

60314

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HEMATOLOJİ - ONKOLOJİ BİLİM DALI

HODGKIN HASTALIĞI NEDENİYLE PRİMER
KEMOTERAPİ ARDINDAN RADYOTERAPİ İLE TEDAVİ
EDİLEN HASTALAR ARASINDA TEDAVİYE
REFRAKTER OLAN YA DA TAM REMİSYON ELDE
EDİLMESİ ARDINDAN HASTALIĞI NÜKSELENLERİN
ÖZELLİKLERİ VE UZUN SÜRELİ TAKİP SONUÇLARI

Dr. Uğur YILMAZ

Tıbbi Onkoloji Uzmanlık Tezi

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR, 1997

Medikal Onkoloji uzmanlık öğrenciliğim ve eğitimim sırasında başta Dr. Cavit ÇEHRELİ, Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR ve Dr. Jean Marie ANDRIEU olmak üzere tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma, dostluklarıyla destek olan, İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Paris Laënnec Hastanesindeki her düzeyden çalışma arkadaşlarıma, bana karşı her zaman anlayışlı ve yardımcı olan eşim Arzu YILMAZ ve kızım Deniz YILMAZ'a teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Özet	3
Giriş	5
Genel Bilgi	7
Hastalar ve Yöntemler	23
Sonuçlar	28
Tartışma	64
Kaynaklar	67

ÖZET

Tüm evrelerden Hodgkin hastalığı olan 407 hasta, 1981 - 1988 arasında POF (Paris Ouest France) H81 protokolü bünyesinde sistemik kemoterapi ardından radyoterapi ile tedavi edildi. Protokol tedavisi sırasında 22 hastada remisyon elde edilemedi. 1996 yılı sonu itibarıyla tam remisyon elde edilen hastaların 46'sında hastalık, tedavi bitiminden 3-ila-131 ay sonra nüksetti. Bu nükslerin yaklaşık yarısı, tedavi bitimini takibeden 2 yıl içinde, üçte ikisini aşan kısmı ise üç yıl içinde oldu. İlk sırada aynı sekans ile tedavi edilen, bu şekilde homojen tedavi alan ve tedavinin başarısızlıkla sonuçlandığı toplam 68 hastanın özellikleri ve uzun süreli takip sonuçları incelendi.

Hastaların akibeti araştırıldığında tüm hastalarda 5 yıllık sağkalım %38,8, refrakter hastalarda %27,3, nükseden hastalarda %44,4 olarak bulundu. 3'ü refrakter, 1'i nükseden hasta olmak üzere 4 istisna haricinde tüm hastalar konvansiyonel ya da yüksek dozlarda ikinci sıra kemoterapi +/- radyoterapi aldı. Bu tedaviler ile 42 hastada tam remisyon elde edildi. Uzun süreli sağkalım için ikinci sıra tedavide tam remisyon elde edilmesinin şart olduğu görüldü. İkinci sıra tedavi ile tam remisyon elde edilen hastalarda beş yıllık sağkalım oranı % 63,8 olurken diğer hastalar arasında üç yıldan fazla yaşayan olmadı.

Cinsiyetin, inisyal klinik evre ve tümör yükünün, eritrosit sedimentasyon hızının, histolojik tipin, ilk sıra kemoterapiye yanıtın ve ayrıca inisyal remisyon süresinin, yaş, başarısızlık anındaki klinik evrenin ve uygulanan tedavi tipinin ikinci sıra tedavi ile tam remisyon , başarısızlık sonrası sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından rolü araştırıldı. İnisyal özelliklerden sadece düşük eritrosit sedimentasyon hızı ve küçük yaş, başarısızlık anındaki özelliklerden ise erken klinik evre, yüksek dozlu

kemoterapi ve küçük yaş, ikinci sıra tedavide yüksek remisyon oranları sağladı. Sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından ise ileri yaş ve ileri klinik evre, kötü prognozla sonuçlandı.

Sonuç olarak birinci sıra kombine modaliteli tedavinin başarısızlıkla sonuçlandığı hasta grubumuzda prognozu etkileyen başlıca faktörlerin başarısızlık anındaki klinik evre ve yaş olduğu görüldü.



GİRİŞ

Hodgkin hastalığı olguları, tüm lenfomaların yaklaşık yüzde onbeşini, tüm kanserlerin ise yüzde birinden azını oluşturmaktadır¹. Buna karşın Hodgkin hastalığı, ilk olarak tanımlandığı günlerden beri gerek klinik, gerekse mikroskopik düzeydeki ayırıcı özellikleriyle ilgi odağı oldu. Bu yüzyılın başında basılan tıp kaynaklarında Hodgkin hastalığı tedavisi olmayan bir psödolösemi olarak tanımlanıyordu². İkinci Dünya Savaşının hemen sonrasında ise tedavide sadece radyoterapinin palyatif rolünden bahsediliyordu³. Özet olarak 1950'li yıllara kadar Hodgkin hastalığı, pençesine aldığı herkesin ölümüne yol açan bir hastalıktı. Buna karşın, 1960'lı yıllardan itibaren, modern radyoterapi tekniklerinin geliştirilmesi ve kombinasyon kemoterapisinin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla hastaların önemli bölümünde kalıcı remisyonlar elde etmek mümkün oldu^{4, 5}. Hodgkin hastalığının tedavisinde gerek radyoterapi, gerekse kemoterapi ile elde edilen başarılar, diğer kanserlerin tedavisinde yol gösterdi.

Günümüzde Hodgkin hastalığı olan hastaların yaklaşık %75'inde şifa mümkün olmaktadır⁶. Ama buradan da anlaşılacağı gibi hastaların %25'inde, yani yine de önemli bölümünde tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Tedavi yöntem ve anlayışlarındaki gelişmeler sayesinde, elde edilen sonuçlarda iyileşmeler izlenmektedir⁷. İlk tedavi sonrasında başarısız kalınan hastaların tedavisi daha güçtür ve standart tedavi yöntemleri yetersiz kalabilmektedir⁸. Bu hastaların akibetinde prediktif olan prognostik etkenlerin anlaşılması ve uygun hastalarda yoğun tedavilerin seçimi, başarı oranını arttırabilir. Gerek inisyal, gerekse başarısızlık anındaki klinik parametreler, prognozu belirlemede rol oynamaktadır. Ayrıca birinci sıra ve ikinci sıra tedavi uygulamaları da bu açıdan etkilidir. Fakat birinci sıra tedavinin başarısız olduğu hastaların ele alındığı araştırmalarda, bu açılardan

göreceli olarak homojen ve yeterli sayıda hasta içeren grupların tanımlanmasındaki zorluklar, değişkenlere ilişkin analizleri güçleştirmiştir.

Paris-Ouest France (POF) H81, tüm evrelerden Hodgkin hastalığı olan hastaların aynı sekans ile tedavi edildiği çok merkezli bir araştırma protokolüdür. Uzun süreli sonuçları, bugün Fransa'da yeni tedavi protokollerinin biçimlendirilmesinde yol gösterici olmuştur⁹. İlk sırada POF H81 araştırması bünyesinde aynı tip tedavi alan ve başarısız kalınan hastalar, birinci sıra tedavi uygulaması açısından homojen bir grup oluşturmaktadır.

Bu hastaların incelenmesinin, kombine modaliteli tedavi uygulanan hastalarda başarısızlık nedenleri ve refrakter ya da hastalığı nükseden hastaların akibetinde etkili olan faktörler hakkında bilgi sağlayacağını düşündük. Bu amaçla POF H81 protokolünde tedaviye refrakter olan ve ilk remisyon sonrası nükseden hastaları belirleyerek bu araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİ

A) Tarihçe

Hodgkin hastalığının ilk olarak tanımlanması, Craigie, Bennett ve Virchow'un ilk lösemi vakalarını bildirdiği 1845'ten daha önce oldu. Thomas Hodgkin (1798-1866), klinik tıp ve morbid anatomi arasındaki bağlantılar üzerinde çalışan ve savaş ve kölelik karşıtı faaliyetleri ile tanınan saygın bir İngiliz hekim ve akademisyendi¹⁰. Lenfadenomegalisi olan yedi hastayı tanımladığı "Absorban Bezler ve Dalağın Bazı Morbid Görünümleri Üzerine" (*On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*) başlıklı makalesini Tıp-Cerrahi Derneği'nin (*Medical Chirurgical Society*) 10 ve 24 Ocak 1832 tarihli toplantılarında sundu^{4,11}. Hodgkin'in makalesi mütevazı bir şekilde şöyle başlıyordu: "Tanımlamak üzere olduğum morbid strüktürel değişiklikler, muhtemelen birçok pratik morbid anatomiste yabancı değildir; çünkü kadavra incelemeleri sırasında gözlerinden kaçması ihtimali küçüktür"⁴. Belirttiği gibi literatürde benzer olgu gözlemlerine rastlamak mümkündür. Fakat Hodgkin, öncekilerden farklı bir şekilde, yeni bir yaklaşımla, gözlemlerinden yola çıkarak ilk kez lenf bezlerinin tüberküloz ya da sifiliz benzeri bir hastalığa sekonder olarak tutulumu yerine primer olarak tutulduğu bir hastalık tanımlıyordu. Patoloji materyellerinden daha sonra yapılan değerlendirmede bu yedi hastadan dördünün "Hodgkin hastalığı" olduğu doğrulandı, diğer ikisinde ise adenopatinin nedeni sifiliz ve "Hodgkin dışı lenfoma" olarak değerlendirildi. Hastalardan birinin patoloji materyeli muhafaza edilmemiş olduğu için incelenemedi^{4,11}.

Unutmamak gerekir ki Hodgkin'in bu değerlendirmesi, histopatolojinin henüz gelişmemiş olduğu bir dönemde, klinik gözlemlere dayanıyordu. Hodgkin'in ismini ölümsüzleştiren kişi ise, bir başka İngiliz

hekimi Sir Samuel Wilks oldu. 1865'te Hodgkin'inkine benzer gözlemlerde bulunan bilim adamı, onun otuzüç yıl kadar önceki tanımlamalarından haberdar olunca kendi gözlemlerine yer verdiği makalesine büyük bir vefa ile "Lenf Bezlerinin ve Dalağın büyümesi ya da Hodgkin Hastalığı" (*Enlargement of the Lymphoid Glands and Spleen or Hodgkin's Disease*) başlığını koyarak Hodgkin hastalığına bu ismi kazandırdı. Sir Wilks, hastalığı tanımlamak için mikroskopik incelemeler yapmaya çalışsa da "yeni doku oluşturan hücreler ve lifler" dışında bir şey tanımlamadı. Hastalığın tipik mültinükleer dev hücrelerinin tanımı, bu yüzyılın başında Reed ve Sternberg tarafından yapıldı ve bu hücreler Reed-Sternberg hücresi adını aldı^{4,11}. Hodgkin hastalığının tanımlanmasındaki başlıca tarihi dönüm noktaları tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Hodgkin hastalığının tanımlanmasındaki başlıca tarihi dönüm noktaları¹¹

Araştırmacı	Yıl	Katkı
Hodgkin T	1832	Hastalığın ilk olarak tanımlanması (<i>On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med Chir Trans 1832; 17: 68-114</i>)
Wilks S	1865	"Hodgkin Hastalığı" isminin ilk olarak kullanılması (<i>Cases of the enargement of the lymph glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. Guy's Hosp Rep 1865; 11: 56-67</i>)
Langhans T	1872,	
Greenfiel WS	1878	Hodgkin hastalığı ile ilgili histolojik bulguların (dev hücreler, yoğun fibröz bantlar) ilk kez tanımlanması

(Das maligne lymphosarkom (Pseudoleukämie).

Virchows Arch [A] 1872; 59: 509-537)

(Specimens illustrative of lymphadenoma and leukocythemia. Trans Pathol Soc London 1878; 29: 272-304)

Pell PK 1887 Hodgkin hastalığındaki siklik ateşin tanımlanması
(Zur Symptomatologie der sogenannten Pseudoleukämie II. Pseudoleukämie oder chronisches Rückfallsfieber? Klin Wochenschr 1887; 24: 644-646)

Sternberg C 1898;

Reed DM 1902 Hodgkin hastalığının histolojik bulgularının kesin olarak tanımlanması ve kendi isimlerini taşıyan hücrelerin belirlenmesi
(Über eine Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. W Heilk 1899; 19: 21-90)
(On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins Rev 1902; 10: 133-196)

Jackson H ve

Parker F 1937 Hodgkin hastalığının ilk histolojik sınıflaması
(Hodgkin's disease. II. Pathology. N Engl J Med 1944; 231: 35-44)

Lukes 1963 Hodgkin hastalığının günümüzdeki histopatolojik sınıflaması
(Relationship of histopathologic features to clinical stages in Hodgkin's disease. AJR 1963; 90: 944-955)

B) Epidemiyoloji ve Etyoloji

Hodgkin hastalığının Amerika Birleşik Devletleri'nde beyazlar arasındaki yıllık insidansı, yaklaşık 100.000'de 3'dür¹². Ekonomik olarak az gelişmiş ülkelerde bu sıklık azalmaktadır. 1994'te ABD'de tahmin edilen yeni hasta sayısı 7900'dür. Erkeklerde görülme oranı kadınlardakine göre hafif derecede yüksektir ($4400/3300=1,3$). Bu sayı aynı yıl için tahmin edilen bazal ve epidermoid cilt kanseri ve in situ kanserler dışında kalan 1.208.000 yeni kanserli hastanın yüzde birinden daha azdır¹. Hodgkin hastalığı ve genel olarak lenfomalar, bir çok solid tümörden daha seyrek görülse ve daha iyi bir prognoza sahip olsa da, hasta başına neden oldukları ortalama yaşam süresi kaybı, tüm kanserlerin ortalamasından fazladır¹³.

Hodgkin hastalığının yaş gruplarına göre sıklığında bimodal bir dağılım dikkati çekmektedir. İlk pik, az gelişmiş ülkelerde adolesans öncesine denk gelirken gelişmiş ülkelerde yirmili yaşlarda görülmektedir. Benzer bir fark, düşük gelir gruplarıyla yüksek gelir grupları arasında da izlenmektedir. Çocukluk yaşı infeksiyon hastalıklarının sosyo-ekonomik düzeyi düşük topluluklarda daha sık olduğu dikkate alındığında ve Hodgkin hastalığının seyrinde sık olarak yüksek ateş, lökositöz, granülom benzeri histolojik bulguların mevcut olması nedeniyle infeksiyöz bir etyoloji sık olarak düşünülmüştür. Fakat hastalık için herhangi bir bulaşma paterni izlenmemiş ve bugüne kadar herhangi bir infeksiyöz ajan tanımlanmamıştır¹⁴.

Hodgkin hastalığı için belirlenen bir kalıtım paterni de mevcut değildir. Buna karşın Hodgkin hastalığı olanların monozigot ikiz kardeşlerinde Hodgkin hastalığına yakalanma riskinin arttığı saptanırken bu ilişki dizigot ikiz kardeşlerde izlenmemiştir¹⁵.

Ayrıca Epstein-Barr virusuna ait antijenlere karşı antikor titresi bulunanlarda Hodgkin hastalığı oranının arttığı görülmüştür. Gerek endüstrileşmiş, gerekse az gelişmiş ülkelerde tümör örneklerinde EBV

markörleri mevcuttur^{16,17}. Mevcut bilgiler, EBV enfeksiyonunun hastalığın gelişmesinde bir evre mi olduğu, yoksa hastalığın oluşumuna eşlik eden immün bozukluğun bir sonucu mu olduğu konusunda kesin bir sonuç sağlamamaktadır^{14,18}.

Hodgkin dışı lenfomalarda olduğu gibi HIV1'e karşı seropozitif olanlarda Hodgkin hastalığının sıklığının arttığına ilişkin gözlemler bulunmaktadır^{12,19}. HIV1 enfeksiyonu ile birlikte saptanan Hodgkin hastalığı olgularında mediastinal tutulum, klasik hastalığa oranla daha seyrek, konstitüsyonel semptomlar daha siktir²⁰.

Bir diğer kesin olmayan konu da Reed-Sternberg hücresinin köken aldığı normal hücre tipidir. Önceleri monosit/makrofajın köken alınan hücre tipi olduğu belirtilse de bu hücrelerin özellikleri çoğu zaman bunu doğrulamamaktadır. B ve T hücrelerine özgü antijenler ya da bulgular (Ig ve daha az sıklıkla TCR genlerinin klonal rearanjmanı) hastaların birçoğunun R-S hücrelerinde mevcuttu^{21,22}. Ayrıca bilindiği gibi B hücreleri, EBV'nün doğal hedefidir ve R-S hücrelerinde EBV genlerinin klonal proliferasyonu izlenmiştir. Belki de Reed-Stenberg hücrelerinin kökeni, hastadan hastaya ya da histolojik tipe göre farklılık göstermektedir⁶.

C) Tanı ve Evreleme

Hodgkin hastalığı, hemen her zaman tek bir lenf bezinden başlayarak lenf yolları boyunca yayılım gösterir⁶. Hastalık, olguların %65'inde mediasten düzeyinde, %25'inde boyun lenf ganglionlarından başlar. Aksiller, pelvik, inguinal ganglionlardan başlama oranı %5'in altındadır. Dalak hastaların %50'sinde histolojik olarak tutulur. Bunun dışında hastalık daha agresif bir karakter kazanıp viseral kanserlerdeki gibi hematolojik yolla organlara da yayılabilir⁹.

Lenf bezi fonksiyon sitolojisi, R-S hücreleri gösterebilir, fakat doku tanısı için biyopsi şarttır. Tipik bir lenf bezinin kapsülüyle birlikte çıkarılması yeterlidir. Geniş küraj ya da rezeksiyonlar bir kazanç sağlamayıp morbiditeyi artırabilir (ekstremité ödemleri, geniş sikatris ve deformasyonlar)⁹.

