

## Çocukluk çağı Hodgkin hastalığının seyri ile hematolojik ve diğer değişkenlerin ilişkisi

### *The relation between the prognosis of childhood Hodgkin's disease and haematological and other parameters*

Tiraje Celkan, Safa Barış\*, Alp Özkan, Hilmi Apak, Ömer Doğru, Onur Bağcı, Sebuhan Kuruoğlu\*, Hilal Akı\*\*, Mehmet Hallaç\*\*\*, İnci Yıldız

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi \*Radyoloji, \*\*Patoloji ve \*\*\*Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### Özet

**Amaç:** Hodgkin hastalığı çocukluk çağının sık rastlanan kanserlerindedir. Hodgkin hastalığında tam şifa oranı %90'ın üzerindedir. Tanı sırasında seyrin belirlenmesi bazı hastalarda fazla tedavinin önlenmesi ve bazı dirençli olgularda ise ek kemoterapinin uygulanması açısından önemlidir. Bu çalışmadaki amaç, tanı anındaki hemoglobin, lökosit ve lenfosit değerlerine bakarak halen remisyonda olan, nüks saptanan ve kaybedilmiş hastalar arasında fark olup olmadığını belirlemek ve seyir üzerine etkili etmenleri açığa çıkarmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 1975-2006 Mayıs tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji BD' da tanı ve tedavi almış 170 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Klinik değerlendirme ve evreleme tüm hastalara uygulandı. Evreleme, Ann-Arbor evreleme sistemine göre yapıldı. Histopatolojik alt gruplar Rye ölçütlerine göre belirlendi. Yüz yetmiş hastadan verileri çalışmaya uygun 126'sı çalışmaya alındı.

**Bulgular:** Ortalama yaş değeri 8,6±2,3 yıl ve kız/erkek oranı 2,2 idi. Bunların 87'si erkek (%70) ve 39'u kız (%30) idi. Hastaların evreleri evre I: 3 (%2); evre II 83 (%66); evre III 24 (%19); evre IV 16 (%13) olarak saptandı. En sık görülen histolojik tip mikst hücreli tip idi (MS): 69, (%55), daha sonra sırasıyla nodüler sklerozan (NS): 35 (%28), lenfositten zengin (LZ): 7 (%5) ve lenfositten fakir (LF): 3 (%2) tip idi. Hastalarımızın 12'sinde (%9) histoloji belirlenemedi. Hemoglobin (Hb) ortalama değeri 10±2,2 gr/dl (4,5-13,5) idi. Hemoglobin değerinin 10gr/dl'den az olduğu hasta sayısı 29 (%23) idi. Lökosit sayısının ortalama değeri 7 550 ± 2 170/mm<sup>3</sup> (2 100-21 600/mm<sup>3</sup>) olarak bulundu. Lökositoz (>15 000/mm<sup>3</sup>) ve lenfopeni (mutlak lenfosit sayısının 600/mm<sup>3</sup> altında olması) sırasıyla 7 (%5) ve 1 (%0,7) hastada saptandı. Tedavi sonunda, 103 hastada (% 81,7) hastalısız sağkalım elde edilirken, 12 (%9,5) hastada nüks saptandı ve 11 (%8,7) hasta hastalığa bağlı kaybedildi. Araştırılan hematolojik değerler açısından her üç grupta fark saptanmadı.

**Çıkarımlar:** Başvuru sırasında alınan hematolojik değerlerin çocukluk çağı Hodgkin hastalığında, erişkinlerden farklı olarak, seyir üzerinde etkili olmadığı saptandı. B semptomlarının varlığı veya histolojik alt sınıflamalar arasında toplam hayatta kalma süresi açısından anlamlı bir fark yokken, tedavi çeşitleri ve seyir arasında ise anlamlı fark vardı. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 46-9*)

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı, hematolojik değerler, Hodgkin hastalığı, prognostik değerler

#### Summary

**Aim:** Hodgkin's disease (HD) is a common malignancy in children and is curable in over 90% of cases. At diagnosis prediction of the outcome is important to avoid overtreating some patients and identifying others who need more intensified chemotherapy. In this study, our aim is to determine the prognosis among relapsed, deceased and patients who are in remission, according to erythrocyte sedimentation rate (ESR), hemoglobin, leukocyte and lymphocyte levels that were taken at the time of diagnosis.

