



Çocukluk çağı Hodgkin hastalığında sağkalım ve seyri etkileyen değişkenler; tek merkez deneyimi

Childhood Hodgkin's disease survival and prognostic factors; a single centre experience

Mustafa Asım Yörük, Çetin Timur, Fatma Betül Çakır*, Aylin Canbolat Ayhan, Müferet Ergüven**

Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji, İstanbul, Türkiye

**Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı çocuk Hodgkin hastalığında hastaların yaşam süresi ve tedaviye yanıtını inceleyerek sağkalımı etkileyen değişkenleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde 1996-2011 yılları arasında izlenen ve tedavi edilen 43 Hodgkin lenfoma hastası geriye dönük olarak incelendi. On sekiz yaş altında yeni tanı almış 23 erkek ve 20 kız hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Ortanca yaş dokuz yıl beş ay olup, bir hasta evre I, 21 hasta evre II, 12 hasta evre III ve dokuz hasta evre IV idi. Hastalar erken evre ve ileri evre olarak sınıflandırıldı. Evre I, evre IIA ve düşük riskli evre IIB hastalar, erken evre, evre III, evre IV ve yüksek riskli evre IIB hastalar ileri evre olarak değerlendirildi. On dokuz hasta erken evre, 24 hasta ileri evre idi. En sık histolojik alt tip 22 hasta ile nodüler sklerozan tipti. On sekiz hastada B bulguları vardı. Çalışmada hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, eritrosit çökme hızı, bakır, fibrinojen, laktik dehidrojenaz, ferritin ve haptoglobulin düzeylerinin tedaviye yanıtı üzerine etkisi araştırıldı. Otuz sekiz hasta yaşamakta olup, yedi hastada hastalık yineledi ve beş hasta öldü. Ortanca izlem süresi yedi yıl dört aydı. Ortalama sağkalım süresi 12,66±0,70 yıldır. En son ölüm beşinci yılda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %85,9, standart hata %6,1'dir. Erken evrelerde ortalama sağkalım süresi 13,10±0,81 yıl, ileri evreler için 12,56±0,96 yıldır.

Çıkarımlar: Bulky hastalık ortalama sağkalım süresi için kötü seyir değişkeniydi. Kadın cinsiyet, bulky hastalık ve nodüler sklerozan alt tipi hastalısız yaşam için kötü seyir etmeniydi. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 310-4*)

Anahtar sözcükler: Hodgkin hastalığı, seyir, nodüler sklerozan

Summary

Aim: The aim of this study is to analyze the response and survival rate of pediatric Hodgkin's disease and investigate the parameters influencing the survival.

Material and Method: Forty-three Hodgkin's disease (HD) patients who were treated in our Pediatric Hematology-Oncology Department between 1996-2011 were retrospectively analyzed. Twenty-three male and 20 female patients who were younger than 18 year newly diagnosed and untreated were included in the study.

Results: The median age was nine years five months; one patient had stage I, 21 patients had stage II, 12 patients had stage III and nine patients had stage IV disease. Nineteen patients were in early stage disease and 24 patients were in advanced stage disease. The most common histological subtype was nodular sclerosis (22 patients). Eighteen of the patients had B symptoms. Hemoglobin levels, leukocyte count, erythrocyte sedimentation rates, serum copper, fibrinogen, lactic dehydrogenase, ferritin and haptoglobin levels were analyzed for response to treatment. Thirty-eight patients are alive, seven patients relapsed and five patients died. The median follow-up period was seven years four months. Mean overall survival was 12.66±0.70 years. Five-year overall survival was 85.99%. Mean overall survival for early stages was 13.10±0.81 years, and 12.56±0.96 years for late stages.

Conclusions: Bulky disease was bad prognostic factor for OS. Female sex, bulky disease and nodular sclerosis histological subtype were adverse prognostic factors for disease free survival. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 310-4*)

Key words: Hodgkin's disease, prognosis, nodular sclerosis

Giriş

Hodgkin hastalığı tedavi edilebilir bir hastalık olup hastaların hemen hemen hepsi tedavinin bir parçası olarak kemoterapi alırlar. Tedavinin başarısı çoğunlukla seyri etkileyen etmenlere bağlıdır. Birçok çalışmada seyri etkileyen etmenler araştırılmış ve tümör yükü, evre, "bulky" hastalık, B bulguları, hemoglobin, serum albümin ve Epstein Barr virüs birlikteliği seyri etkileyen etmenler olarak gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı çocuk Hodgkin hastalığında hastaların yaşam süresi ve tedaviye yanıtını inceleyerek sağkalımı etkileyen değişkenleri araştırmaktır. Bu amaçla demografik, klinik, laboratuvar değişkenleri ve histopatolojik veriler incelendi.