Tanı, uygun histolojik ortamda R-S hücrelerinin belirlenmesiyle konur. R-S hücreleri, iki ya da daha çok nükleusu olan, nükleolusu belirgin geniş hücrelerdir ve iltihabi granülom ortamında hücrelerin yüzde 1 ila 3'ünü oluşturur. Bugün yaygın olarak kullanılan Rye sınıflamasına göre histolojik gruplar, nodül oluşumuna yol açan anüler sklerozun varlığına ve lenfositlerin zenginlik derecesine göre ayrılır¹¹. Başlıca dört histolojik tip tanımlanmıştır. Bu dört grup, görülme sıklıkları ve belli başlı klinik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Histolojik sınıflama ve eşlik eden klinik özellikler⁹

	<u>Histolojik Tip</u>	<u>Sıklık</u>	<u>Sık olarak eşlik eden klinik özellikler</u>
I	Lenfositten zengin	%10	Çocuk, adolesan yaş grubu Boyun lenf bezlerinden başlangıç
II	Nodüler sklerozan	%65	Adolesan ve genç adült Mediastinal tutulum
III	Mikst selülarite	%20	Adült Servikal, aksiller, inguinal lenf bezi tutulumu
IV	Lenfositten fakir	%5	Adült İnguinal lenf bezi tutulumu

İmmün fenotipleme ile histolojik tipler arasında ayırım ve diğer lenfomalardan ayırıcı tanı günümüzde daha sağlıklı olarak yapılabilmektedir. Buna karşın tedavi alanındaki gelişmeler sonucu histolojik tipin prognostik rolü azalmıştır. Histolojik tipe bağlantılı olarak tümör hücresi yoğunluğu toplam tümör kütlesi hakkında bilgi edinmemize yardımcı olarak prognoz hakkında fikir verebilir²³.

Hastalığın yaygınlığının belirlenmesi, tedavi tercihlerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Lenfositik lenfomalardan farklı olarak tedavide belirleyici olan histolojik özellikler değildir. Tedavi seçimleri tümör yükü, hastalığın yayılma derecesi ile bağlantılı olduğundan evrelendirme önemlidir²⁴. Tanı aşamasında ve tedavi öncesinde yapılması gereken başlıca işlemler tablo 3'te sıralanmıştır.

Tablo 3. Hodgkin hastlığının tanı ve evrelendirmesinde gerekli olan başlıca işlemler¹¹

- 1) Uygun cerrahi biyopsi ve materyelin deneyimli hemato-patolojist tarafından incelenmesi
- 2) Ayrıntılı öykü ve yüksek ateş, neden, açıklanamayan terleme, kaşıntı ve kilo kaybı açısından sorgulama
- 3) Ayrıntılı fizik muayene: özellikle, Waldeyer halkası dahil tüm lenf bezi bölgelerinin muayenesi ve dalak ve karaciğer boyutlarının belirlenmesi
- 4) Laboratuvar incelemeleri: tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum alkali fosfataz düzeyi, renal fonksiyonların, karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- 5) Radyolojik incelemeler: Arka-ön ve yan toraks grafisi, toraks ve karın bilgisayarlı tomografisi, bilateral alt ekstremitte lenfanjiografisi, kemik ağrıları söz konusu ise kemik görüntülemesi

Hastalığın inisyal değerlendirmesinde prognostik faktörler arasında sayılabilecek serum CRP, beta2 mikroglobülin, albümin, LDH, bakır ve serüloplazmin düzeyleri tayin edilebilir. Bugün için bilgisayarlı tomografi, abdominal lenf bezlerinin görüntülemesi açısından yardımcı olsa da lenfanjiografinin yüksek sensitivite ve spesifisitesine sahip değildir. Bu nedenle bipedal lenfanjiografi halen evrelendirmenin vazgeçilmez bir öğesidir. Dezavantajı, teknik olarak güçlüğü ve uygulama ve değerlendirme için deneyim gerektirmesidir. Buna karşın, saptanan patolojik lenf bezlerinin tedavi sırasındaki takibinde direk karın grafileri yeterli olmaktadır. Kemik iliği biyopsisi, özellikle infra-diafragmatik tutulumu ya da semptomları, hiperkalsemi ya da yüksek alkali fosfataz düzeyi olanlarda önemlidir. Karaciğer tutulumu ile ilgili ipuçları bulunan hastalarda karaciğer biyopsisi, yüksek boyun tutulumu olan hastalarda nazofarenkse yönelik incelemeler yapılmalıdır. Galium sintigrafisi, özellikle rezidüel tümörü olan ya da nüks şüphesi bulunan hastalarda katkı sağlayabilir²⁵

Ann Arbor sınıflaması, 20 yılı aşkın bir süredir evrelemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflama üzerinde yapılan minör revizyonlarla ortaya çıkan Cotswolds sınıflaması tablo 4'te yer almaktadır.

Tablo 4. Hodgkin hastalığında Cotswolds sınıflamasına göre evrelendirme²⁶

Evre I:	Tek bir lenf düğümü bölgesi ya da lenfoid yapının tutulması
Evre II	Diafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf bezinin tutulumu (mediasten tek alan olarak kabul edilir ve bilateral hiler ganglionlar bu alana dahildir.)
Evre III	Diafragmanın her iki tarafında lenf bezlerinin yada lenfoid yapıların tutulması

- III1 splenik, hiler, çölyak
- III2 paraaortik, iliak, mezenterik nodlar
- Evre IV E olarak belirlenenlerden başka ektranodal tutulum
- A Semptom yok
- B Yüksek ateş, terleme, kilo kaybı
- X Yüksek hacimli hastalık
(Mediasten genişliği >1/3,
nodal kitlenin hacmi >10 cm)
- E Lenf tutulumunun devamı şeklinde ektranodal tutulum

CS Klinik evre
PS Patolojik evre

B kriterleri:

- Sekiz günden daha uzun süredir 38°C ya da üzerinde yüksek ateş
- Son altı ay içinde toplam vücut ağırlığının %10'u ya da daha fazla oranda kilo kaybı
- Çamaşır değiştirmeyi gerekli kılacak ölçüde gece terlemeleri

Klinik evreleme ardından hastalığı supra-diafragmatik alanlarla sınırlı bulunan ve sadece bu alanlara radyoterapi uygulanan hastalarda infra-diafragmatik nükslerin sık görülmesi, infra-diafragmatik alanları daha iyi değerlendirmeye yönelik yeni teknik arayışlarına yol açtı. Infradiafragmatik tutulumu daha iyi belirlemek ve daha yaygın tedavi alması gereken hastaları ayırdetmek amacıyla evreleme laparatomisi önce ABD'de Stanford Üniversitesi grubu tarafından, daha sonra tüm dünyada yaygın olarak

uygulanmaya başlandı. Patolojik olarak evrelenen hastaların %31 ile %46'sında abdominal lenf bezi tutulumu saptanıyordu. Bu lenf bezlerinin görüntülenmesinde lenfanjiografi ve diğer görüntüleme yöntemleri %20 ile %47 oranında yalancı negatif sonuç verebiliyordu²⁷. Sadece tanısal amaçlı uygulanan bir agresif yöntem olan evrelendirme laparatomisi, uzun yıllar evrelemenin klasik bir parçası olarak kaldı ve abdominal tutulum açısından prediktif bulguların tanımlanmasını sağladı. Günümüzde ise evreleme laparotomisinin rolü daha sınırlı hale geldi. Splenektominin ve laparotominin erken ve geç mortalite ve morbiditesi, bunda bir ölçüde rol oynarken laparotomi sonuçlarının yeni tedavi anlayışlarında tedavi tercihlerini değiştirme ihtimali giderek azaldı.

D) Tedavi

Önceleri tedavi edilemeyen bir hastalık olan Hodgkin hastalığı, bugün radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi sayesinde tedavisi mümkün bir hastalık halini aldı. Radyoterapi, erken evre hastalıkta, kemoterapi ise ileri evre hastalıkta ön plandaki tedavi modalitesi oldu²⁸.

Hodgkin hastalığında radyoterapinin öncüleri, İkinci Dünya Savaşı öncesinde Gilbert ve Chevallier oldu²⁵. Düşük dozda radyoterapi ile uzun süreden beri tümör yanıtları sağlansa da 40 Gy'lik doz ile lokalize hastalığın eradike edilebildiğinin görülmesi, tedavide bir dönüm noktası oldu. Hastalığın yayılım özelliklerinin öğrenilmesi ve evrelemenin gelişmesi sonucu uygun yaygınlıkta tedavi alanlarının seçimi ve ayrıca dozimetri ve irradasyon tekniklerindeki kaydedilen yenilikler başarı oranlarını arttırdı⁴.

Bugün için radyoterapide sıklıkla esas alınan tedavi alanları şu şekilde sıralanabilir: 1) Mantle (submandibüler, servikal, supraklaviküler, infraklaviküler, aksiller, mediastinal ve hiler lenf bezleri; 2) Paraaortik alan (abdominal vertebraların transvers çıkıntıları arasında kalan alan, dalak; 3)

Pelvik alan: ortak ilyak, hipogastrik, eksternal ilyak, inguinal (+/- femoral) lenf bezleri. Paraaortik ve pelvik alanlarının birlikte oluşturdıkları alan "ters Y" olarak isimlendirildi²⁴.

1963'e kadar beş grup kimyasal ajan Hodgkin hastalığında etkili bulundu: alkilleyici ajanlar, vinka alkaloidleri, procarbazine, methotrexate ve prednisolon. Tek ajanlı tedavilerde %30 ila 70 oranında objektif yanıt elde edilse de tam yanıt oranları %10'u aşmadı ve kalıcı remisyonlar izlenmedi. Kombinasyon kemoterapisinin ilkelerinin belirlenmesi ardından önce A.B.D. Ulusal Kanser Enstitüsünde (NCI) kullanılmaya başlanan MOPP rejimi (nitrojen mustard, vincristine, procarbazine, prednisolone) ileri evre hastalarda denendi ve %84 oranında tam yanıt ve %50'ye varan uzun süreli sağkalım elde edildi. Başta infertilite ve sekonder tümörler olmak üzere kemoterapinin bilinen erken toksisite sorun olsa da MOPP kemoterapisi ile elde edilen başarılar, tedavide bir diğer dönüm noktası oldu⁵.

Önceleri İtalyan Ulusal Tümör Enstitüsünde uygulanan ABVD rejimi (doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine) tek başına ya da MOPP'la kombine edilerek, MOPP uygulaması sonrası nükslerde etkili oldu. Daha düşük toksisiteye yol açarken MOPP ile çapraz direncin olmadığı görüldü ve randomize araştırmalarda MOPP'a üstün bulunarak giderek onun yerini aldı²⁹

Tek başına radyoterapi uygulamalarında en önemli sorun radyoterapi uygulanan alanlar dışındaki nüksler oldu. Evreleme laparotomisine rağmen sadece supra-diafragmatik radyoterapi uygulanan evre I - II hastalarda nükslerin en önemli bölümü, radyoterapi uygulanmayan diafragma altı lokalizasyonlarda görüldü. Tek başına kemoterapi uygulanan hastalarda ise inisyel lokalizasyonlarda nüksler daha sık izlendi^{30,31}. Gerek lokal, gerekse sistemik kontrolün iyileştirilmesi amacıyla hem radyoterapi, hem de kemoterapiye yer veren "kombine modaliteli tedavi" rejimleri geliştirildi. Erken evre hastalıkta yapılan gerek randomize araştırmalar,

gerekse meta-analizler kombine modaliteli tedavinin üstünlüğünü gösterdi^{32,33}. İleri evre hastalıkta ise kemoterapiye yüksek dozda radyoterapinin eklenmesi başarı oranlarını artırdı ve daha kısa süreli kemoterapileri mümkün kıldı^{34,35}. Bu katkı, otolog hemopoyetik "stem cell" nakli desteği ile yüksek dozlu kemoterapi uygulanan hastalarda büyük tümör yükü bulunan bölgelerdeki hastalığın kontrolünde de izlendi^{36,37}.

Tedavi ile elde edilen kalıcı remisyonlar sonucu bu hastalarda başta sekonder tümörler olmak üzere tedavinin geç komplikasyonları kaygı konusudur^{38,39}. Günümüzdeki eğilim, kötü prognostik faktörlere sahip hastaların, sağkalımı arttırmak ve nüksleri engellemek amacıyla yüksek yoğunluklu tedavilerle tedavi edilmesi yönündedir. Çok iyi prognoza sahip hastalarda mevcut tedavi yöntemleri ile elde edilen başarılı sonuçların daha iyileştirilmesi söz konusu olmadığından, yeterli en düşük yoğunlukta tedavi uygulanarak toksisitenin azaltılması amaçlanmaktadır.

E) Nüksler ve tedaviye refrakter hastalar

İlk tedaviler ile remisyon elde edilemeyen hastaların oranı, inisyal evre ne olursa olsun yüzde onun altında kalırken uygulanan tedavi tipi, inisyal evre ve prognostik faktörlerle bağlantılı olarak inisyal remisyonu takiben nüks oranı nispeten daha yüksektir. Nükslerin %90'ı 3 ila 5 yıl içinde görülse de nükslerin küçük bir bölümü 5, hatta 10 yılı aşkın süre sonra olabilmektedir⁴⁰. Bildirilen en geç nüks, 29 yıl sonra izlenmiştir⁴¹.

Bir çok solid tümördekinden farklı olarak birinci tedavinin başarısız olduğu hastalarda küratif tedavi şansı mevcuttur. Fakat konvansiyonel tedavi rejimleri ile başarı şansı düşüktür. Bu nedenle bu hastalar, hematopoyetik "stem cell" nakli desteği ile yüksek dozlu konsolidasyon kemoterapisi içeren tedavi uygulamalarının konusu olmuştur⁴². Bu tip araştırmalar arasında hematopoyetik "stem cell" nakli

desteği olmaksızın yüksek doz kemoterapi rejimi ile düzenli tedavi edilen hastalarda %45'i aşan oranda kalıcı remisyonlar elde edilmiřtir⁴³.

Hastalığı nüksedenlerde en sık olarak belirlenen prognostik faktör, inisyal remisyon dan nüks anına kadar geçen süredir. Bir yıldan daha kısa sürede nüks izlenenlerin prognozu, hastalığı daha geç nksedenlerden daha ktdr^{8,44,45}. Bunun dışında değişik çalışmalarda nüks anındaki hastalık yaygınlığının^{44,46}, konstitüsyonel semptomların⁴⁷, yařın⁸ ve histolojik tipin⁴⁸, hastaların akibetinde rol oynadığı gösterilmiştir.

F) POF H81 Protokolü

Fransa'nın lenfoma tedavisi alanındaki başlıca kooperatif gruplarından biri olan, eski ismiyle POF (Paris-Ouest France), yeni ismiyle GOELAMS, evre IA'dan IVB'ye tüm evre hastaların aynı tedavi prensibiyle tedavi edildiği çok merkezli prospektif bir araştırmayı uzun süre önce tamamladı. Bu araştırma Hodgkin hastalığının bir bütün olarak ele alındığı ve tüm evrelerden hastaların homojen olarak tedavi edildiği dünyadaki ilk araştırma oldu. Bu sayede Ann Arbor sınıflamasına bütünüyle bağlı kalmadan değişik prognozlara sahip olan alt gruplar belirlendi. Bu araştırmanın on yıllık takip sonuçları, 1996'da yayınlanan ya da 1997'de önümüzdeki aylarda yayınlanacak makalelerde bildirildi^{49,50,51,52}.

Araştırmaya 1 Ekim 1981'den 30 Eylül 1988'e kadar tüm evrelerden toplam 407 hasta dahil edildi. Tüm hastalara birinci sırada kemoterapi olarak evre IA hastalara sadece bir kr, diğer hastalara  kr ABVD uygulandı. Uygulanan dozlar tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. ABVD

A	Doxorubicine	25 mg/m ²	IV	gün 1 ve 15
B	Bleomycine	10 mg/m ²	IV	gün 1 ve 15
V	Vinblastine	6 mg/m ²	IV	gün 1 ve 15
D	Dacarbazine	375 mg/m ²	IV	gün 1 ve 15
	Metilprednisolon	120 mg/m ²	IV	gün 1 ve 15

28 günde bir

Kemoterapi sonrası objektif yanıt elde edilen hastalara radyoterapi uygulandı. Lineer akseleratörler ile klasik fraksiyonlar halinde tutulan lenf bezi alanlarına 40 Gy, komşu alanlara 30 Gy uygulandı. Lumbosplenik alan tüm hastalarda ışınlandı (tutulma halinde 40 Gy, aksi halde 30 Gy). Akciğer lezyonlarına ve/veya tutulma halinde karaciğere 18-20 Gy uygulandı.

Protokol tedavisi sonunda hastalıksız olan 385 kişi, tedaviyi uygulayan merkezler tarafından ilk yıl en az dört ayda bir, ikinci yıl en az altı ayda bir, daha sonra ise en az yılda bir izlenerek yanıt durumunun devamı ya da nüksler, sağkalım durumu ve tedavinin olası geç komplikasyonları düzenli olarak kaydedildi. Tedaviye yanıt oranları ve on yıllık takip sonuçları tablo 6'te gösterilmektedir.