**Material and Method:** There were 170 patients diagnosed as HD, admitted to Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Pediatric Hematology and Oncology Department during 1975-2006. The records were reviewed retrospectively. Clinical evaluation and staging was performed in all patients. Disease staging was done according to Ann-Arbor classification system and histopathological subtypes were defined using Rye criteria. One hundred twenty six patients were eligible out of 170.

**Results:** The mean age was 8.6±2.3 years and male/female ratio was 2.2 (87 males (70%) and 39 females (30%)). Staging was as follows: stage I; 3 (2%); stage II 83 (66%); stage III 24 (19%); stage IV 16 (13%). The most common histological subtype was mixed cellular (MC: 69, 55%), followed by nodular sclerososis (NS:35, 28%), lymphocyte predominance (LP: 7, 5%) and lymphocyte depletion (LD: 3, 2%) with 12 unknown histology (9%). The mean hemoglobin (Hb) levels were 10.7±2.17 gr/dl (4.5-13.5). Hb levels less than 10.5 gr/dl were found in 29 (23%). Mean leukocyte count were 7550±2170/mm<sup>3</sup> (2100-21600/mm<sup>3</sup>), while leukocytosis (> 15 000/mm<sup>3</sup>) and lymphocytopenia (a lymphocyte count of less than 600/mm<sup>3</sup>) were rare (respectively; 7(5%), 1 (0.7%). Mean ESR of the group was found 55.53±38.6 mm/hour (median: 47, range:1-160). The ESR values of relapsed, expired or patients in remission were 52.4±31mm/h, 54.5±2mm/h and 53.8±3mm/h, respectively. Relapse occurred in 12(9.5%); 11 died (8.7%); and 103 patients (81.7%) were in remission. There was no difference between relapsed, dead or remission patients for any hematological parameters.

**Conclusion:** It is found that hematological parameters in HD, which were investigated to predict prognosis, were not worthy in pediatric patients unlike adult patients. B symptoms and histological subtypes had no impact on prognosis while treatment regimen were associated with overall survival. (*Turk Arch Ped 2008; 43: 46-9*)

**Key words:** Childhood, hematological parameters, Hodgkin disease, prognostic values

## Giriş

Hodgkin hastalığı, B hücre kökenli lenfoproliferatif bir hastalık olup, Hodgkin dışı lenfoma ile birlikte çocukluk çağında ülkemizde lösemiden sonra gözlenen ikinci sıklıktaki malin hastalıktır (1). Son tedavi yöntemleri ile hastalısız sağ kalım oranı %80–90'ın üzerine çıkmıştır (2). Hodgkin hastalığında tanı sırasında seyirin belirlenmesi önemlidir. Seyir için çeşitli klinik ve laboratuvar veriler tanımlanarak Hodgkin hastalığında riske göre tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Ancak bu sınıflamaların etkinliği tam olarak saptanmamakla birlikte, bu konu ile ilgili bir çok soru işaretleri bulunmaktadır. Belli doz kemoterapi ile hastaların %20'si nüks veya eklenen hastalık nedeniyle kaybedilmektedir. Bu nedenle risk etmenlerinin belirlenmesi ve bunlara uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Seyirin belirlenmesi ile ilgili çalışmaların çoğu erişkin Hodgkin lenfomalı hastalarda yapılmasına rağmen çocuklarda yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda başvuru sırasındaki hematolojik değerlerinin çocukluk çağı Hodgkin hastalığının seyiri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji BD' da 1975–2006 tarihleri arasında Hodgkin hastalığı tanı ve tedavisi almış 170 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Klinik değerlendirme ve evreleme tüm hastalarda yapıldı. Evreleme, Ann-Arbor evreleme sistemine göre yapıldı. Histopatolojik alt gruplar Rye ölçütlerine göre belirlendi. Yüz yetmiş hastadan verileri tam olan 126'sı çalışmaya alındı. Hastaların tümünde ayrıntılı fizik muayenenin yanı sıra, kan sayımı ve biyokimya değerleri çalışıldı. Radyolojik çalışmalardan uygun olan yöntemler (direkt grafi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans) incelendi. Son yıllarda ise lenfoma tanı ve tedavisinde yoğun olarak kullanılan pozitron emisyon tomografi (PET) hastalarımıza uygulanmaya başlandı. Hasenclaver ve ark.'larının (3) geliştirdiği yedi bileşenli skorlama sistemine göre; 4 g/dl altındaki albümin, 10 g/dl altındaki hemoglobin düzeyi, erkek cinsiyet, 45 yaş üstü, evre IV hastalık (Ann Arbor sınıflandırmasına göre), lökositoz ( $\geq 1500/\text{mm}^3$  küre sayısı) ve lenfositopeninin ( $< 600/\text{mm}^3$  lenfosit sayısı) kötü seyirle ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmada hastalar Hb  $< / > 10$  g/dL, lökosit sayısı  $< / > (1500/\text{mm}^3$  ve üstü beyaz küre sayısı) ve lenfositopeni ( $< 600/\text{mm}^3$  lenfosit sayısı) olmasına göre gruplanarak seyre etkisi incelendi.

