubunda 5 yıllık PFS %85.9 saptanmıştır (16). Bizim vakalarımızın analizinde ise erken evre kötü prognostik grupta medyan 3 yıl takip sonrasında, 4 kür ABVD+30 Gy IFRT ile 5 yıllık PFS %91, OS ise %92.9'dür. Bizim vaka serimizdeki tedavi cevapları ve 5 yıllık sağkalım analizleri literatürdeki randomize çalışmalar ile benzerdir.

Bizim çalışmamızdaki hastalarda PFS ve OS üzerine, cinsiyet, yaş grubu, tanıdaki Bulky hastalık varlığı, tanıda B semptomu varlığı, histolojik alt tip açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. 2019 yılında yayınlanan, Kentucky cancer registry center'dan Myinth ve arkadaşlarının yayınladığı, medyan 10 yıl takip süreli, 961 hastanın gerçek yaşam verilerinin analizinde, erken evre Hodgkin Lenfoma vakalarının analizinde, hastaların PFS üzerine bizim çalışmamıza benzer şekilde, bulky hastalık, B semptomu varlığı, histolojik alt tip, hastalık evresinin etkisi olmadığı gösterilmiştir (17).

50 yaş altı hastalıkta toplam sağkalım, 50 yaş üstü gruba göre daha iyi bulunmuştur. Bu farkın, çalışmanın takip süresinin daha uzun olması ve 50 yaş üstü hastaların, komorbid hastalıklara bağlı olan non-relaps mortalitenin daha fazla olmasına bağlanmıştır. Bizim vaka serimizin daha uzun süreli takibinde de benzer sonuçların elde edilebileceği düşünülmüştür.

Erken evre Hodgkin Lenfoma'da tedavi cevaplarının çok iyi olması, yaşam eğrilerini normal popülasyona yakın olması nedeni ile tedavi ilişkili uzun süreli komplikasyonlar da oldukça önem arz etmektedir. Hodgkin Lenfoma nedeni ile tedavi alan hastalarda başta sekonder maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner toksisiteler olmak üzere pek çok tedavi ilişkili geç dönem toksisiteler gözlenebilmektedir. Sekonder kanserlerin ortalama tedavi sonrası 5 yıldan itibaren görülebileceği ve 20 yıla kadar riskin arttığı gösterilmiştir. Tanı yaşı daha genç olan popülasyon daha fazla risk altındadır. Normal popülasyona göre, sekonder solid ya da hematolojik malignite görülme riski 1.5-4.5 kat artmaktadır (18,19). Geç dönem tedavi ilişkili mortalitede kardiyovasküler hastalıklar da rol oynamaktadır. Normal popülasyona göre kardiyovasküler mortalite riskinin 2.5 kat arttığı 7000 hastalık bir analizde gösterilmiştir (20). Pulmoner toksisite ise, Bleomisin alan hastalarda, sigara içimi ve mediastinal radyoterapi alanlarda risk oluşturmaktadır (21). Bizim çalışmamızdaki vakalarımızda, medyan 36 ay takip süresi sonrasında, sekonder malignite veya pulmoner disfonksiyon gözlenmemiş, 1 hastamızda akut koroner sendrom gelişmiştir. Sekonder malignite ve pulmoner toksisite görülmemesinin takip süresinin kısa olması, vaka sayısının düşük olmasına bağlanmıştır.

Düşük sosyo-ekonomik düzeyin kanser hastalarındaki sağkalımı olumsuz etkilediği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22,23). Hodgkin Lenfoma'da ise düşük sosyo ekonomik düzeyin sağkalım üzerine olumsuz etkisi ise, Brezilyada yapılmış bir çalışmada tespit edilmiştir (24). Bu çalışmaya hem erken evre hem de ileri evre Hodgkin Lenfoma hastaları dahil edilmiş olup, hem progresyonsuz sağkalım hem de toplam sağkalım üzerinde düşük sosyo-ekonomik düzeyin bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, daha düşük sosyo-ekonomik şartlara sahip olan Suriyeli mülteciler ile Türk vatandaşları arasında anlamlı bir progresyonsuz ve toplam sağkalım farkı saptanmamıştır. Ancak toplam sağkalım Suriyeli mültecilerde daha düşük tespit edilmiştir. Ayrıca ABVD kemoterapisi gibi hastaneye yatırılmadan, ayaktan hastalara uygulanan bir kemoterapi rejimi ile grade III-IV nötropeni oranları Suriyeli mülteciler ile Türk vatandaşları arasında fark olmasa da, hastaneye yatış gerektiren nötropenik ateş ve ciddi enfeksiyonlar Suriyeli mültecilerde daha fazla gözlenmiştir. Toplama