Tablo 6. POF H81 tedaviye yanıt oranları on yıllık takip sonuçları⁹

Evre	Hasta sayısı	KT-TY	RT-TY	Hastaliksız Sağkalım	Sağkalım
IA,IB, IIA	211	%87,7	%99,1	%90,9	%90,1
IIIA	45	%64,4	%91,1	%77,6	%85,7
IIB,IIIB, IV	151	%57	%89,4	%92,7	%73,5

POF H81 protokolünün uzun süreli sonuçları üzerinde yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde klinik evrelerden bağımsız olarak tümör yüküne ilişkin kriterlerle tanımlanan ve farklı prognozlara ve benzer hasta sayılarına sahip üç grup ayırıldı⁵². Hastaların tümör yüküyle orantılı olarak artan yoğunlukta tedavilerin uygulandığı GOELAMS H97 tedavi protokolünde bu gruplar esas alındı. Bu prognostik grupların tanımları ve bu gruplardaki hastaların akibeti ile bilgiler tablo 7'da yer almaktadır.

Tablo 7. POF H81 araştırması sonuçlarına göre belirlenen evreler ve bu gruplardaki hastaların sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları⁹.

Prognostik grup	Hasta sayısı	KT-TY	RT-TY	Hastalıksız sağkalım	Sağkalım
KK M/T<0,33 ve TLB _≤ 2 ve EN tutulum yok	143	%92,3	%100	%96,8	%91,5
OK I ve II arasında yer alanlar	140	%77,9	%98,6	%88,1	%88,9
BK M/T _≥ 0,33 veya TLB _≥ 5 veya EN tutulum _≥ 2	124	%47,6	%83,9	%60,5	%67,7

M/T = mediasten genişliği (en geniş bölge)/ D₆ hizasında toraks genişliği

TLB : tutulan lenf bezi bölgesi sayısı

EN tutulum: "E" olarak belirlenenler dışında ekstanodal metastaz

HASTALAR VE YÖNTEM

A) Hastalar

Protokol tedavilerine dahil edilen 407 hastanın 16'sında primer kemoterapi sonrası objektif yanıt (kısmi yanıt ya da tam yanıt) elde edilemedi. Objektif yanıt elde edilen 391 hastanın (%96,1) 300'ünde (%73,7) tam yanıt, 91'inde (%22,4) kısmi yanıt elde edildi. Kemoterapi ardından tam yanıt elde edilen hastaların yanıt durumu, radyoterapi sonrasında değişmedi. Kısmi yanıt elde edilen hastaların 85'inde (%20,9) radyoterapi sonrasında tam yanıt elde edilirken 6'sında (%1,5) tam yanıt elde etmek mümkün olmadı. Kemoterapi sonrası yanıt elde edilemeyen ya da radyoterapi sonrası klinik olarak tam remisyona sağlanamayan toplam 22 hasta (%5,4) refrakter olarak kabul edildi. Hastaların uzun süreli takibinde 1996 yılı sonu itibarıyla tedavi sonrası tam remisyona elde edilen 385 (%94,6) hastadan 46'sında (%11,3) hastalık tekrardan belirdi ve bu hastalar nükseden hasta olarak kabul edildi. 22'si refrakter, 46'sı nükseden, birinci sıra tedavinin başarısız olduğu toplam 68 hastanın (%16,7) verilerinin yer aldığı takip fişleri ve dosyalar taranarak bu hastaların inisyal yaş, klinik ve biyolojik bulguları ve klinik evreleri, ilk sıra tedaviye verdikleri yanıt, nüks ya da refrakter olarak kabul edildikleri tarih ve o tarihteki yaş, hastalık lokalizasyonları, uygulanan tedavi tipi, hastaların yanıt durumu ve akibeti ile ilgili bilgiler taranarak değerlendirilmek üzere bir veri tabanına kaydedildi. Bu işlem için Microsof Excel 5.0 for Windows bilgisayar programından yararlanıldı.

B) Tedavi

Zorunlu istisnalar dışında refrakter ve nükseden hastaların tümüne ikinci sıra kemoterapi +/- komplementer radyoterapi uygulandı. Refrakter olan ya da nükseden hastaların tedavisi protokol kapsamında olmadığından bu hastaların tedavisi, tedavi eden hekimlerin tercihlerine göre gerçekleşti. Buna karşın bu hastaların nüks özellikleri, uygulanan tedavi ve alınan yanıtlar düzenli olarak kaydedildi. Bu hastalar, yeni bir nüks ya da sağkalım açısından izlenmeye devam edildi. İkinci sıra tedavi uygulamaları üniform bir tedavi protokolü dahilinde yapılmadığı için hastalar arasında farklılıklar mevcut oldu. Tedaviye göre değerlendirmeler yapabilmek amacıyla tedavi uygulamaları iki gruptan birine dahil edildi. Konvansiyonel tedavi grubuna, alışlagelen dozlarda kemoterapi alan hastalar dahil edilirken yüksek doz tedavi grubuna, hematopoetik kök hücresi desteği ile birlikte ya da olmaksızın, mutlak olarak 4. derece hematolojik toksisite nedeniyle hospitalizasyon gerektirecek ölçüde yüksek dozlar uygulanan hastalar dahil edildi. Konvansiyonel tedavi grubunda en sık uygulanan tedavi rejimi MOPP, yüksek doz tedavi grubunda en sık uygulanan tedavi rejimi, aynı yıllarda çok merkezli bir araştırmada sınınanan VABEM oldu⁴³. Her iki tedavi rejiminde yer alan ilaçlar, dozları ve uygulama yolları tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. MOPP VE VABEM tedavi rejimleri

MOPP

M	Nitrogen mustard	6 mg/m ² /gün	IV	gün 1 ve 8
O	Vincristine	1,4 mg/m ² /gün	IV	gün 1 ve 8
P	Procarbazine	100 mg/m ² /gün	p.o.	gün 1'den 8'e kadar
P	Prednisolone	40 mg/m ² /gün	p.o.	gün 1'den 5'e kadar

21 günde bir

VABEM

V	Vindesine	1 mg/m ² /gün	IV s.p.*	gün 1-5
A	Doxorubicine	40 mg/m ² /gün	IV s.p.*	gün 1-3
B	BCNU	140 mg/m ²	IV	gün 3
E	Etoposide	200 mg/m ²	IV	gün 3-5
M	Metilprednisolone	120 mg/m ²	IV	gün 1-5

28 günde bir

*s.p.: sürekli perfüzyon

C) İstatistikler

İkinci sıra tedaviye yanıtların değerlendirilmesinde sadece tam yanıtlar dikkate alındı, diğer hastaların hepsi bir arada ele alındı.

Nüks anına kadar geçen sürenin hesaplanmasında radyoterapinin bitimi ve hastanın hekimi tarafından nüksetmiş olarak kabul edildiği gün esas alındı.

Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında hastanın nüks ya da refrakter olarak kabul edildiği tarih ve ölüm tarihi esas alındı son bilgi

tarihinde sağ olan hastalar, o zamana kadar geçen süre sonrası için hesaplamadan düşüldü.

İkinci hastalıksız sağkalım sürelerinin hesaplanmasında nüks yada refrakter olarak kabul edildiği tarih ve ikinci nüks tarihi dikkate alındı. Son bilgi tarihine kadar nüksetmeyen ya da hastalık dışı nedenle ölen hastalar, o ana kadar geçen süre sonrası için hesaplamadan düşüldüler. İkinci sıra tedavi ile tam yanıt elde edilemeyen hastalar için bu süre (0) olarak kabul edildi.

Sağkalım oranlarının ve eğrilerinin belirlenmesinde Kaplan Meier yöntemi⁵³ kullanıldı. Alt grupların sağkalım durumları Log Rank yöntemi⁵³ ile karşılaştırıldı. Hasta kategorilerinde saptanan oranlar Pearson K² testi ile, gereken durumlarda Fisher kesin K² testi ile karşılaştırıldı. İstatistik olarak anlamlılık için iki yönlü test sonucu p değerinin 0,05 altında olması gözetildi. Tüm istatistik hesaplamalarda SPSS for Windows 5.0.1 istatistik paketi kullanıldı.

D) Kısaltmalar ve tanımlamalar

Hastaların POF H81 protokolüne dahil edildikleri ilk sıra tedavi öncesi ve sırasındaki parametreleri için "inisyal", refrakter ya da nüks olarak kabul edildikleri ana ait veriler için ise "başarısızlık anındaki" tanımlamaları kullanıldı.

Sonuçların bildirilmesinde kullanılan başlıca kısaltmalar tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Sonuçların bildirilmesinde kullanılan başlıca kısaltmalar

a.d. : İstatistik olarak anlamlı değil

TLB : Tutulan lenf bezi alanı sayısı (Number of Territories)

M/T : Mediasten genişliği (hastalık tutulumu olan en geniş bölge) / D₆

hizasında toraks genişliği

EN tutulum veya ENT: "E" olarak belirlenenler dışında ekstanodal metastaz

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

SD : Supra-diafragmatik

ID : Infra-diafragmatik

TY : Tam yanıt

KY : Kısmi yanıt

S : Stabilite

P : Progresyon

KT : Kemoterapi

RT : Radyoterapi

İn situ : Radyoterapi alanı içinde yer alan (radyoterapi alanı kenarında olan nükslerde bu gruba dahil edildi.)

RDLB : Radyoterapi uygulanan alan dışında yer alan lenf bezi

Tümör yüküne göre evreleme: KK : Küçük tümör kitlesi

OK : Orta tümör kitlesi

BK : Büyük tümör kitlesi

Histoloji*: LZ (I) : Lenfositten zengin

NS (II) : Nodüler sklerozan

MS (III) : Mikst sellülarite

LF (IV) : Lenfositten fakir

* İstatistiklerde, histolojik açıdan sınıflanamayan hastalar, MS-LF hastalar ile birlikte ele alındı.

SONUÇLAR

A) Hastaların inisyal özellikleri

22'si refrakter ve 46'sı nükseden 68 hastanın ayrı ayrı ve bir arada tanı anındaki özellikleri ve ilk sıra tedavileri ardından yanıt durumları ile ilgili bilgiler tablo 10 ve tablo 11'de gösterilmektedir. Rakamlar, ilgili özelliğe sahip hasta sayısını, parantez içindeki yüzdeler ise ilgili hasta sayısının o gruptaki hasta sayısına olan oranını yansıtmaktadır.

Tablo 10. Hastaların ilk tanı anındaki özellikleri

	Refrakter	Nüks	Toplam
Sayı	22	46	68
Erkek	11 (%50)	30 (%65,2)	41 (%60,3)
Kadın	11 (%50)	16 (%34,8)	27 (%39,7)
Evre I	0	3 (%6,5)	3 (%4,4)
II	5 (%22,7)	22 (%47,8)	27 (%39,7)
III	10 (%45,5)	11 (%23,9)	21 (%30,9)
IV	7 (%31,8)	10 (%21,7)	17 (%37,0)
A	6 (%27,3)	23 (%50)	29 (%42,6)
B	16 (%72,7)	23 (%50)	39 (%57,4)
TLB 1-2	3 (%13,6)	11 (%23,9)	14 (%20,6)

	3-4	6 (%27,3)	20 (%76,9)	26 (%38,2)
	≥ 5	13 (%59,0)	15 (%32,6)	28 (%41,2)
M/T	0	5 (%22,7)	11 (%23,9)	16 (%23,5)
	<0,33	5 (%22,7)	12 (%26,1)	17 (%25)
	$\geq 0,33$ ve<0,45	6 (%27,3)	12 (%26,1)	18 (%26,5)
	$\geq 0,45$	6 (%27,3)	11 (%23,9)	17 (%25)
ENT	0	15 (%68,2)	36 (%78,3)	51 (%75)
	1	4 (%18,2)	8 (%17,4)	12 (%17,6)
	≥ 2	3 (%13,6)	2 (%4,3)	5 (%7,4)
Tümör yükü	KK	0	5 (%10,9)	5 (%7,4)
	OK	4 (%18,2)	15 (%32,6)	19 (%27,9)
	BK	18 (%81,9)	26 (%56,5)	44 (%64,7)
Histoloji	I	0	3 (%6,5)	3 (%4,4)
	II	13 (%59,1)	30 (%65,2)	43 (%63,2)
	III	7 (%31,8)	9 (%19,6)	16 (%23,5)
	IV	1 (%4,5)	2 (%4,3)	3 (%4,4)
	sınıflanamayan	1 (%4,5)	2 (%4,3)	3 (%4,4)
Yaş	<40	13 (%59,1)	34 (%73,9)	47 (%69,1)
	≥ 40	9 (%40,9)	12 (%26,1)	40 (%58,8)
ESH	<40 mm/h	9 (%40,9)	19 (%41,3)	47 (%69,1)
	≥ 40 mm/h	13 (%59,1)	27 (%58,7)	40 (%58,8)

Tablo 11. Hastaların inisyel tedavideki yanıt durumları

	Refrakter	Nüks	Toplam
Sayı	22	46	68
<i>Primer kemoterapi sonrası</i>			
TY	0	25 (%54,3)	25 (%36,8)
KY	6 (%27,3)	21 (%45,7)	27 (%39,7)
Stabilite ya da progresyon	16 (%72,7)	—	16 (%23,5)
<i>Radyoterapi sonrası</i>			
TY	—	46 (%100)	46 (%67,6)
KY, stabilite ya da progresyon	6 (%28,3)	—	6 (%8,8)
Protokol RT'si uygulanmayan	16 (%72,7)	—	16 (%23,5)

Tablo 10'da görüldüğü gibi ilk sıra tedavinin başarısız olduğu hastalar arasında refrakter hastalarda, inisyel olarak ileri evre hastalığa sahip olanların oranı ilk remisyon ardından nükseden hastalardakine göre daha yüksek olarak bulundu ($p < 0,05$). Bu eğilim, tümör yükü açısından yapılan oranlamada da görüldü, fakat istatistik olarak anlamlı bulunmadı.

B) Hastaların başarısızlık anındaki özellikleri

Birinci sıra tedavi ile tam yanıt elde edilen hastalarda 1996 sonuna kadar saptanan nükslerin %50'si, radyoterapi bitimini takip eden ilk iki yıl içinde oldu, yüzde yetmiş aşan kısmı ise ilk üç yıl içinde oldu. En erken nüks, tedavi bitiminden üç ay sonra, en geç nüks ise onbir yıl sonra saptandı.

Tedavi bitiminden sonra geçen yıl itibarıyla nüks sayıları, yıl sonu itibarıyla kümülatif nüks sayıları ve yüzde oranları tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12. Tedavi bitiminden sonraki yıl dilimleri içinde saptanan nüks, o yıl itibarıyla toplam nüks sayıları ve oranlar

Yıl	Nüks sayısı	Oran	Kümülatif	
			Nüks sayısı	Oran
1	11	%23,9	11	%23,9
2	12	%26,1	23	%50
3	10	%21,7	33	%71,7
4	3	%6,5	36	%78,3
5	1	%2,2	37	%80,4
6	3	%6,5	40	%87,0
7	2	%4,3	42	%91,3
8	1	%2,2	43	%93,5
9	2	%4,3	45	%97,8
10	0	%0	45	%97,8
11	1	%2,2	46	%100

Hastalık, nükseden hastaların 27'sinde (%58,7) sadece lenf bezlerinde, 14'ünde (%30,4) hem lenf bezlerinde, hem ektranodal lokalizasyonlarda, 5'inde (%10,9) sadece ektranodal lokalizasyonlarda tekrar belirdi. Lenf bezi nüksleri dikkate alındığında 33 hastada (%71,7)

hastalık radyoterapi uygulanmış olan bölgelerde nüksetti. Bu 33 hastanın 25'inde hastalık sadece inisyel tutulum bölgelerinde, 5'inde (%10,9) inisyel tutulum alanı ile birlikte komşu lenf bezi alanlarında, 3'ünde (%6,5) ise sadece komşu lenf bezi alanlarında nüks izlendi. 8 hastada (%17,4) nüks, radyoterapi uygulanmamış olan alanlar ile sınırlı oldu. Ekstranodal nüksler de dikkate alındığında, hastalık sadece 17 hastada inisyel tutulum bölgeleriyle sınırlı kaldı. Hastaların başarısızlık anındaki özelliklerinin ve nüks lokalizasyonlarının dağılımı ile ilgili bilgiler tablo 13'te, ekstranodal nükslerde organlara göre dağılımı tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 13. Hastaların başarısızlık anındaki özelliklerinin ve nüks lokalizasyonlarının dağılımı

	Refrakter	Nüks	Toplam
Sayı	22	46	68
Evre I-II	4 (%18,2)	21 (%45,7)	25 (%36,8)
III	10 (%45,5)	6 (%13,0)	16 (%23,5)
IV	8 (%36,4)	19 (%41,3)	27 (%39,7)
TLB ≤ 1	5 (%22,7)	42 (%91,3)	47 (%30,9)
≥ 2	17(%22,7)	4 (%8,7)	21 (%69,1)
Mediasten (-)	6 (%27,3)	27 (%58,7)	33 (%48,5)
(+)	16 (%72,7)	19 (%41,3)	35 (%51,5)
ENT 0	15 (%68,2)	27 (%58,7)	33 (%48,5)
1	4 (%18,2)	14 (%30,4)	18 (%26,5)
≥ 2	3 (%13,6)	5 (%10,9)	8 (%11,8)

Yaş <40	13 (%59,1)	29 (%63,0)	42 (%61,8)
≥40	9 (%40,9)	17 (%37,0)	26 (%38,2)
Sadece Lenf bezi	15 (%68,2)	27 (%58,7)	42 (%61,8)
Lenf bezi + ENT	7 (%31,8)	14 (%30,4)	21 (%30,9)
Sadece ENT	0 (%0)	5 (%10,9)	5 (%7,3)
Sadece SD	6 (%27,3)	25 (%54,3)	31 (%45,6)
SD + ID	15 (%68,2)	7 (%31,8)	22 (%32,4)
Sadece ID	1 (%4,5)	9 (%13,4)	10 (%14,7)
Sadece İn situ		30 (%65,2)	
İN situ + RDLB		3 (%6,5)	
Sadece RDLB		8 (%17,4)	

Tablo 14. Ekstranodal nükslerde organlara göre dağılım

	Refrakter	Nükseden	Toplam
<i>Toplam hasta sayısı</i>	7	19	26
Akciğer	1	11	12
Karaciğer	4	6	10
Kemik iliği	2	3	5
Kemik	3	4	7
Cilt	0	1	1
MSS	0	1	1

Ekstranodal nükslerde nüks lokalizasyonu sadece bir hastada inisyal olarak tutulmuş olan bir organda oldu (kemik iliği). Akciğer nüksü bulunan 11 hastadan 2'sinde evre 4 olarak kabul edilen akciğer metastazı olmasa da lenf bezi alanına süreklilik itibarıyla "E" tipi akciğer tutulumu mevcuttu. Ekstranodal nüksü olan 19 hastadan sadece altısının inisyal klinik evresi (biri hariç farklı organların tutulumuyla) evre 4'tü.