Gruplar arası değişkenlerdeki fark ki kare veya Fisher's Exact Test ile değerlendirildi. Sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi. Tüm istatistik çalışmaları SPSS 13.0 versiyonu kullanılarak değerlendirildi.

## Bulgular

Hastaların ortalama yaşı:  $8,6 \pm 2,3$  yıl ve erkek/kız oranı 2,2 idi. Bunların 87'si erkek (%70) ve 39'u kız (%30) idi.

Hastaların evreleri: Evre I: 3 (%2); evre II: 83 (%66); evre II-1: 24 (%19); evre IV: 16 (%13) olarak saptandı. En sık görülen histolojik tip mikst hücreli tip idi (MS: 69, %55), daha sonra sırasıyla nodüler sklerozan (NS: 35, %28), lenfositten zengin (LZ: 7, %5) ve lenfositten fakir (LF: 3, %2) tip idi. Hastalarımızın 12'sinde (9%) histoloji belirlenemedi. Hastaların %39'unda B semptomu saptandı. Kemoterapi başlamış lenf bezlerinin patolojik olarak incelenmesinden sonra başlandı. Hastalarımıza MOPP (Nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon) ve genişletilmiş radyoterapi (30–40 Gy) tedavisi 1989 yılına kadar uygulandı. ABVD (Adriyamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin) ve bölgesel radyoterapi (20–25Gy) tedavisi ise 1990–2006 yılları arasında uygulandı. Ortalama takip süresi 17 yıl (1,5–35) olarak hesaplandı. Toplam yaşam şansı (OS)  $83,2 \pm 3,2$  bulundu. Evrelere göre değerlendirildiğinde toplam sağkalım, evre I, II, III, IV için sırasıyla  $85,7 \pm 13,2$ ,  $84,9 \pm 4,1$ ,  $79,3 \pm 6$  ve  $81 \pm 8,7$  olarak bulundu (Tablo 1). B semptomlarının varlığı veya histolojik alt sınıflamalar arasında toplam hayatta kalma süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Tedavi şemaları açısından karşılaştırıldığında ise MOPP tedavisi alanlarda toplam hayatta kalma süresi  $72 \pm 7,2$  iken, ABVD tedavisi alanlarda  $90 \pm 3,7$  olarak saptandı ( $p < 0,001$ ). Tedavi dönemine göre hastalar 1990 yılı öncesi ve sonrası olarak 2 gruba ayrıldı. 1990 öncesinde toplam hayatta kalma süresi  $76 \pm 5,4$ , sonrasında ise  $86 \pm 4,4$  olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,014$ ) (Tablo 2).

Hemoglobin (Hb) ortalama değeri  $10 \pm 2,1$  gr/dl (4,5–13,5). Hemoglobin değerinin 10 gr/dl'den az olduğu hasta sayısı 29 (%23) idi. Lökosit sayısının ortalama değeri  $7550 \pm 2170/\text{mm}^3$  ( $2100$ – $21600/\text{mm}^3$ ) olarak bulundu. Lökositoz ( $> 15000/\text{mm}^3$ ) ve lenfopeni (mutlak lenfosit sayısının  $600/\text{mm}^3$  altında olması) sırasıyla yedi (%5) ve bir (%0,7) hastada saptandı. Tüm grupta ortalama eritrosit çökme hızı (EÇH)  $55,53 \pm 38,6$  mm/sa (ortanca: 47, dağılım: 1–160) olarak saptandı. Nüks saptanan, kaybedilen ve halen yaşayan hastaların EÇH değerleri sırası ile  $52,5 \pm 31$  mm/sa,  $54,5 \pm 27$  mm/sa ve  $53,8 \pm 35$  mm/sa olarak saptandı ( $p > 0,05$ ). Tedavi sonunda, 103 hastada (%81,7) hastalısız sağkalım elde edildi, 12 (%9,5) hastada nüks gözlemlendi ve 11 (%8,7) hasta ise hastalığa bağlı kaybedildi. Hematolojik değişkenler açısından, evre ve histolojik alt tipler göz önüne alındığında, iyileşen, nüks saptanan ve ölen hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ayrıca hastalar anemik olup olmamasına göre sınıflandırılarak incelendiğinde de aralarında fark bulunmadı. Len-