kamplarında kalan hastalarda, nötropenik olduğu dönemde izolasyon ve yaşam şartlarının daha kötü olması, hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonların daha fazla görülmesinin sebebi olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın avantajı gerçek yaşam verilerini içermesidir. Daha önce yayınlanan analizlerde, erken evre Hodgkin Lenfoma'da, klinik çalışma kapsamına alınan hastalar ile gerçek yaşam verileri arasında farklar olabileceği ortaya konulmuştur (25). Çalışmamızın kısıtlamaları ise, retrospektif dizaynı, vaka sayısı az olması ve takip süresinin literatürdeki diğer çalışmalara göre daha kısa olmasıdır. Sonuç olarak, bu kısıtlılıklara rağmen, hem iyi hem de kötü prognostik gruptaki erken evre Hodgkin Lenfoma'da tedavi yanıtları ve sağ kalım analizleri literatür ile paralellik göstermektedir. Ayrıca daha düşük sosyoekonomik şartlarda yaşamalarına rağmen Suriyeli mülteciler ile Türk vatandaşları arasında da anlamlı sağkalım farkı tespit edilememiştir. Bizim çalışmamız, Şanlıurfa bölgesinden yapılan, Suriyeli mülteciler ve Türk vatandaşlarının dahil edildiği, ilk erken evre Hodgkin Lenfoma tedavi ve takip analizi olup, bölgemizdeki vakaların tedavi ve takiplerine yön vereceği düşünülmektedir. Ülkemiz verilerinin daha uzun takip süresi çok merkezli toplanması, Türkiye verilerinin yayınlanması, ülkemizdeki vakaların tedavi modalitelerini, sağ kalım ve geç dönem toksisitelerinin analizlerinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 01/06/2020 tarih ve HRU.20.10.17 sayısı ile onay alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
2. Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Blood*. 2016;127(20):2361-4.
3. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1992;28A(11):1847-50.
4. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640-52.
5. Network. NCC. Hodgkin Lymphoma (version 2.2019) Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf).
6. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(4):19-29.
7. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1916-27.
8. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation

- therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004;104(12):3483-9.
9. Bakkal TY, Murat SA, Gokcay S, et al. A study on basic demographic and disease characteristics of cancer-diagnosed Syrian refugees treated in the border city of Turkey, Sanliurfa; a hospital-based retrospective case series study. *J BUON*. 2017;22(6):1591-4.
  10. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):571-8.
  11. Thomas J, Ferme C, Noordijk EM, et al. Comparison of 36 Gy, 20 Gy, or No Radiation Therapy After 6 Cycles of EBVP Chemotherapy and Complete Remission in Early-Stage Hodgkin Lymphoma Without Risk Factors: Results of the EORT-GELA H9-F Intergroup Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(5):1133-45.
  12. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786-94.
  13. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598-607.
  14. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4199-206.
  15. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):907-13.
  16. Ferme C, Thomas J, Brice P, et al. ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017;81:45-55.
  17. Myint ZW, Shrestha R, Siddiqui S, et al. Ten-year survival outcomes for patients with early stage classical Hodgkin lymphoma: An analysis from Kentucky Cancer Registry. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020;13(1):17-22.
  18. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3431-9.
  19. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2101-8.
  20. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):206-14.
  21. Ng AK, Li S, Neuberger D, et al. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1754-8.
  22. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol*. 2006;17(1):5-19.
  23. Quaglia A, Lillini R, Mamo C, et al. Socio-economic inequalities: a review of methodological issues and the relationships with cancer survival. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(3):266-77.
  24. Biasoli I, Castro N, Delamain M, et al. Lower socioeconomic status is independently associated with shorter survival in Hodgkin Lymphoma patients-An analysis from the Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry. *Int J Cancer*. 2018;142(5):883-90.
  25. Roy P, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, et al. Long-term survival in Hodgkin's disease patients. A comparison of relative survival in patients in trials and those recorded in population-based cancer registries. *Eur J Cancer*. 2000;36(3):384-9.