C) Tedavi

Nükseden bir, refrakter üç, toplam dört hastaya hastalığın hızlı progresyonu ve genel durumlarının uygun olmaması nedeniyle ikinci sıra tedavi uygulanmadı. Bunun dışında yüksek doz ve konvansiyonel kemoterapi +/- radyoterapi uygulanan hasta sayısı tablo 15'de gösterilmektedir.

Tablo 15. Hastaların uygulanan tedavi tipine göre dağılımı

	Refrakter	Nükseden	Toplam
Tedavi almayan	3 (%13,6)	1 (%2,2)	4 (%5,9)
Konvansiyonel tedavi	9 (%41,5)	21 (%45,7)	30 (%44,1)
Yüksek dozlu tedavi	10 (%47,3)	24 (%52,2)	34 (%50)

Konvansiyonel kemoterapi alan otuz hastanın 23'ünde ikinci sıra kemoterapi rejimi MOPP, diğer yedisinde Hodgkin hastalığında etkinliği bilinen ilaçların standart dozlarda kullanıldığı başka rejimler oldu. Yüksek dozda kemoterapi alan hastaların otuzbirine VABEM uygulandı, üç hasta ise otolog periferik stem hücresi desteği ile yüksek dozda konsolidasyon kemoterapisi içeren rejimlerle tedavi edildi (2 kişi BEAM, 1 kişi CBV + TBI).

D) İkinci sıra tedaviye yanıt

68 hastanın 41'inde ikinci sıra tedavi ile tam yanıt elde edildi. Aşağıda prognozla ilgili alt başlıklarda görüleceği gibi uzun süreli sağkalım için ikinci sıra tedaviye yanıt şart olduğundan inisyal ve başarısızlık anındaki farklı özelliklere göre belirlenen alt gruplarda, tam yanıt oranları belirlenerek karşılaştırıldı (tablo 16 ve tablo 17).

Tablo 16. İnisyal özelliklere ilişkin değişik parametrelere göre alt gruplardaki tam yanıt oranlarının karşılaştırılması

	Refrakter	Nüks	Toplam
Tüm hastalar	11/22 = %50	31/46 = %67,4	42/68 = %61,8
Erkek	6/11 = %54,5	20/30 = %66,7	26/41 = %63,4
Kadın	5/11 = %45,5 a.d.	11/16 = %68,8 a.d.	16/27 = %59,3 a.d.
Evre I-II	3/5 = %60	17/25 = %68	20/30 = %66,7
III	6/10 = %60	7/11 = %63,6	13/21 = %61,9
IV	2/7 = %28,6 a.d.	7/10 = %70 a.d.	9/17 = %52,9 a.d.
A	5/6 = %83,3	14/23 = %60,9	19/29 = %65,5
B	6/16 = %37,5 a.d.	17/23 = %73,9 a.d.	23/59 = %59 a.d.
KK	—	3/5 = %60	3/5 = %60
OK	9/18 = %50	8/15 = %53,3	10/19 = %52,6
BK	2/8 = %25 a.d.	8/12 = %66,7 a.d.	29/44 = %65,9 a.d.

Histoloji I-II	9/14 = %64,3	23/34 = %67,6	32/48=%66,7
III-IV	2/8 = %25 a.d.	8/12 = %66,7 a.d.	10/20=%50 a.d.
ESH <40	6/9=%66,7	16/19 = %84,2	22/28=%78,6
≥40	5/13=%38,5 a.d.	15/27 = %55,6 p<0,05	20/40=%50 p<0,02
Yaş <40	9/13=%69,2	27/34 = %79,4	36/47=%76,6
>40	2/9=%22,2 p<0,05	4/12 = %33,3 p<0,004	6/21=%28,6 p<0,0002
1.KT-TY	---	17/25=%68	17/25=%68
1.KT-KY	0/6=%0	14/21=%66,7	14/27=%51,9
1.KT-yanıtsız	11/16=%68,8 a.d.	---	11/16=%68,8 a.d.

Tablo 17. Başarısızlık anındaki özelliklere ilişkin değişik parametrelere göre alt gruplardaki tam yanıt oranlarının karşılaştırılması

	Refrakter	Nüks	Toplam
<i>Tüm hastalar</i>	11/22=%50	30/41=%73,2	41/68=%60,3
Nüks anına kadar geçen süre			
<12 ay -		10/11 = %90,9	
≥12 ay -		21/35 = %60 a.d.	
Evre I-II	3/4 = %75	17/21 = %81,0	20/25 = %80
III	6/10 = %60	4/6 = %66,7	10/16 = %62,5
IV	2/8 = %25 a.d.	10/19 = %52,6 a.d.	12/27 = %44,4 p<0,04

Yaş <40	9/13 = %69,2	23/29 = %79,3	33/42 = %78,6
>40	2/9 = %%22,2 a.d.	8/17 = %47,1 p<0,03	10/26 = %38,5 p<0,01
Konvansiyonel tedavi	4/9 = %44,4	12/21 = %57,1	13/30 = %43,3
Yüksek dozlu tedavi	7/10 = %70 a.d.	19/24 = %79,2 a.d.	26/34 = %76,5 p<0,05.

E) Sağkalım

1996 itibarıyla 68 hastadan 43'ü (%63,2) kaybedildi. Ölüm oranı, refrakter hastalarda daha yüksek oldu (18/22 = %81,8). Bu oran nüksedenlerde daha düşük oldu (25/46 = %54,3).

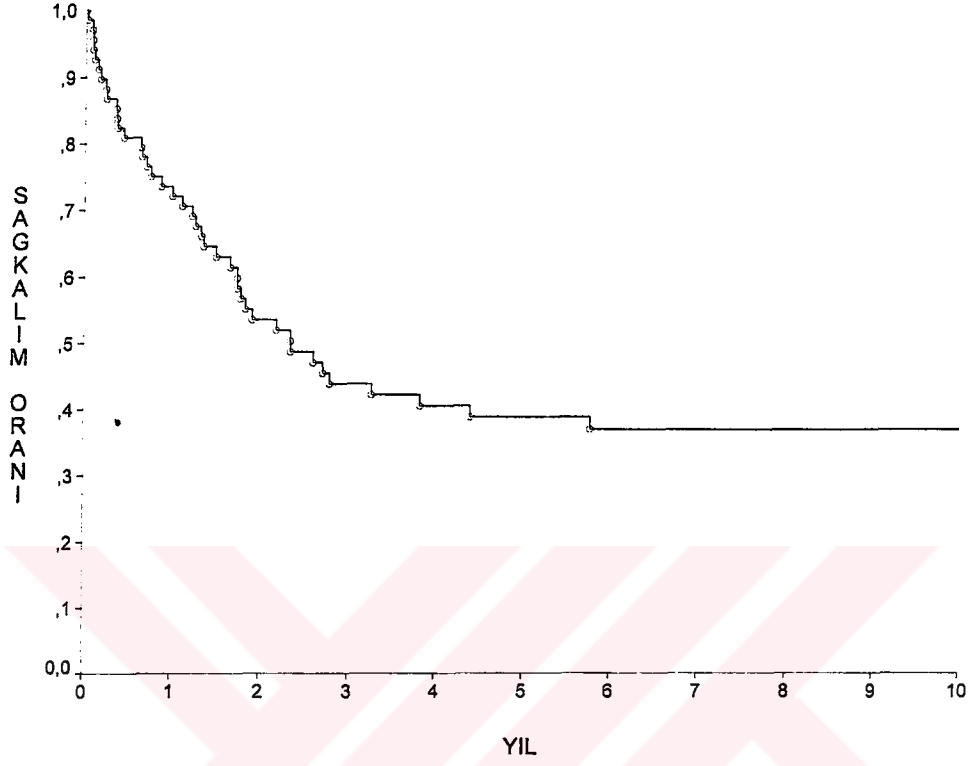
Sağkalan hastalarda başarısızlık anından son bilgi tarihine kadar geçen medyan takip süresi, refrakter hastalarda 143 ay, nüksedenlerde 81 ay, tüm hastalarda 86 ay oldu.

Yıllara göre sağkalım oranları tablo 18'de, sağkalım eğrileri ise şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

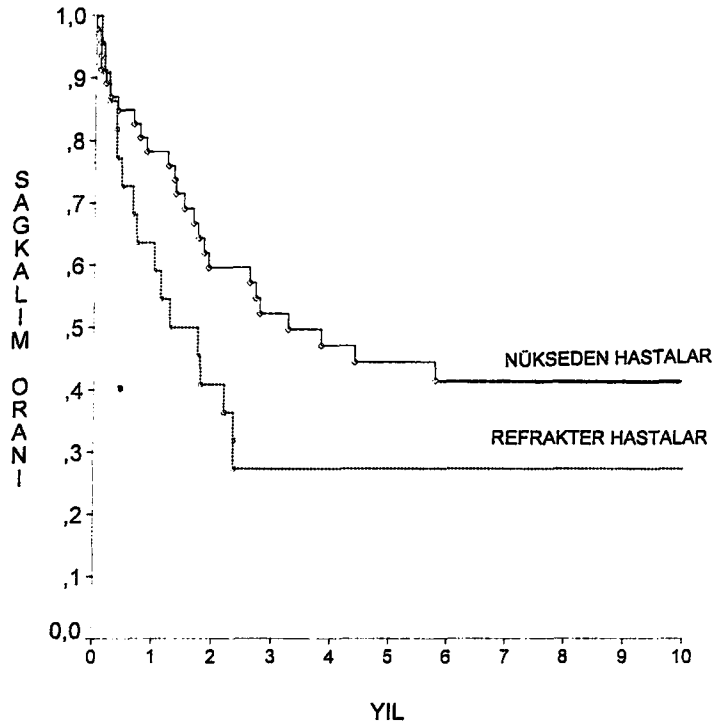
Tablo 18. Yıllara göre sağkalım oranları

	Refrakter	Nüks	Toplam
1 yıl	%63,6	%78,2	%72,0
2 yıl	%40,9	%59,6	%53,5
3 yıl	%27,3	%52,1	%43,8
4 yıl	%27,3	%47,0	%40,5
5 yıl	%27,3	%44,4	%38,8
10 yıl	%27,3	%41,5	%36,9
Medyan sağkalım	15 ay	39 ay	28 ay
(%95 güven aralığı)	(5-26)	(14-65)	(16-40)

Şekil 1. Tüm hastalara ilişkin sağkalım eğrisi



Şekil 2. Refrakter ve nükseden hastaların ayrı ayrı sağkalım eğrileri

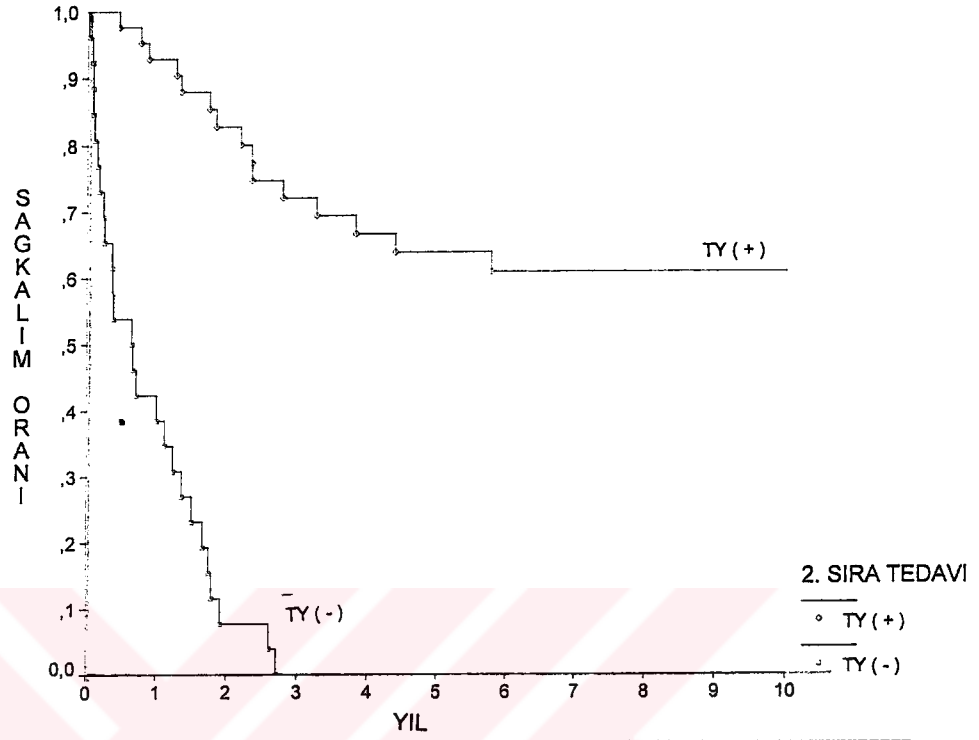


Sağkalım açısından prognostik faktörleri belirlemek için yapılan karşılaştırmalarda, uzun süreli sağkalım için ikinci sıra tedaviye tam yanıt elde etmenin şart olduğu görüldü. İkinci sıra tedaviye tam yanıt durumuna göre sağkalım oranları ve medyan sağkalım süreleri tablo 19'de, sağkalım eğrileri şekil 3, 4 ve 5'de gösterilmiştir.

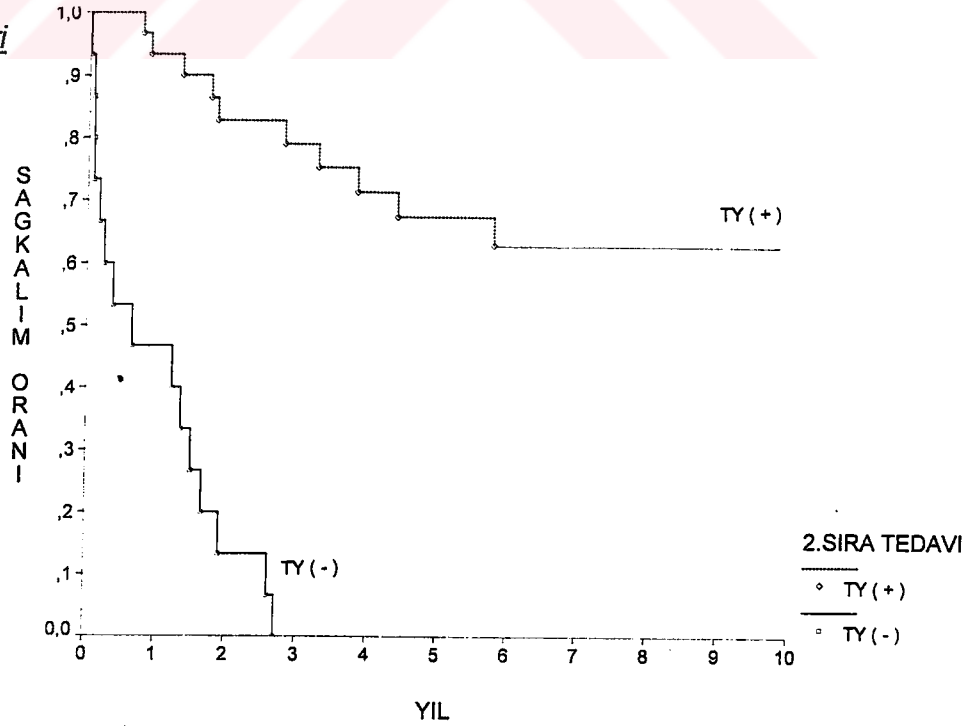
Tablo 19. İkinci sıra tedaviye tam yanıt durumuna göre sağkalım oranları ve medyan sağkalım süreleri

		Refrakter	Nüks	Toplam
1 yıl	TY (+)	%90,9	%93,4	%95,2
	TY (-)	%27,3	%467,7	%38,5
2 yıl	TY (+)	%81,8	%82,9	%82,7
	TY (-)	%0	%20	%7,7
3 yıl	TY (+)	%54,6	%79,1	%72,1
	TY (-)	%0	%0	%0
5 yıl	TY (+)	%54,6	%67,4	%63,8
	TY (-)	%0	%0	%0
Medyan sağkalım	TY(+)	138 ay	>161 ay	138 ay
	TY (-)	8 ay p<0,0001	6 ay p<0,0001	8 ay p<0,0001