Gereç ve Yöntemler

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde 1996-2011 yılları arasında izlenen ve tedavi edilen 43 çocuk hasta üzerinde geriye dönük bir çalışma yapıldı.

Evreleme öykü, muayene bulguları, beyin, göğüs ve karın tomografisi, galyum sintigrafisi, ileri evre ve B belirtili hastalarda kemik iliği biyopsisi, pozitron emisyon tomografi (PET/BT) ile yapıldı. Laboratuvar testi olarak tam kan sayımı, eritrosit çökme hızı, laktik dehidrogenaz (LDH), karaciğer ve böbrek işlev testleri, serum bakır, ferritin, haptoglobin, fibrinojen düzeylerine bakıldı.

Evreleme Ann Arbor evreleme sistemine göre yapıldı. Evreler erken ve ileri evre olarak sınıflandırıldı. Erken evreler evre I, IIA, düşük riskli evre IIB kabul edildi. İleri evre olarak evre III, IV ve yüksek riskli evre IIB kabul edildi.

Kemoterapi olarak 32 hastada ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Deticene), üç olguda ABVD + COPP (Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon), iki olguda OPPA (Vinkristin, Prednizon, Prokarbazin, Adriamisin) + COPP, üç olguda COPP + ABV, bir olguda ARA-C/VP-16 + COPP/ABV + CHOP (Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin, Prednizon) uygulandı. İki hasta hariç tüm hastalar "involved field" radyoterapi aldılar.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra, verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher's Exact ki-kare test kullanıldı. Genel sağkalım, Kaplan Meier sürvi analizi ile ve evrelere göre sağkalım ise Log Rank (Mantel-Cox) test ile değerlendirildi. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların 23'ü erkek (%53,4) ve 20'si (%46,6) kızdı. Ortanca yaş dokuz yıl beş ay (1 yıl 10 ay - 17 yıl yedi ay) idi. Hastalığın bölgelere göre dağılımı: 37 boyun, 16 karın, 21 mediastinal, bir inguinal ve dört supraklaviküler bölgede idi.

Bir hasta (%2,3) evre I, 21 hasta (%48,8) evre II, 12 hasta (%27,9) evre III ve dokuz hasta (%20,9) evre IV hastalığa sahipti. On dokuz hasta erken evre ve 24 hasta ileri evre idi.

On sekiz hastada (%41,9) B belirtileri vardı. En sık görülen histolojik alt tip 22 olgu (%51,2) ile nodüler sklerozan tip idi. Mikst hücreli 15 hastada (%34,9), lenfositten zengin tip dört hasta (%9,3) ve lenfositten fakir tip iki hastada (%4,6) mevcuttu.

Ortanca hemoglobin düzeyi 10,9 g/dL (3,3-13,9) idi. Otuz beş hastada (%81,3) anemi vardı. Ortanca lökosit sayısı $8,5 \times 10^9/L$ (1,8-19,6) idi. On altı hastada (%37,2) lökositoz vardı. Otuz üç hastada eritrosit çökme hızı ölçüldü. Ortanca çökme hızı 55 mm/sa (3-136 mm/sa) idi. Otuz iki hastanın serum bakır düzeyleri ölçüldü. Ortanca bakır düzeyi 137 µg/dL (53-273 µg/dL) idi. Otuz üç hastanın fibrinojen düzeyi ölçüldü. On sekiz hastada (%54,5) fibrinojen düzeyi yüksekti. Ortanca fibrinojen düzeyi 432 mg/dL (73-890) idi. Otuz sekiz hastada LDH düzeyi ölçüldü, ortanca LDH düzeyi 395 IU/L (157-1105) idi. Otuz sekiz hastada ferritin düzeyleri ölçüldü, ortanca ferritin düzeyi 86 mg/dL (12,9->5000) idi. Otuz dört hastanın serum haptoglobin düzeyleri ölçüldü, ortanca haptoglobin düzeyi 182 g/dL (1,2-658) idi. Onüç hastaya galyum sintigrafisi yapıldı, bunlardan 13'ü pozitif olarak bulundu.