Tablo 1. Evrelere göre sağkalım

Evre	Nüks	Ölen	Sağkalım %
Evre I	1	0	85,7
Evre II	7	6	84,9
Evre III	2	3	79,3
Evre IV	2	2	81
Toplam	12	11	83,2

fopenik saptanan tek bir olgu vardı, o da kaybedilmişti. En yüksek EÇH değeri saptanan olgu 22 yıllık takip sonrasında halen remisyonda iken, en düşük EÇH değerlerine sahip hastalardan kaybedilen veya nüks saptanan olgular vardı.

## Tartışma

Hodgkin hastalığında kesin seyirin belirlenmesi önemlidir. Daha önceki çalışmalarda, yaş, cinsiyet, histolojik tip ve yayılımın hastalık üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalara göre, “bulky hastalık”, çoklu ektranodal tutulum, yüksek eritrosit çökme hızı kötü seyre işaret etmektedir.

Çalışmamızda 126 Hodgkin Lenfoma hastası incelenmiş ve Hasenclaver’in (3) önerdiği ölçülendirmeye benzer şekilde sadece hematolojik değerler kullanılarak hastalarımızın seyri hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Adı geçen yedi etmeden bazılarının çocuk yaş grubunda, erişkinlere kıyasla çok değerli olmadığını saptadık. Dahası nüks olgular, kaybedilenler ve yaşayanlar arasında hematolojik değişkenler, evre ve histolojik alt gruplar açısından fark bulmadık. Smith ve ark.’larının (4) 2–20 yaşları arasındaki 328 hastada yaptıkları diğer bir çalışmada erkek cinsiyet, evre IIB, IIIB ya da IV hastalık, “bulky” mediastinel hastalık,  $13\ 500/\text{mm}^3$  üstü beyaz küre sayısı,  $11\ \text{g/dL}$ ’den az hemoglobin düzeyinin beş yıllık hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalım üzerindeki seyirin önemi araştırmışlardır. Bu çalışmada, bizim çalışmamıza ben-

zer şekilde hematolojik değişkenler, evre ve histolojik alt tipler göz önüne alındığında yaşayan, ölmüş ya da nüks saptanan olgular arasında fark bulunmamıştır.

Dieckmann ve ark.’larının (5) yaptığı çalışmada ise “bulky hastalık”, tutulan lenf bölge sayısının önemini yitirdiği ancak histoloji (NS) ve B semptom varlığının tedavi yanıtına etkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşıt bir çalışmada ise Krasin ve ark.’ları (6) erkek cinsiyetin, düşük Hb değerlerinin ve “bulky hastalık” in lokal hastalık kontrolünde kötü seyir ölçütleri olduğunu vurgulamışlardır.

Gazi Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim dalında Hodgkin olgularının değerlendirildiği çalışmada ise ektranodal hastalık, Hb değerinin  $<11\ \text{g/dl}$  olması, evre ve tutulu lenf bölge sayısının “univariate” incelemelerde seyirle ilişkili olduğu gösterilirken, “multivariate” incelemede ise sadece evre 4 hastalığın seyire etkisi saptanmıştır (7). Hindistan’dan Arya ve ark.’ları (8) ise çalışmalarında ileri evre hastalık, B semptomları, anemi, dalak ve kemik iliği tutulumunu kötü seyirle ilişkili olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda nüks saptanan hastaların çoğunun evre II gruptaki hastalar olduğunu saptadık. Bu da bize hastalığın tanı konulduğunda girdiği evreden daha ileri olduğunu düşündürdü. Günümüzde evreleme değerlendirmesinde kullanılan işlevsel bir inceleme olan PET, Hodgkin hastalığında tedavi sonrası kalan kitlenin saptanması ve kemoterapiye