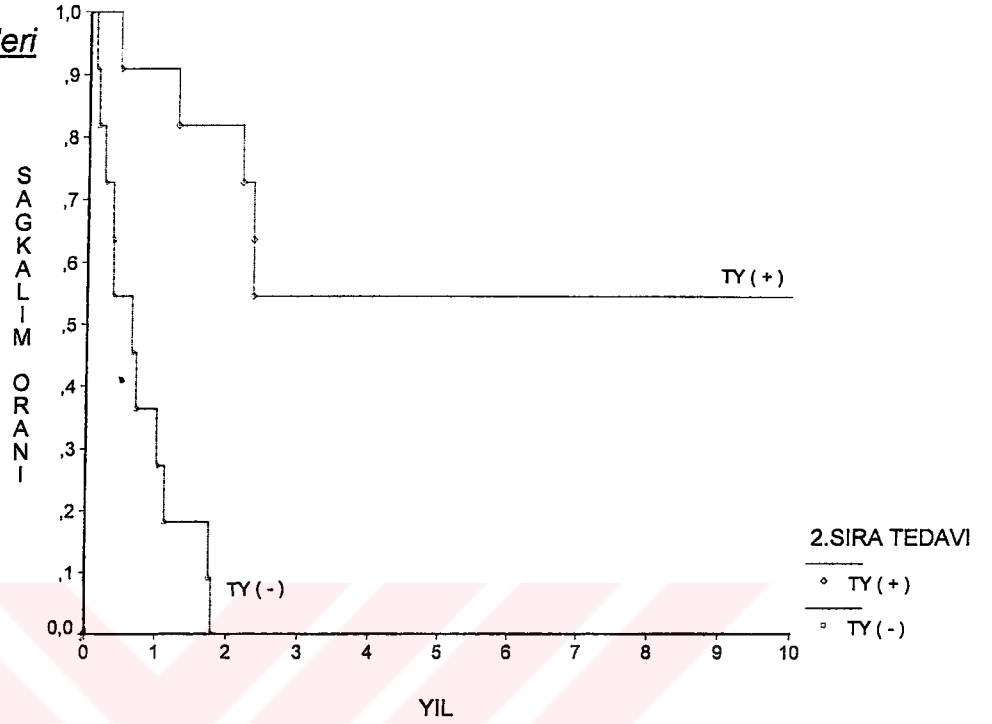
Şekil 3. Tüm hastaların ikinci sıra tedaviye yanıt durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 4. Refrakter hastaların ikinci sıra tedaviye yanıt durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 5. Nükseden hastaların ikinci sıra tedaviye yanıt durumuna göre sağkalım eğrileri



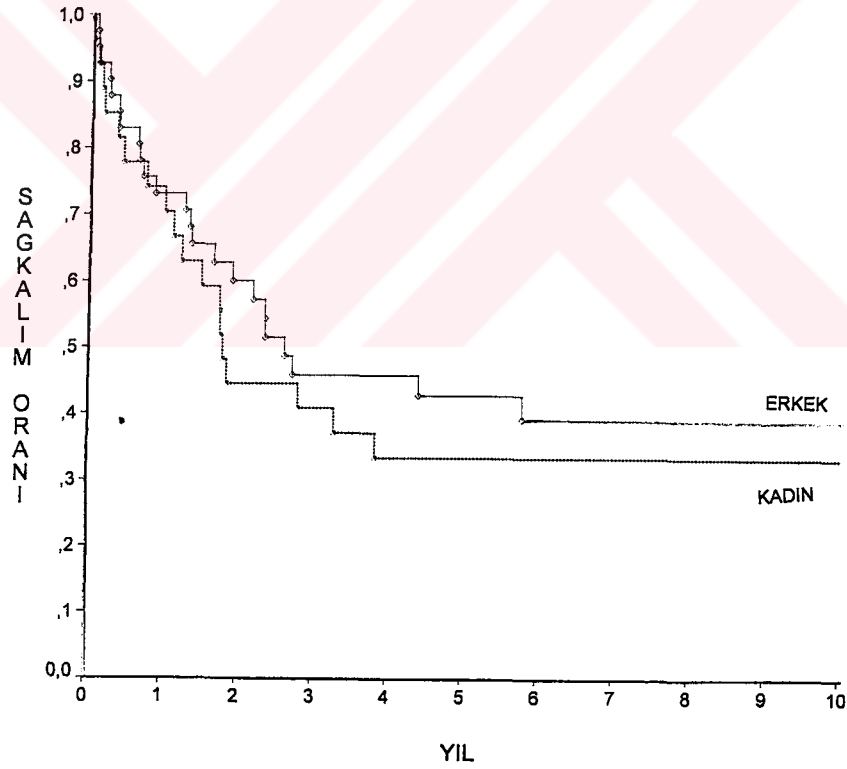
Tüm hastalara, refrakter ve nükseden hastalara ait inisyal özelliklere göre beş yıllık sağkalım oranları, medyan sağkalım süreleri tablo 20'de gösterilmiştir. Medyan sağkalım süreleri, parantez içinde gösterilmiştir. Tüm hastalara ait inisyal özelliklere göre sağkalım eğrileri şekil 6-13'de yer almaktadır.

Tablo 20. İnisyel özelliklere ilişkin değişik parametrelere göre alt gruplardaki 5 yıllık sağkalım oranlarının ve medyan sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

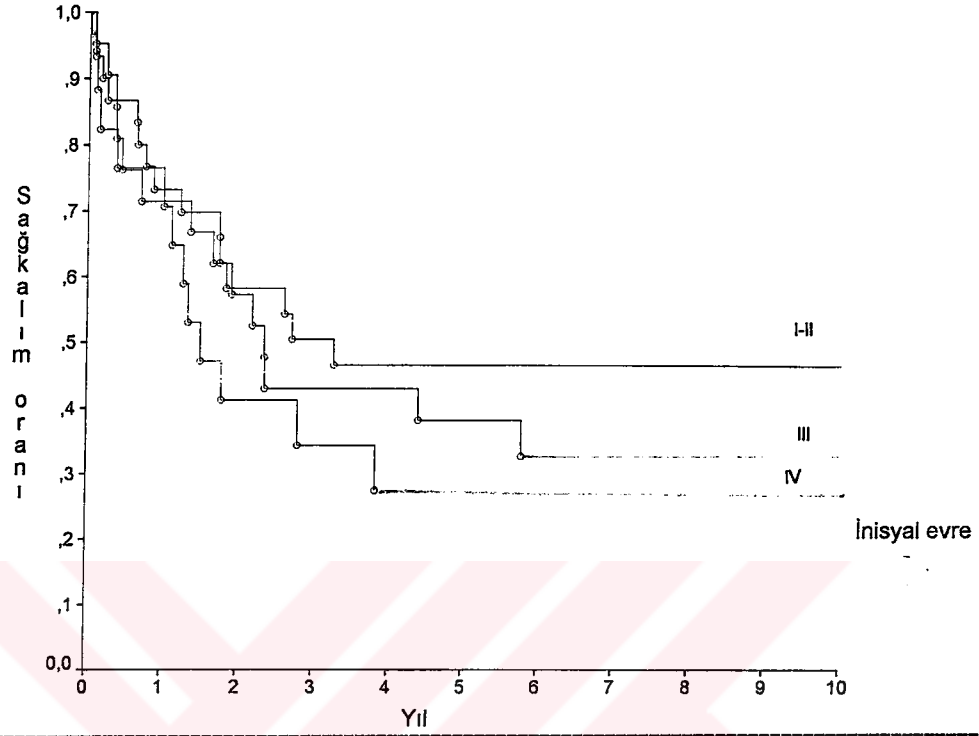
		Refrakter	Nüks	Toplam
Tüm hastalar		%27,3 (15 ay)	%44,4 (39 ay)	%38,8 (28 ay)
Erkek		%18,2 (15 ay)	%52,7 (69 ay)	%42,7 (31 ay)
Kadın		%36,4 (21 ay) a.d.	%31,2 (48 ay) a.d.	%33,3 (21 ay) a.d.
Evre	I-II	%60 (93 ay)	%43,4 (33 ay)	%46,5 (39 ay)
	III	%20 (9 ay)	%54,6 (69 ay)	%38,1 (28 ay)
	IV	%14,3 (13 ay) a.d.	%36 (33 ay) a.d.	%27,5 (18 ay) a.d.
	A	%33,3 (28 ay)	%53,1 (69 ay)	%48,1 (33 ay)
	B	%25 (12 ay) a.d.	%37,7 (39 ay) a.d.	%32,7 (21 ay) a.d.
KK		---	%53,3 (>98 ay)	%53,3 (>98 ay)
OK		%25 (21 ay)	%45,0 (33 ay)	%40,2 (28 ay)
BK		%27,8 (13 ay) a.d.	%43,3 (46 ay) a.d.	%37,0 (21 ay) a.d.
Histoloji	I-II	%35,7 (22 ay)	%41,4 (39 ay)	%39,8 (33 ay)
	III-IV	%12,5 (4 ay) a.d.	%52 (69 ay) a.d.	%35,5 (21 ay) a.d.
ESH	<40	%33,3 (26 ay)	%59,9 (>112 ay)	%51,1 (69 ay)
	≥40	%23,1 (42 ay) a.d.	%34,1 (33 ay) a.d.	%30,6 (21 ay) a.d.
Yaş	<40	%38,5 (28 ay)	%53,1 (69 ay)	%48,9 (81 ay)

>40	%11,1 (12 ay) a.d.	%15,0 (16 ay) p<0,02	%14,5 (15 ay) p<0,005
1.KT-TY	---	%52,8 (69 ay)	%52,8 (69 ay)
1.KT-KY	%0 (4 ay)	%34,6 (39 ay)	%26,9 (20 ay)
P - S	%37,5 (26 ay) a.d.	---	%37,5 (26 ay) a.d.

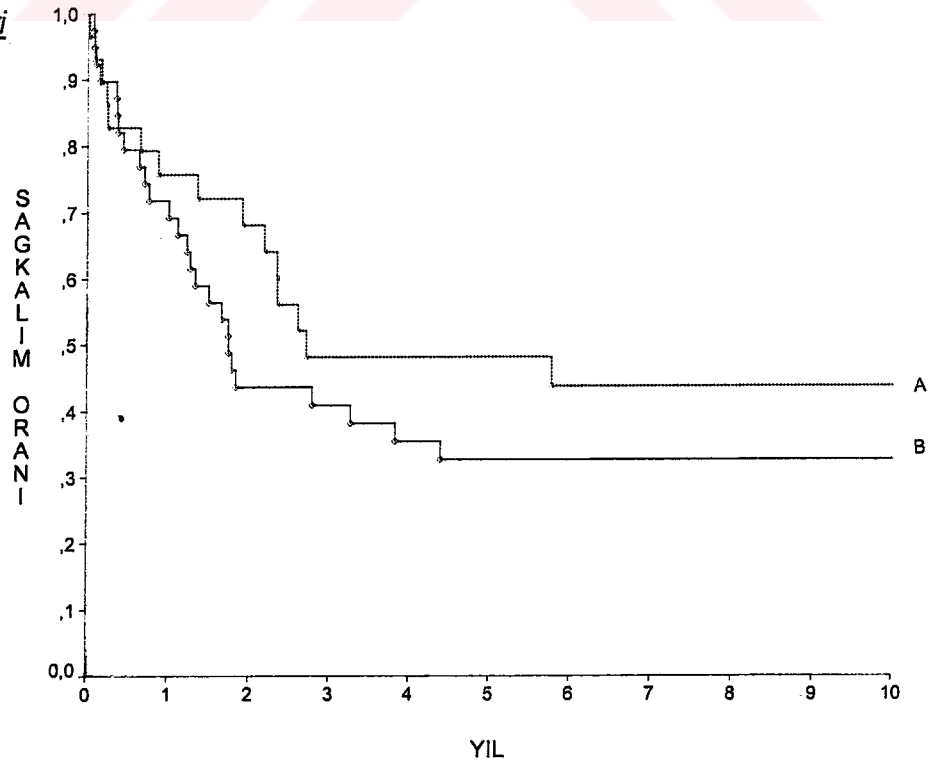
Şekil 6. Tüm hastalarda cinsiyete göre sağkalım eğrileri



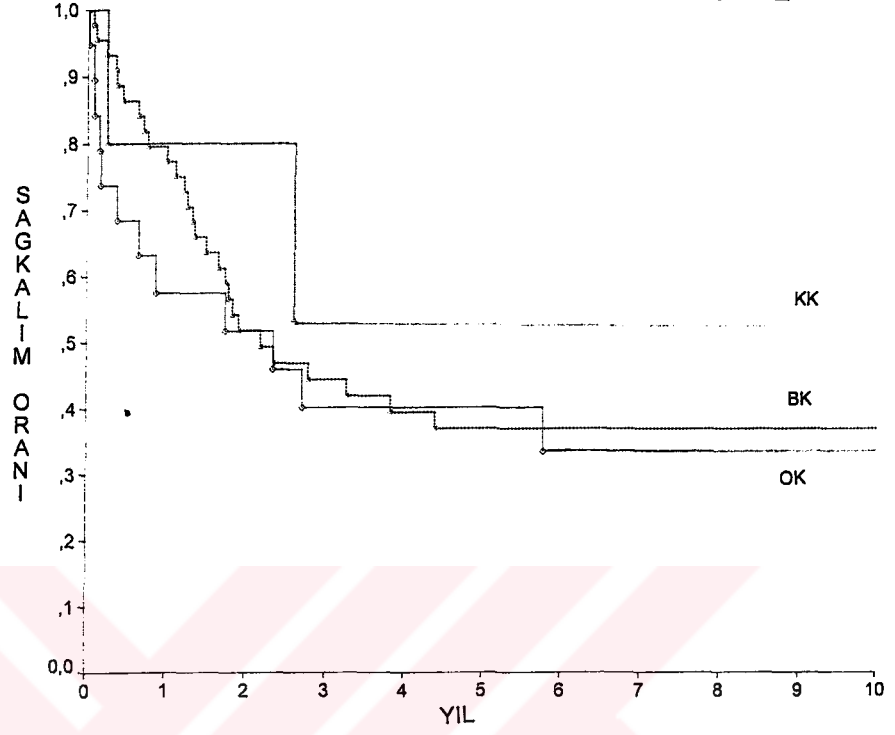
Şekil 7. Tüm hastalara ait inisyel evrelere göre sağkalım eğrileri



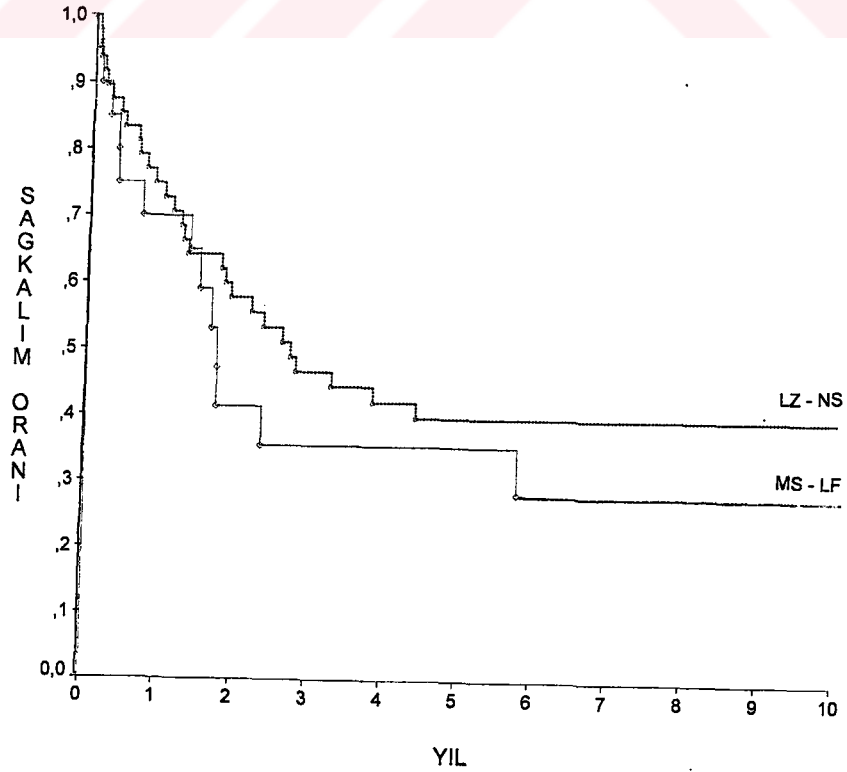
Şekil 8. Tüm hastalarda inisyel konstitüsyonel semptom durumuna göre sağkalım eğrileri



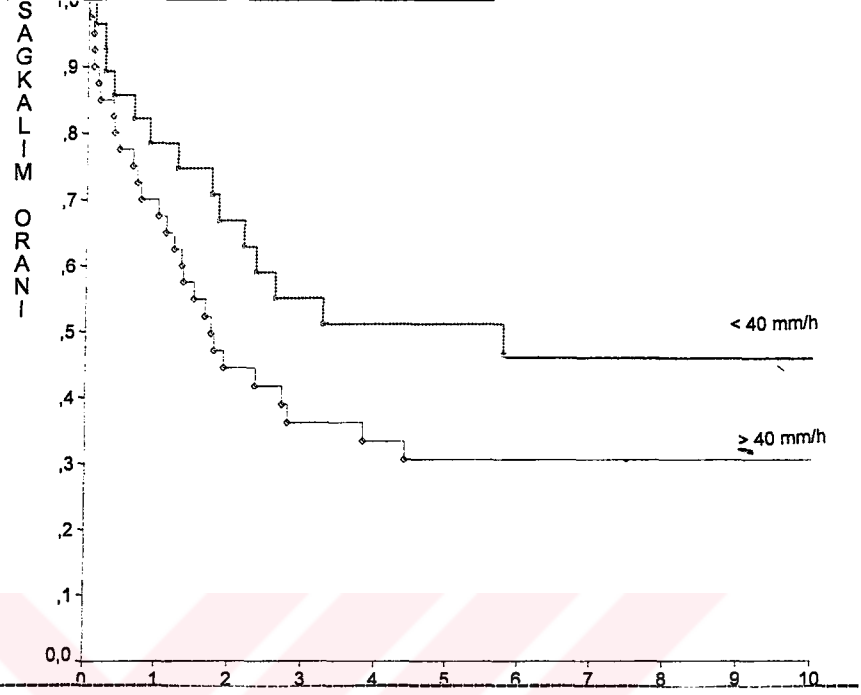
Şekil 9. Tüm hastalarda tümör yükü evrelerine göre sağkalım eğrileri