Otuz iki hasta ABVD protokolü, üç hasta ABVD + COPP, 2 hasta OPPA + COPP, iki hasta ABV + OPPA + COPP, bir hasta ARA-C/VP-16 + COPP/ABV + CHOP protokolü aldı. İki hasta dışında tüm hastalara "involved field" radyoterapi uygulandı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Sekiz hastanın (%15,2) hastalığı yineledi. Bu hastaların beşinde nodal, birinde ektranodal ve birinde hem nodal hem de ektranodal olarak yineledi. Bu hastaların ikisi erkek, beşi kız hastaydı. Altı hasta nodüler sklerozan tip ve bir hasta mikst hücreli histolojik tipte idi. Bir hasta evre IIA, iki hasta evre IIB, iki hasta evre IIIA ve iki hasta evre IVB idi. Bu hastaların özellikleri ve uygulanan tedaviler Tablo 2'de görülmektedir.

Toplam 43 olgudan; 38'i yaşarken (%88,4); beş ölüm gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi $12,66 \pm 0,70$ yıldır. En son ölüm beşinci yılda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %85,9, standart hatası %6,1'dür (Şekil 1).

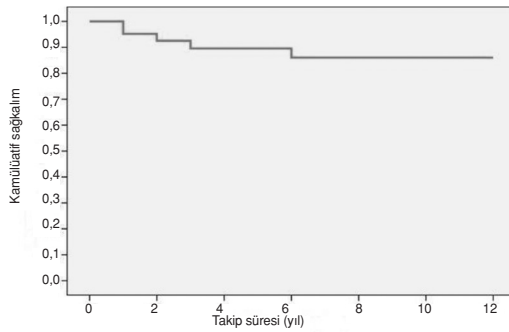
Erken evrelerde ortalama sağkalım süresi $13,10 \pm 0,81$ yıldır. İleri evrelerde ortalama sağkalım süresi $12,56 \pm 0,96$ yıldır. Kümülatif sağ kalım erken evrelerde %87,8 ve ileri evrelerde %86,9'dur (Şekil 2). Erken ve ileri evrelerde ortalama sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,279$).

"Bulky" hastalık hastalığın yinelenmesi ve sağkalım süresi üzerinde olumsuz bir etmeni ($p < 0,05$). Cinsiyet, erken ve ileri evreler, yaş grubu, hemoglobin düzeyi, eritrosit çökme hızı, lökosit sayısı, bakır, fibrinojen, LDH düzeyi, ferritin, haptoglobin, histolojik alt tip ve B bulguları ise nüks ve sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.

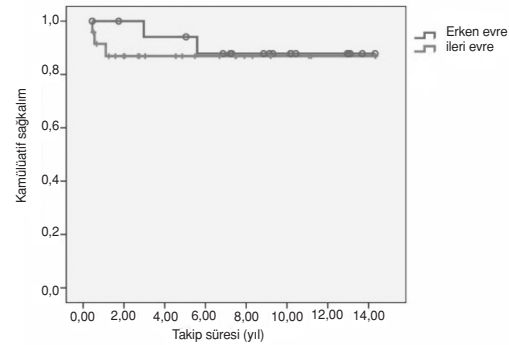
Tablo 1. Hasta özellikleri	
Hasta sayısı	43
Erkek	23 (53,5 %)
Kız	20 (46,5 %)
E/K	1,15
Ortanca yaş	9 yaş 5 ay (1 yaş 10 ay - 17 yaş 7 ay)
Hastalığın yerleşimi	
Boyun	37
Karın	16
Mediyastinal	21
İnguinal	1
Supraklaviküler	4
Evreler (Ann Arbor)	
Evre I	1 (2,3 %)
Evre II	21 (48,8 %)
Evre III	12 (27,9 %)
Evre IV	9 (20,9 %)
Hastalığın tipi (evre)	
Erken evre	19 (44,2 %)
İleri evre	24 (55,8 %)
B belirtisi	
Var	18 (41,9 %)
Yok	25 (58,1 %)
"Bulky" hastalık	
Var	11 (25,6 %)
Yok	32 (74,4 %)
Histoloji	
Nodüler sklerozan	22 (51,2 %)
Mikst hücreli	15 (34,9 %)
Lenfosit zengin	4 (9,3 %)
Lenfosit fakir	2 (4,6 %)
Laboratuvar	
Hemoglobin	3.3 - 13,9 g/dL (ortanca 10.9)
Lökosit sayısı	1,8 - 19,6 x 10 ⁹ /L (ortanca 8.5)
Eritrosit çökme hızı (33 hasta)	3 - 136 mm/h (ortanca 55)
Bakır (33 hasta)	53 - 273 µg/dL (ortanca 137)
Fibrinojen (33 hasta)	73 - 890 mg/dL (ortanca 432)
Laktik dehidrogenaz (38 hasta)	157 - 1105 IU/L (ortanca 395)
Ferritin (38 hasta)	12.9 - >5000 mg/dL (ortanca 86)
Haptoglobulin (34 hasta)	1,2 - 658 g/dL (ortanca 182)
Kemoterapi protokolü	
ABVD	32
ABVD+COPP	3
OPPA+COPP	2
ABV+OPPA+COPP	2
COPP/ABV	3
ARA-C/VP16+COPP/ABV/CHOP	1
Radyoterapi	
"Involved field" radyoterapi	41