**Tablo 2. Olgularımızın klinik ve laboratuvar sonuçları ( Hiçbir değişken için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır)**

	Nüks ve kaybedilmiş hastalar (12+11)	Yaşayan hastalar (103)	Toplam (126)
Yaş	8,8 ± 2,1	8,3 ± 2,2	8,6 ± 2,3
Cinsiyet	5 K/ 18E	34K/69E	39K/87E
Histoloji			
LZ	3	4	7 (6 %)
MS	12	57	69 (55 %)
NS	6	29	35 (28 %)
LF	1	2	3 (2 %)
Bilinmeyen	1	11	12 (10 %)
Evre			
I	1	2	3 (2 %)
II	13	70	83 (66 %)
III	5	19	24 (19 %)
IV	4	12	16 (13 %)
Tedavi			
MOPP	13	38	51
ABVD	10	65	75
Laboratuvar			
Hb g/dl	9,4 ± 1,8	10,8 ± 2,4	10,7 ± 2,17
Hb < 10,5 g/dl	6	23	29 (%23)
Lökosit / mm <sup>3</sup>	8 400 ± 1 780	7 200±2 160	7 550 ± 2 170
Lökosit>15 000/ mm <sup>3</sup>	2	5	7 (%5)
Lenfosit <600/ mm <sup>3</sup>	1	0	1 (%0,7)

LZ: Lenfosit zengin, MS: Mikst hücreli, NS: Nodüler sklerozan, LF: Lenfosit fakir, MOPP: Nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizolon, ABVD: Adriyamin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin

yanıtın erken dönemde belirlenmesinde de kullanılmaktadır (9,10). Pozitron emisyon tomografi ile BT' nin birlikte kullanılması hastalarda evrelemenin daha doğru biçimde yapılmasına olanak sağlamaktadır. Pozitron emisyon tomografisinin kullanımı ile birlikte hastaların %10 ile %20'sinde daha düşük evreye veya daha ileri evreye geçtiği düşünülmektedir (10). Bölümümüzde Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalı olup PET çekilen 21 hastayı değerlendirdiğimizde, PET/BT'nin sadece BT'ye göre kullanımının tercih edilmesi ile %42 oranında tedavide değişme yaptığımızı saptadık (12 Hodgkin lenfomalı olgunun 4'ünde evresi bir üst evreye geçti) (11). Bu veriler PET tekniğinin evrelemenin daha nitelikli yapılması açısından önemini vurgulayarak, nüksleri azaltarak seyir üzerine hematolojik değişkenlerden daha fazla etkili olacağını göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda başvuru sırasında alınan hematolojik değerlerin çocukluk çağı Hodgkin hastalığında, erişkinlerden farklı olarak, seyir üzerinde etkili olmadığını saptadık. Gelecekte PET'in Hodgkin hastalığının tanı ve tedavi değerlendirmesinde kullanıma girmesi ile seyirin belirlenmesinin daha nitelikli olarak yapılacağını düşünmekteyiz.

### Kaynaklar

1. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Ü Cerrahpaşa Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Herkes İçin Çocuk Kanserlerinde Tanı, 2006; 49: 11-5.
2. Diehl V, Engert A, Re D. New strategies for the treatment of advanced stage Hodgkin's Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21: 897-914.
3. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. NEJM 1998; 339: 1506-14.
4. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. J Clin Oncol 2003; 21: 2026-33.
5. Dieckmann K, Pötter R, Hofmann J, et al. Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 644 -52.
6. Krasin MJ, Rai SN, Kun LE, et al. Patterns of treatment failure in pediatric and young adult patients with Hodgkin's disease: local disease control with combined-modality therapy. J Clin Oncol 2005; 23: 8406-13.
7. Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, et al. Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease. Pediatr Blood Cancer 2005 ; 45: 670-5.
8. Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, et al. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. Pediatr Blood Cancer 2006 ; 46: 26-34.
9. Raanani P, Shasha Y, Perry C. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? Ann Oncol 2006; 17: 117-22.
10. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 325-9.
11. Celkan T, Halac M, Kuruoğlu S, et al. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow up of pediatric lymphomas. Pediatric Blood and Cancer 2007; 49 PI: 005.