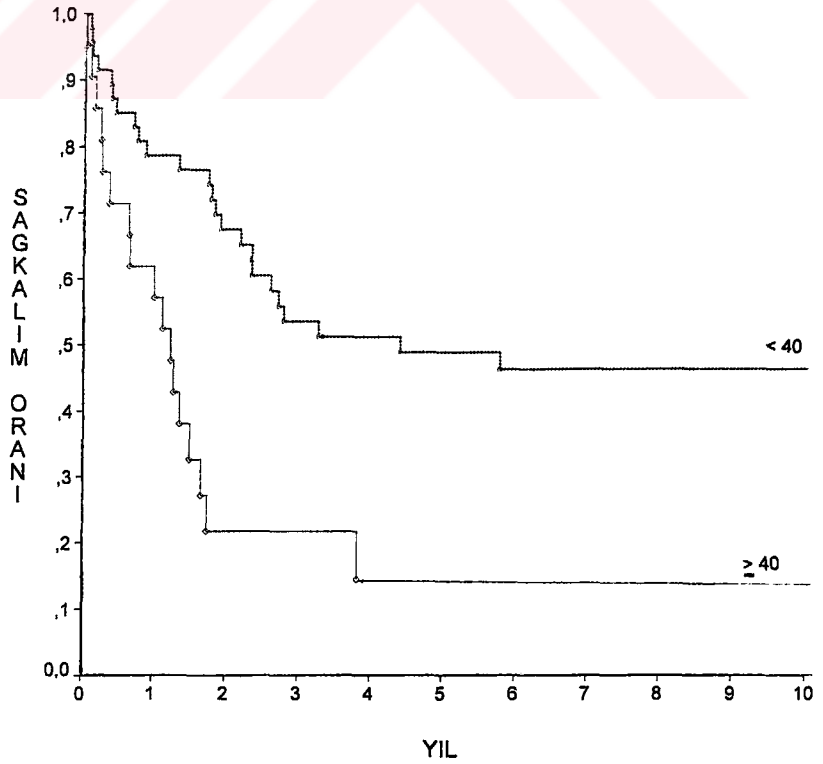
Şekil 10. Tüm hastalarda histolojik tipe göre sağkalım eğrileri



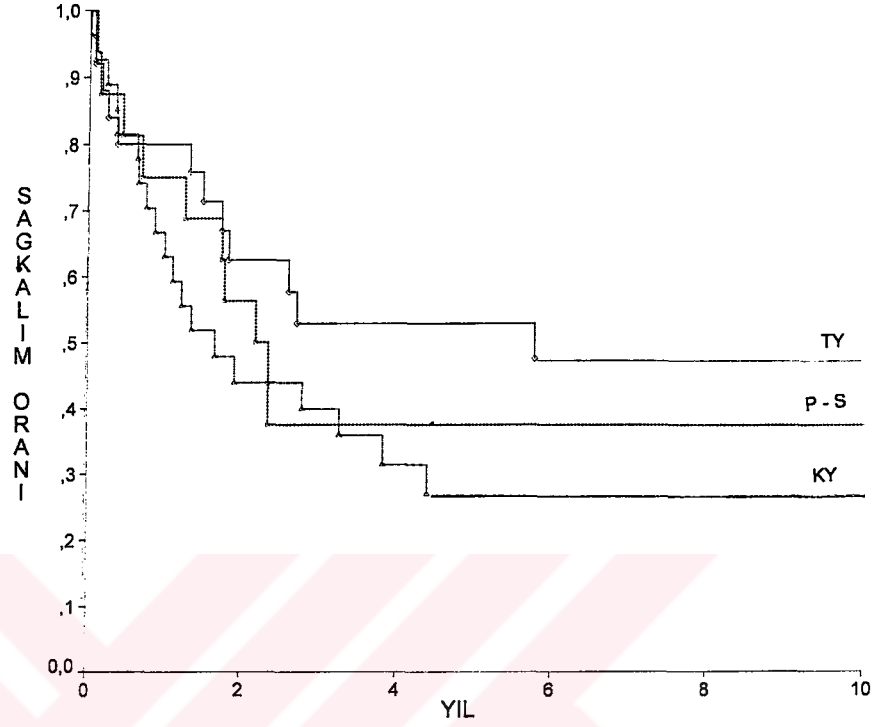
Şekil 11. Tüm hastalarda inisyel eritrosit sedimentasyon hızı durumuna göre sağkalım eğrileri (ESH<40 mm/h vs ESH>40 mm/h)



Şekil 12. Tüm hastalarda inisyel yaş durumuna göre sağkalım eğrileri (<40 vs >40)



Şekil 13. Tüm hastalarda birinci sıra kemoterapiye yanıt durumuna göre sağkalım eğrileri

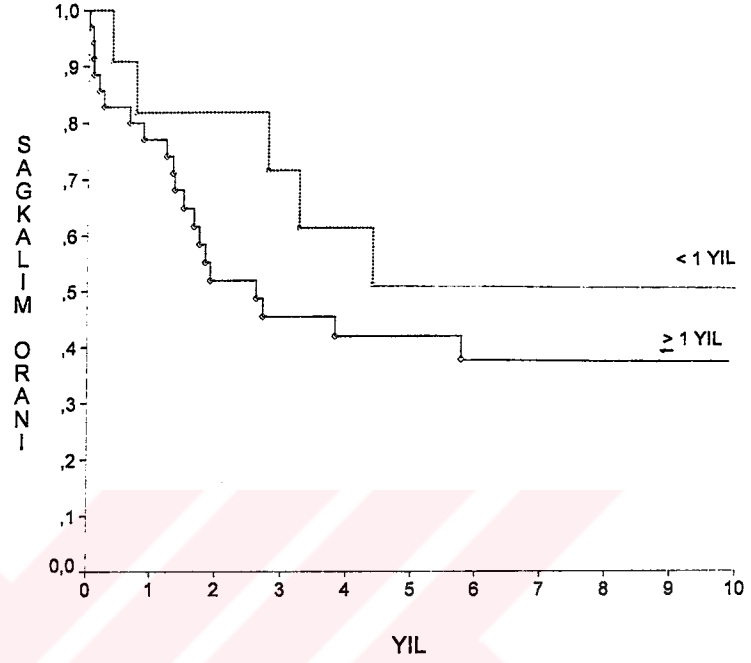


Tüm hastalara, refrakter ve nükseden hastalara ait başarısızlık anındaki özelliklere göre beş yıllık sağkalım oranları ve medyan sağkalım süreleri tablo 21'de, tüm hastalara ait, başarısızlık anındaki özelliklere göre sağkalım eğrileri şekil 14-17'de gösterilmiştir.

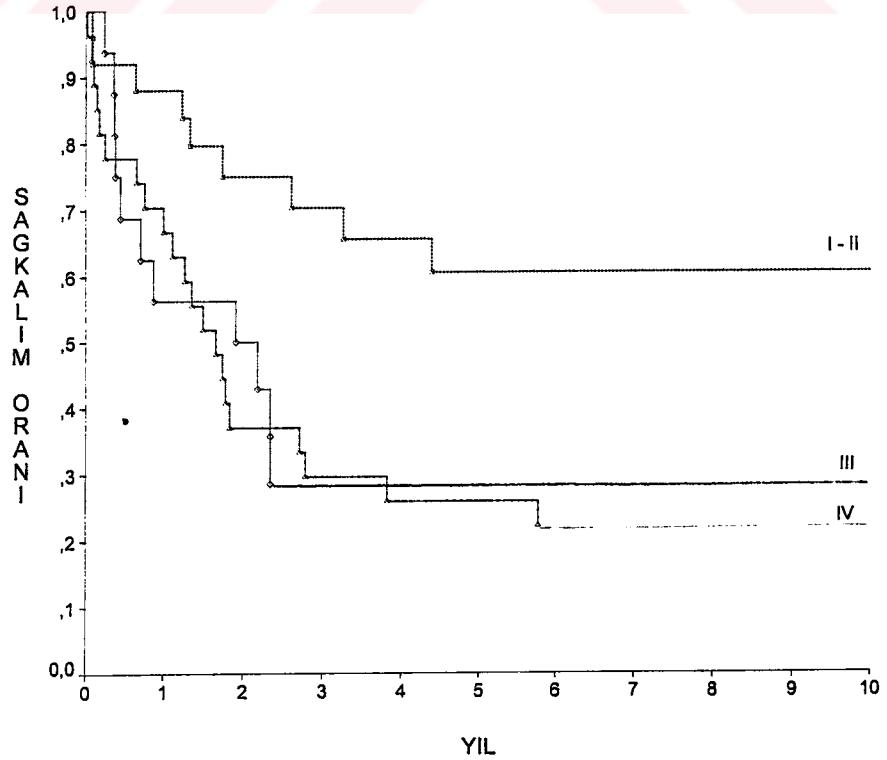
Tablo 21. Başarısızlık anındaki özelliklere ilişkin değişik parametrelere göre 5 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırılması

	Refrakter	Nüks	Toplam
Tüm hastalar	%27,3 (15 ay)	%44,4 (39 ay)	%38,8 (28 ay)
Nüks anına kadar geçen süre:			
<12 ay		%51,1 (>161 ay)	
≥12 ay		%41,9 (31 ay) a.d.	
Evre I-II	%75 (138 ay)	%56,9 (>98 ay)	%60,5 (138 ay)
III	%20 (9 ay)	%50 (23 ay)	%28,6 (23 ay)
IV	%12,5 (13 ay) a.d.	%31,6 (22 ay) a.d.	%25,9 (20 ay) p<0,05
Yaş <40	%38,5 (28 ay)	%52,7 (69 ay)	%48,2 (39 ay)
>40	%11,1 (12 ay) p<0,05	%27,5 (20 ay) p<0,05	%22,4 (15 ay) p<0,05
Konvansiyonel tedavi	%25 (12 ay)	%36,3 (20 ay)	%32,3 (18 ay)
Yüksek dozlu tedavi	%30 (21 ay) a.d.	%51,3 (69 ay) a.d.	%44,9 (39 ay) a.d.

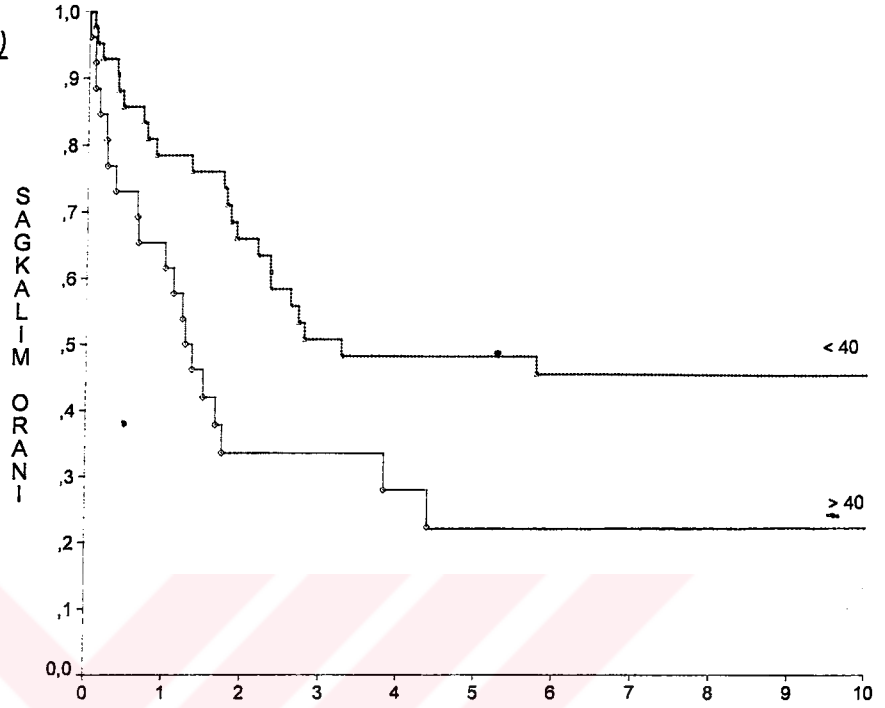
Şekil 14. Nükseden hastalarda birinci sıra tedavi bitiminden nüks anına kadar geçen süreye göre sağkalım eğrileri (<12ay vs >12 ay)



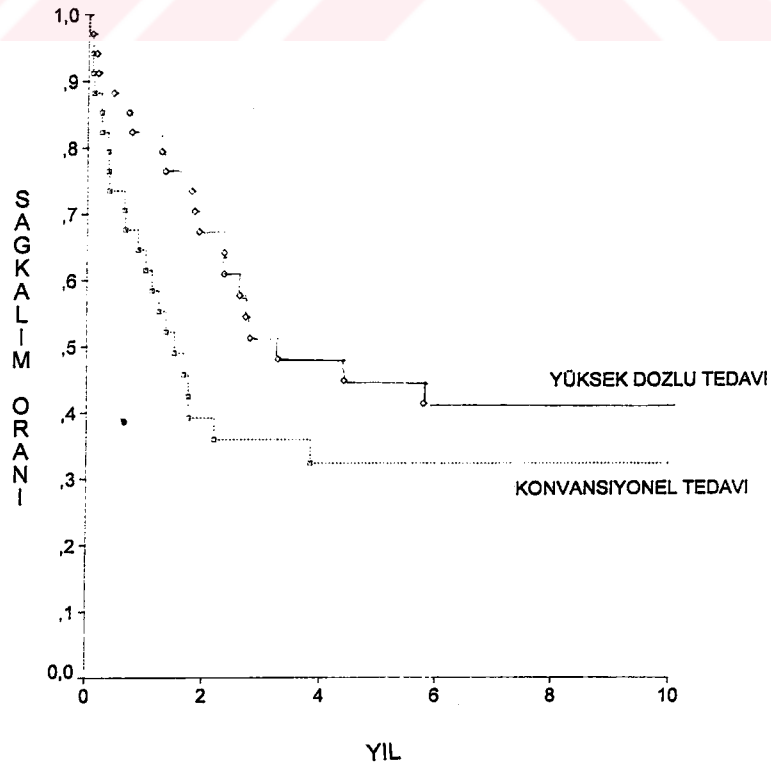
Şekil 15. Tüm hastalarda başarısızlık anındaki klinik evrelere göre sağkalım eğrileri



Şekil 16. Tüm hastalarda başarısızlık anındaki yaş durumuna göre sağkalım eğrileri (<40 vs >40)



Şekil 17. Tüm hastalarda uygulanan ikinci sıra tedavi tipine göre sağkalım eğrileri



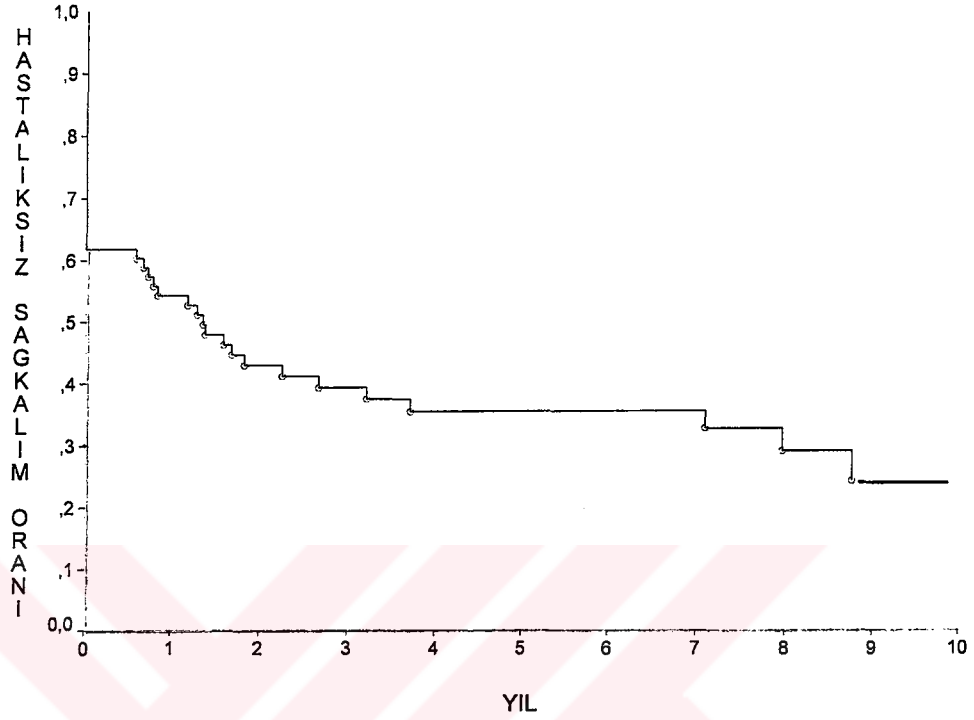
F) Hastaliksız sağkalım

İkinci sıra tedavi ile tam remisyon elde edilen 42 hastanın 18'inde tekrar nüks gözlemlendi. (Nükseden hastalarda 13/31=%41,9; refrakter hastalarda 5/11=%45,5). İkinci sıra tedaviye tam yanıt ardından ikinci nüks kadar geçen medyan süre, refrakter hastalarda 18 ay (5-104), nüksedenlerde 12 ay (53-77), tüm hastalarda 13 ay (3-104) oldu (Parantez içindeki rakamlar, %95 güven aralığını belirtmektedir.).Tablo 22, yıllara göre hastaliksız sağkalım oranlarını, şekil 18 ve19 tüm hastalarda, refrakter hastalarda ve nüksedenlerin hastaliksız sağkalım eğrilerini göstermektedir. Tablo 23, ikinci sıra tedavi ile tam yanıt elde edilen hastaların yıllara göre sağkalım oranlarını, şekil 20 ve 21 aynı hastaların hastaliksız sağkalım eğrilerini göstermektedir.