Tablo 2. Hastalığı yineleyen hastaların özellikleri ve tedavileri							
Adı	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Başlangıç kemoterapisi	Yineleyen hastalık kemoterapisi	KİT	Sonuç
MY	K	NS	2A	6 ABVD	4 IEP		Öldü
OO	E	NS	3A	6 ABVD	3 DHAP	Otolog + Allojeneik	Yaşiyor
SD	E	NS	2B	6 ABVD	2IEP+2ICE	Otolog	Yaşiyor
SD	K	M	4B	6 ABVD	1 IEP		Öldü
OC	K	NS	3A	6 ABVD	2 IEP+ABVD+COPP		Yaşiyor
FO	K	NS	4B	6 ABVD	3 ICE	Otolog	Yaşiyor
PA	K	NS	2B	6 ABVD	5 ICE	Otolog	Yaşiyor

K: Kız, E: Erkek, NS: Nodüler sklerozan, M: Mikst hücreli, KİT: Kemik iliği nakli



Şekil 1. Sağkalım dökümü



Şekil 2. Hastalığı yineleyen hastaların özellikleri ve tedavileri

Hastalısız sağkalım için kız cinsiyet, bulky hastalık ve nodüler sklerozan histolojik alt tip seyir üzerinde olumsuz etmenler iken, erken veya ileri evre, yaş, çökme hızı, B bulguları, anemi, lökositoz, bakır, fibrinojen, LDH düzeyi, ferritin ve haptoglobin bir etki göstermemiştir.

Tartışma

Hastalarımızın 23'ü (%53,5) erkek ve 20'si (%46,5) kızdı. Erkek/Kız oranı 1,15'ti. Hodgkin hastalığında erkek/kız oranı yaşa göre değişmektedir. Beş yaşından küçük çocuklarda kuvvetli bir erkek üstünlüğü vardır (E/K=5,3), 15 yaştan küçük çocuklarda E/K=1,3 ve 15-19 yaşlar arasında hafif kız üstünlüğü vardır (E/K=0,8) (1). Hastalarımızda bu oranlar sırasıyla 1, 1,4, ve 1 idi. Bu oranlar 15 yaş altı ve 15-19 yaş arası hastalarda literatür ile uyumlu, fakat beş yaşından küçük hastalarda ise erkek/kız oranı eşit olup literatürden farklıdır.

Hastalarımızın altısı (%18) beş yaşından küçüktü. Hodgkin hastalığı gelişmekte olan ülkelerde batı ülkelerine göre daha küçük yaşta görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda çocukluk çağı Hodgkin hastalarının %17,6-%25'inin beş yaşından önce ortaya çıktığı saptanmıştır (2,3). Gelişmiş ülkelerde Hodgkin hastalarının %3'ü 0-4

yaş arasındadır (4). Bizim sonuçlarımız da gelişmekte olan ülkelerle benzer özelliktedir.

Ann Arbor evreleme sistemine göre hastalarımızın evrelere göre dağılımı evre 1 %2,3, evre 2 %48,8, evre 3 %27,9 ve evre 4 %9'du. Smolewski ve ark. (5) evrelere göre dağılımı sırasıyla %8,6, %33,6, %42,8 ve %15 olarak saptamıştır. B bulguları Hodgkin hastalarının %20-40'ında görülür (6-8). Hastalarımızın %41,9'unda B bulguları vardı. Hastalarımızda en sık görülen histolojik alt tip nodüler sklerozan (%51,2) tipti. Batı ülkelerinde de en sık görülen alt tip nodüler sklerozan alt tipidir (5,9).

Smolewski ve ark. (5) çalışmasında cinsiyet, eritrosit çökme hızı, lökosit sayısı veya hemoglobin düzeyinin Hodgkin hastalığının seyri üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda eritrosit çökme hızı, lökosit sayısı veya hemoglobin düzeyinin Hodgkin hastalığının seyri üzerinde etkisi görülmemiştir. Çalışmamızda kız cinsiyet hastalısız sağkalım için olumsuz seyir etmeni olarak görülmüştür.

Celkan ve ark. (10) çalışmasında başvuru sırasında alınan hematolojik değerlerin çocukluk çağı Hodgkin hastalığında erişkinlerden farklı olarak seyir üzerinde etkili olmadığı, B bulgularının varlığı veya histolojik

alt sınıflamalar arasında toplam hayatta kalma süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda hematolojik değişkenler ve B bulgularının varlığı sağkalım için olumsuz seyir etmeni olarak saptanmamıştır. Nodüler sklerozan histolojik alt tip sağkalım açısından olumsuz seyir etmeni olarak saptanmıştır.

García ve ark. (11) çalışmasında çocukluk çağı Hodgkin hastalığında tedavi öncesi serum LDH düzeyi değerli bir seyir etmeni olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise LDH düzeyi hastalığı yineleyen ve yinelemeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Evre IIB Hodgkin hastalarında "bulky" hastalık en önemli seyir etmeni olarak bulunmuştur (12). Çalışmamızda da bulky hastalık hastaliksiz sağkalım ve sağkalım üzerinde hastalığı yineleyen ve yinelemeyen hastalar açısından önemli bir seyir etmeni olarak görülmektedir.

Hodgkin lenfomalı hastalarda 1990-1994 yılları arasındaki beş ve 10 yıllık yaşam oranları %96,1 ve %94,4 olarak görülmüştür ve bu oranlar daha sonraki dönemlerde değişikliğe uğramamıştır. Hodgkin lenfomalı hastalarda 2005 - 2009 yılları arasındaki 10 yıllık yaşam oranı %94,3 tür (13). Çalışmamızda beş ve 10 yıllık sağkalım oranı %85,9 olarak saptanmıştır.

Sonuç

Hodgkin hastalığında "bulky" hastalık, hastaliksiz sağkalım ve sağkalım açısından önemli bir olumsuz seyir etmenidir. Kız cinsiyet, "bulky" hastalık ve nodüler sklerozan alt tip hastaliksiz sağ kalım için olumsuz seyir etmenidir. Bu nedenle "bulky" hastalık daha yoğun tedavi yöntemleri ile tedavi edilmeli, kız hastalar, "bulky" hastalıklı ve nodüler sklerozan alt tipli hastalar daha yakından izlenmelidir. Laktat dehidrogenaz düzeyi çalışmamızda seyir etmeni olarak değer kazanmamıştır. Bunun nedeni çalışmadaki hasta sayısına bağlı olabilir. Hastalarımızın önemli bir oranı beş yaşından küçük olup bu durum gelişmekte olan ülkelerle benzer özelliktedir. Hastalığı yineleyen hastalarda kemik iliği nakli etkin bir tedavi yöntemidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review 1973-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1998.
2. Cavdar AO, Tacoy A, Babacan E, et al. Hodgkin's disease in Turkish children: a clinical and histopathologic analysis. J Natl Cancer Inst 1977; 58: 479-81.
3. Büyükpamukçu M, Atahan L, Çağlar M, Kutluk T, Akyüz C, Hazar V. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. Pediatr Hematol Oncol 1999; 16: 119-29.
4. Nachman JB, Spoto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. J Clin Oncol 2002; 20: 3765-71.
5. Smolewski P, Robak T, Krykowski E, et al. Prognostic factors in Hodgkin's disease: multivariate analysis of 327 patients from a single institution. Clin Cancer Res 2000; 6: 1150-60.
6. Pötter R. Paediatric Hodgkin's disease. Eur J Cancer 1999; 35: 1466-74.
7. Hudson MM, Onciu M, Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, (eds). Principles and practice of pediatric oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005: 694-721.
8. Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, et al. Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease. Pediatr Blood Cancer 2005; 45: 670-5.
9. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2000; 96: 1280-6.
10. Celkan T, Barış S, Özkan A, ve ark. Çocukluk çağı Hodgkin hastalığının seyri ile hematolojik ve diğer değişkenlerin ilişkisi Türk Ped Arş 2008; 43: 46-9.
11. García R, Hernández JM, Caballero MD, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease. Br J Cancer 1993; 68: 1227-31.
12. Glimelius I, Molin D, Amini RM, Gustavsson A, Glimelius B, Enblad G. Bulky disease is the most important prognostic factor in Hodgkin lymphoma stage IIB. Eur J Haematol 2003; 71: 327-33.
13. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in 5- and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States, 1990-2004. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1301-9.