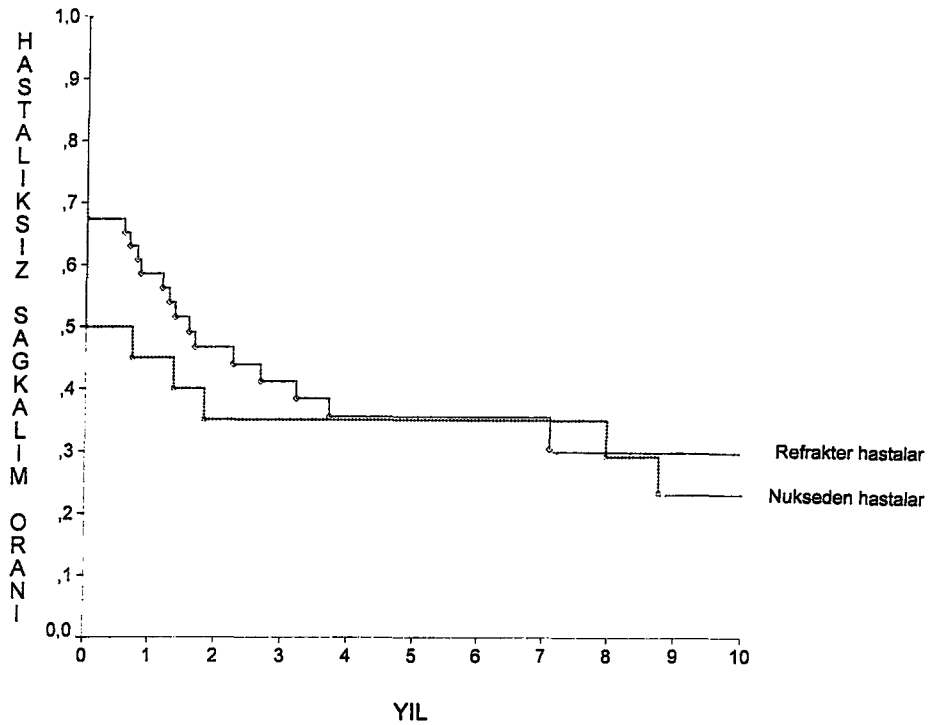
Tablo 22. Yıllara göre hastaliksız sağkalım oranları

	Refrakter	Nüks	Toplam
1 yıl	%45,0	%58,6	%54,2
2 yıl	%35,0	%46,7	%42,9
3 yıl	%35,0	%41,2	%39,2
4 yıl	%35,0	%35,5	%35,4
5 yıl	%35,0	%35,5	%35,4
10 yıl	%23,3	%30,4	%24,4
Medyan sağkalım	0 ay	19 ay	16 ay
(%95 güven aralığı)		(4-34)	(5-28)

Şekil 18. Tüm hastalara ilişkin hastaliksız sağkalım eğrisi



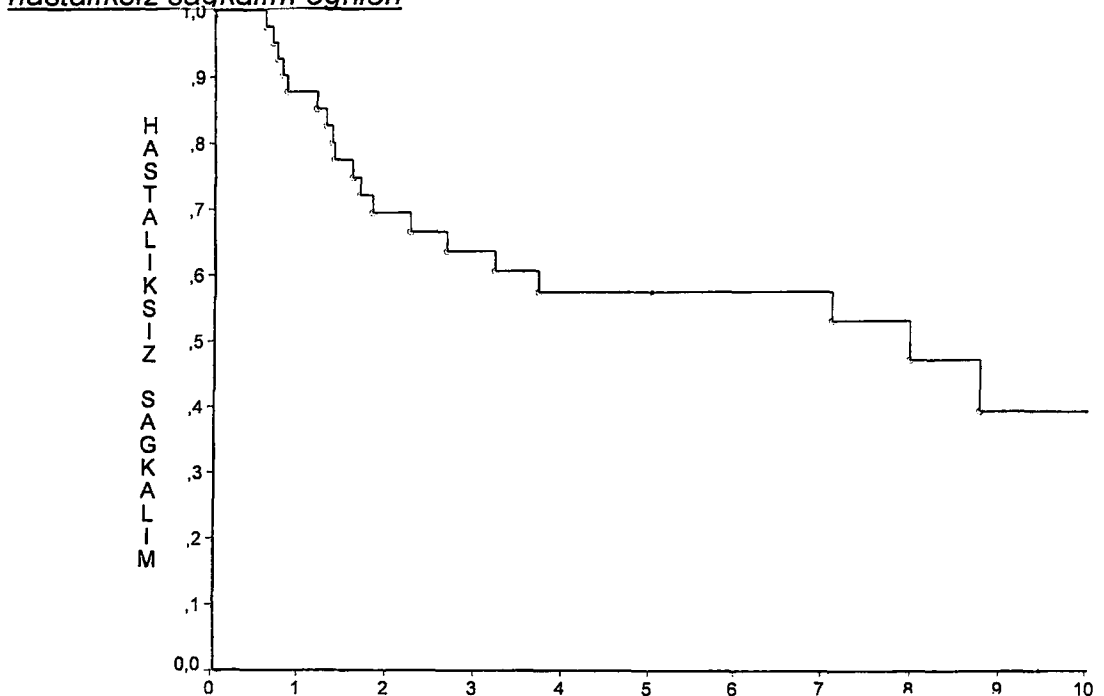
Şekil 19. Refrakter ve nükseden hastaların hastaliksız sağkalım eğrileri



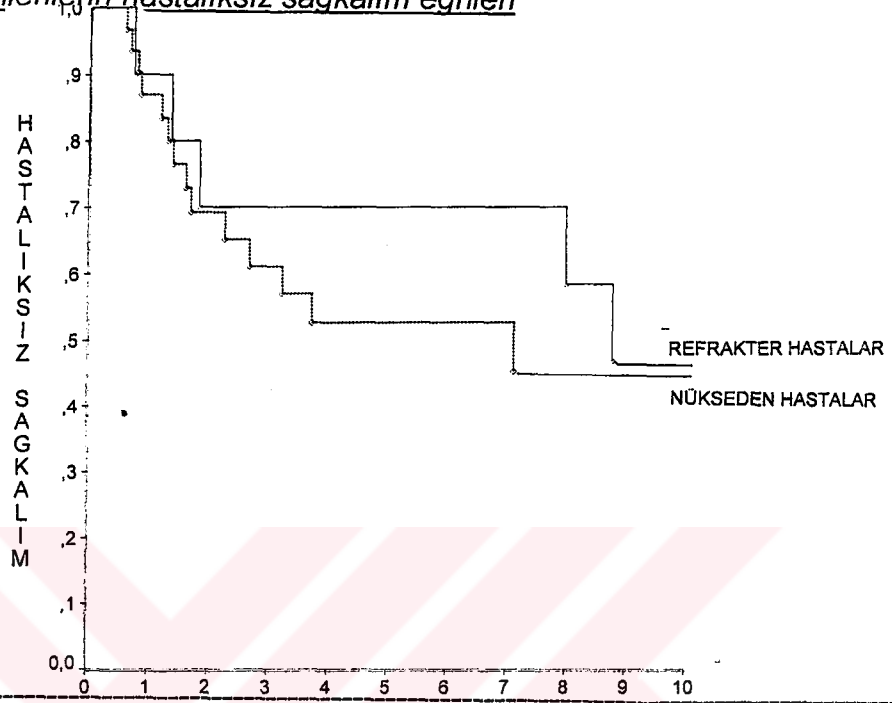
Tablo 22. İkinci sıra tedavi ile tam yanıt elde edilen hastaların yıllara göre hastalıksız sağkalım oranları

	Refrakter	Nüks	Toplam
1 yıl	%90	%87,0	%87,7
2 yıl	%70	%69,3	%69,4
3 yıl	%70	%61,1	%63,5
4 yıl	%70	%52,6	%57,3
5 yıl	%70	%52,6	%57,3
10 yıl	%46,7	%45,1	%39,2
Medyan sağkalım	105 ay	86 ay	96 ay
(%95 güven aralığı)	—	—	(32-158)

Şekil 20. Tüm hastalar içinde ikinci sıra tedaviye tam yanıt elde edilenlerin hastalıksız sağkalım eğrileri



Şekil 21. Refrakter ve nükseden hastalarda ikinci sıra tedavi sonucu tam yanıt elde edilenlerin hastalıksız sağkalım eğrileri



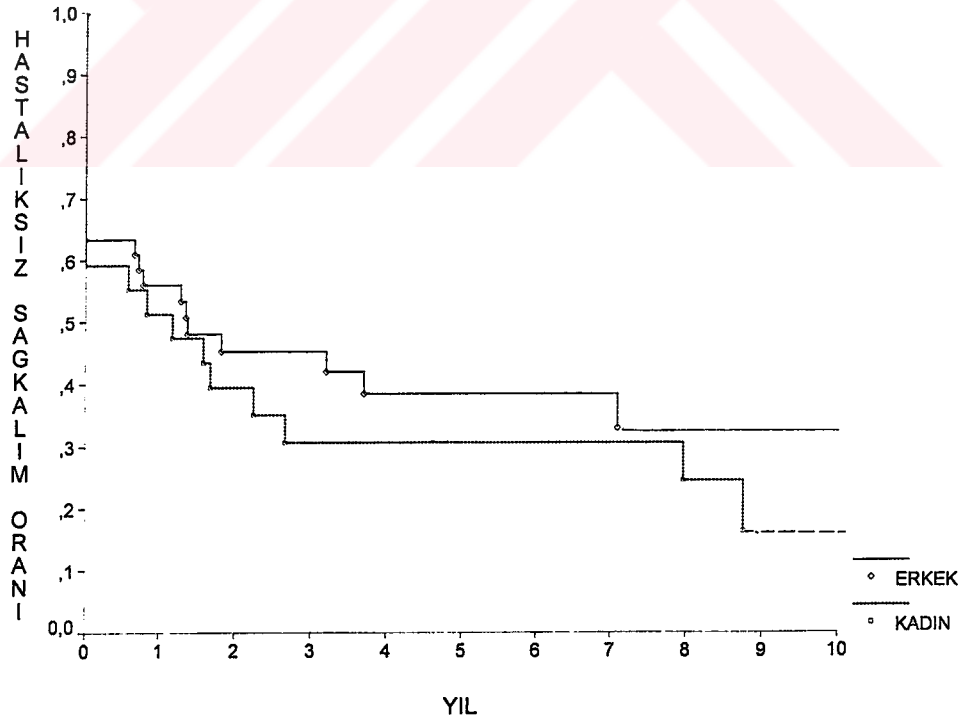
Tüm hastalara, refrakter ve nükseden hastalara ait inisyal özelliklere göre beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları, medyan sağkalım süreleri tablo 23'de, tüm hastalara ait, inisyal özelliklere göre sağkalım eğrileri şekil 22-29'da yer almaktadır.

Tablo 23. İnisyal özelliklere ilişkin değişik parametrelere göre beş yıllık sağkalım oranlarının ve medyan hastalıksız sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

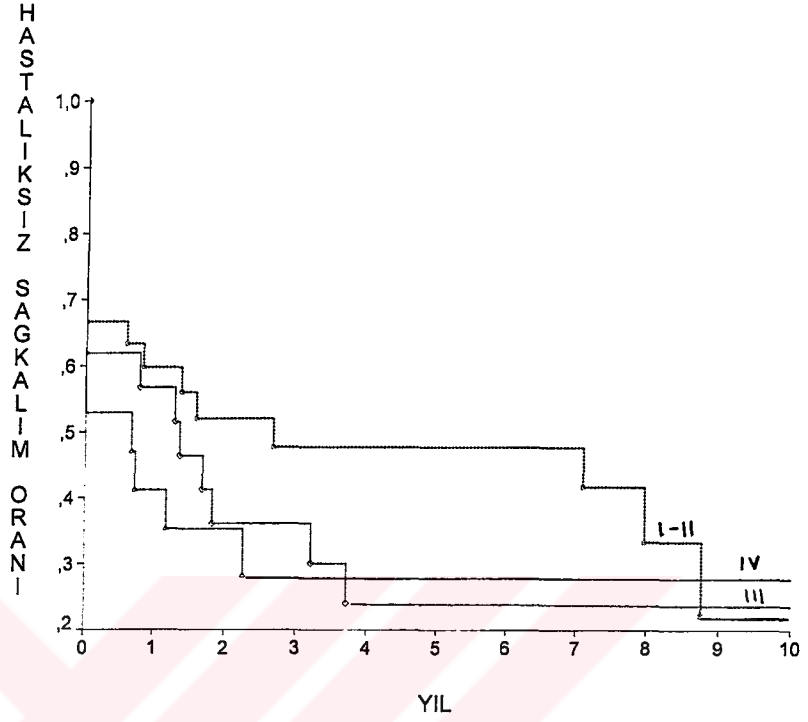
		Refrakter	Nüks	Toplam
Tüm hastalar		%35,0 (0 ay)	%35,5 (19 ay)	%35,4 (16 ay)
Erkek		%27,3 (9 ay)	%43,3 (39 ay)	%38,5 (17 ay)
Kadın		%45,5 (0 ay) a.d.	%22,5 (14 ay) a.d.	%30,7 (14 ay) a.d.
Evre	I-II	%60 (72 ay)	%44,6 (32 ay)	%47,7 (32 ay)
	III	%36 (16 ay)	%18,2 (15 ay)	%24,1 (16 ay)
	IV	%14,3 (0 ay) a.d.	%37,5 (14 ay) a.d.	%28,2 (8 ay) a.d.
A		%50 (22 ay)	%27,8 (17 ay)	%32,4 (19 ay)
	B	%30 (0 ay) a.d.	%41,1 (32 ay) a.d.	%36,5 (10 ay) a.d.
KK		—	%32,0 (44 ay)	%32,0 (44 ay)
OK		%50,0 (0 ay)	%46,7 (9 ay)	%47,4 (9 ay)
GM		%31,3 (0 ay) a.d.	%32,3 (19 ay) a.d.	%30,0 (16 ay) a.d.
Histoloji	I-II	%48,2 (16 ay)	%33,3 (20 ay)	%37,8 (20 ay)
	III-IV	%12,5 (0 ay) a.d.	%41,7 (10 ay) a.d.	%29,2 (0 ay) a.d.
ESH	<40	%44,4 (16 ay)	%50,8 (0 ay)	%49,0 (44 ay)
	≥40	%28,9 (14 ay) a.d.	%25,0 (8 ay) p<0,05	%25,8 (0 ay) p<0,02

Yaş	<40	%51,9 (96 ay)	%40,1 (32 ay)	%43,1 (44 ay)
	>40	%11,1 (0 ay)	%25,0 (0 ay)	%19,1 (0 ay)
		a.d.	a.d.	p<0,02
1.KT-TY	---		%45,4 (44 ay)	%45,4 (44 ay)
1.KT-KY	%0 (0 ay)		%25,8 (17 ay)	%20,1 (7 ay)
1.KT-S-P	%48,1 (22 ay)	p<0,005	---	%48,1 (22 ay)
			a.d.	a.d.

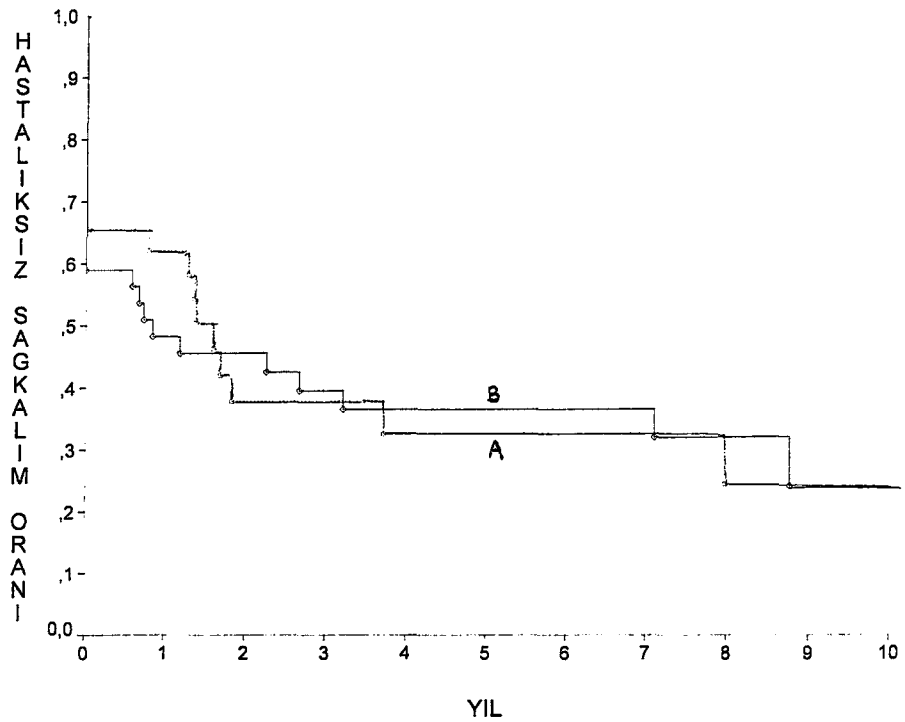
Şekil 22. Tüm hastalar arasında cinsiyete göre hastaliksız sağkalım eğrileri



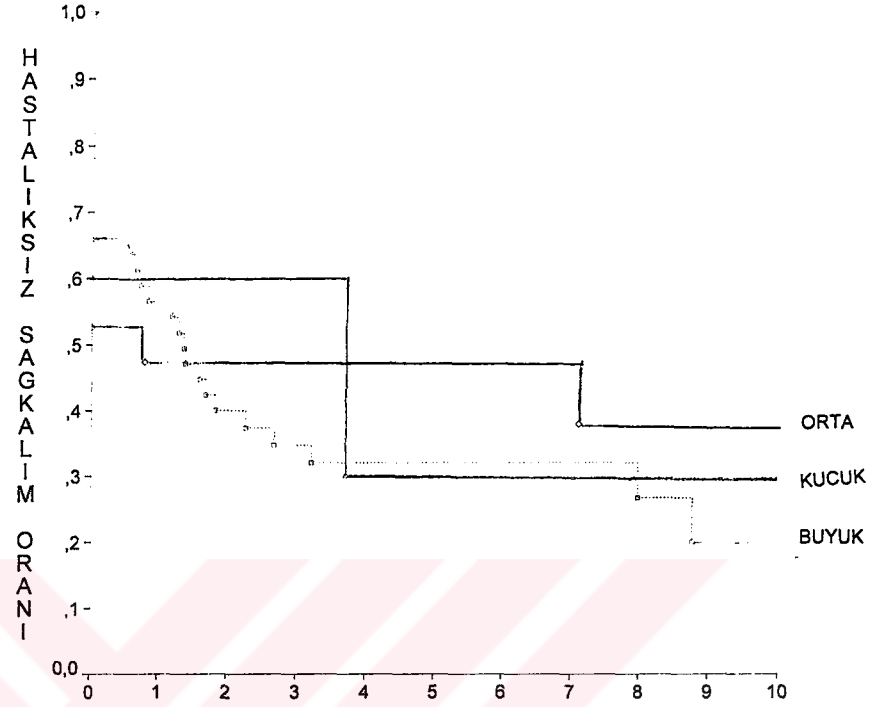
Şekil 23. *Tüm hastalarda ait inisyel evreye göre hastaliksız sağkalım eğrileri*



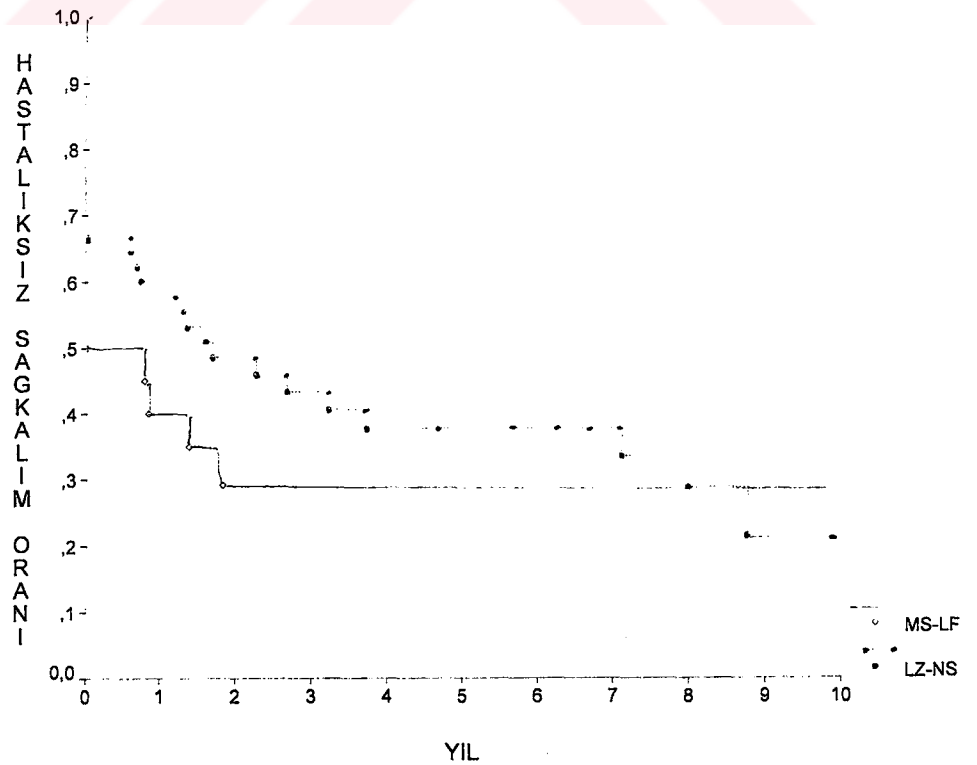
Şekil 24. *Tüm hastalarda inisyel konstitüsyonel semptom durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrileri*



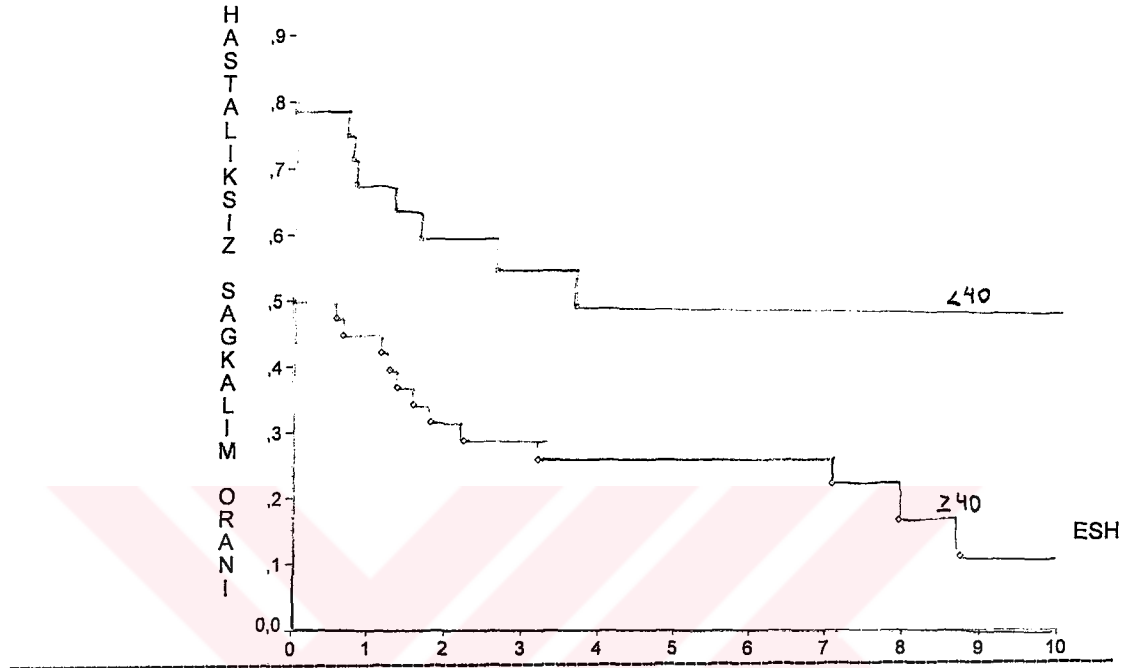
Şekil 25. *Tüm hastalarda farklı tümör yükü evresine göre hastaliksız sağkalım eğrileri*



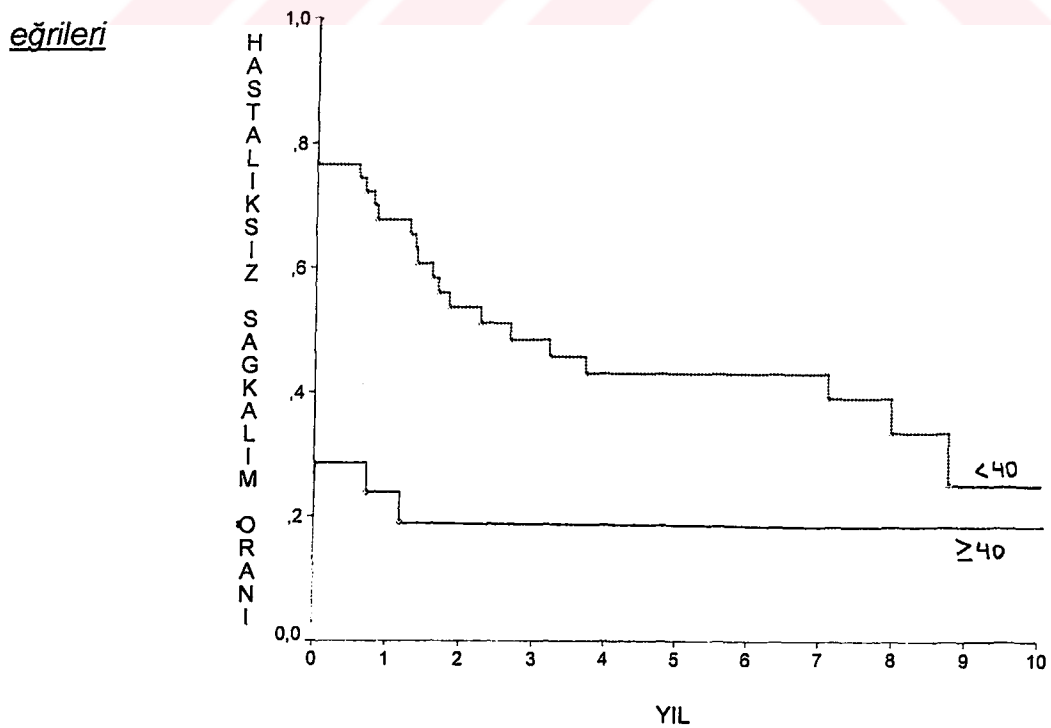
Şekil 26. *Tüm hastalarda histolojik tipe göre hastaliksız sağkalım eğrileri*



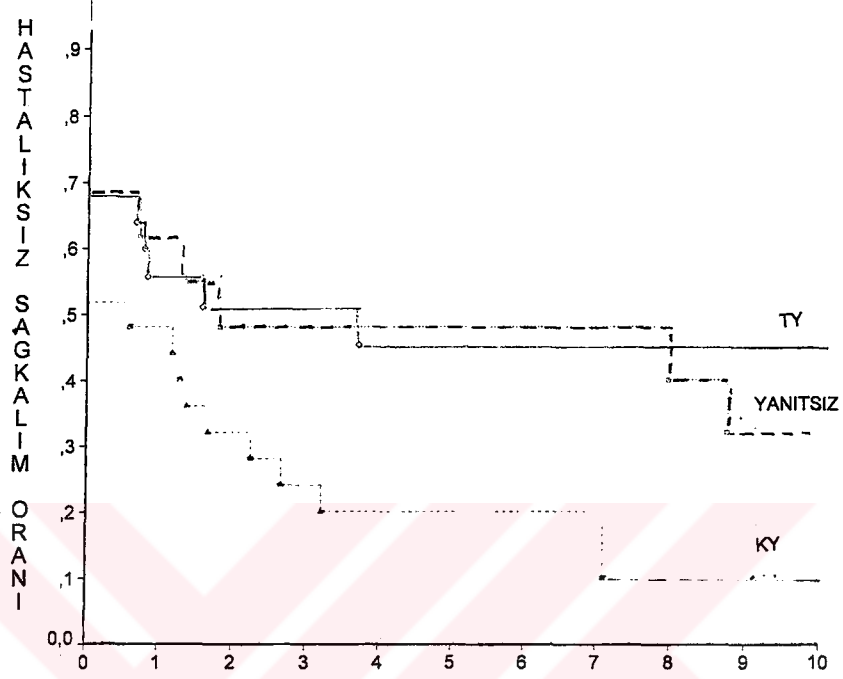
Şekil 27. Tüm hastalarda inisyal eritrosit sedimentasyon hızı durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrileri (ESH<40 mm/h vs ESH>40 mm/h)



Şekil 28. Tüm hastalarda inisyal yaş durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrileri



Şekil 29. Tüm hastalarda birinci sıra kemoterapiye yanıt durumuna göre hastalıksız sağkalım eğrileri

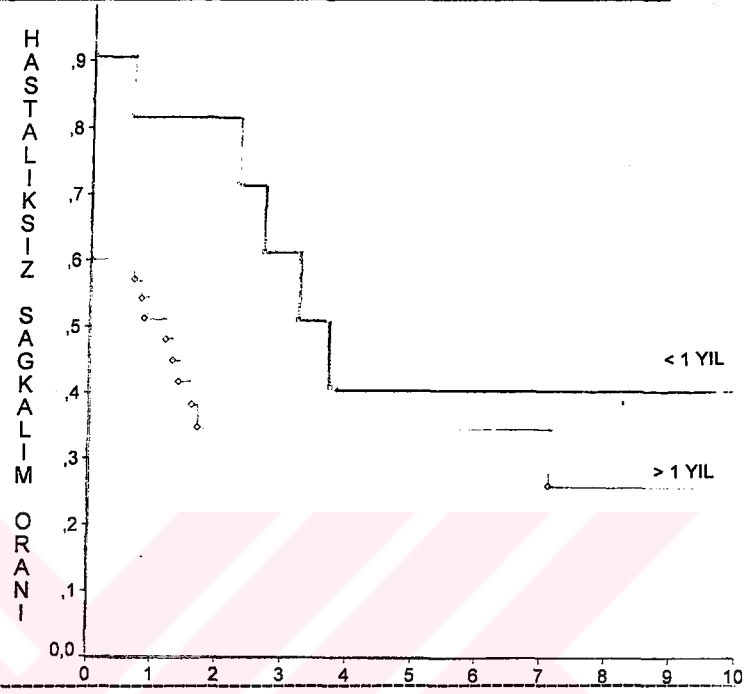


Tüm hastalara, refrakter ve nükseden hastalara ait başarısızlık anındaki özelliklere göre beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları, medyan sağkalım süreleri tablo 24'te, tüm hastalara ait, başarısızlık anındaki özelliklere göre hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 30-33'de yer almaktadır.

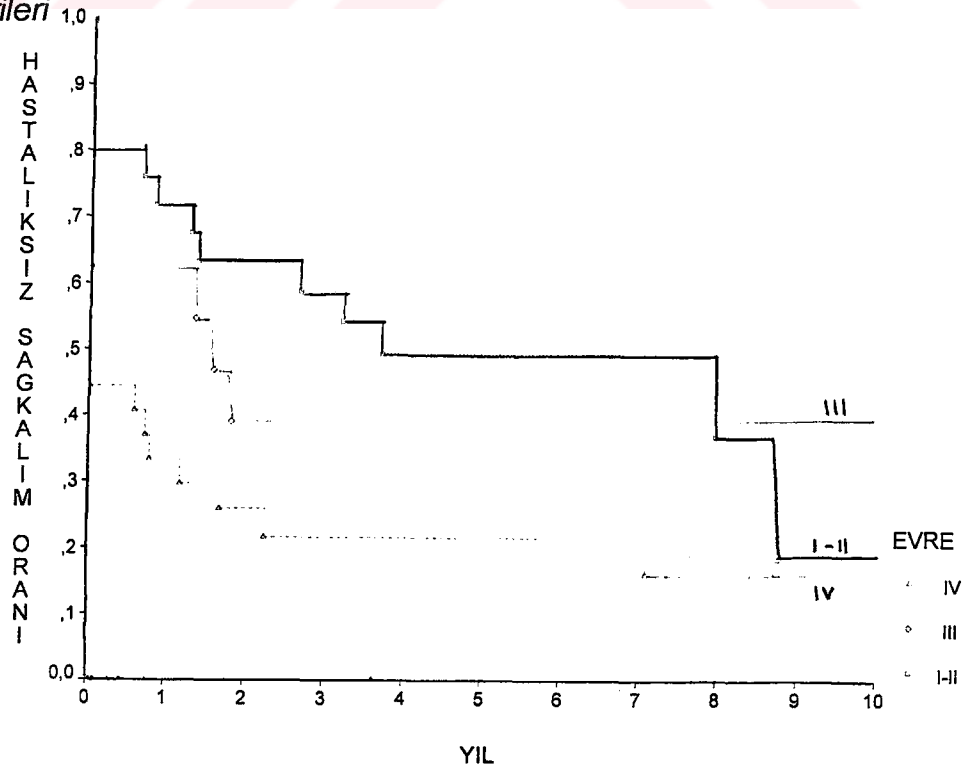
Tablo 24. Başarısızlık anındaki özelliklere ilişkin değişik parametrelere göre alt gruptaki 5 yıllık hastalısız sağkalım oranlarının karşılaştırılması

	Refrakter	Nüks	Toplam
Tüm hastalar	%35,0 (0 ay)	%35,5 (19 ay)	%35,4 (16 ay)
Nüks anına kadar geçensüre:			
<12 ay	-	%40,9 (44 ay)	
≥12 ay	-	%34,7 (14 ay) a.d.	
Evre I-II	%75 (96 ay)	%43,6 (39 ay)	%49,4 (44 ay)
III	%36 (16 ay)	%44,4 (19 ay)	%39,1 (19 ay)
IV	%12,5 (0 ay) a.d.	%25,3 (7 ay) a.d.	%21,6 (0 ay) a.d.
Yaş <40	%51,9 (96 ay)	%37,5 (20 ay)	%41,6 (27 ay)
>40	%11,1 (0 ay) a.d.	%32,9 (0 ay) a.d.	%25,6 (0 ay) a.d.
Konvansiyonel tedavi	%33,0 (0 ay)	%31,7 (14 ay)	%33,2 (10 ay)
Yüksek dozlu tedavi	%46,7 (22 ay) a.d.	%39,4 (27 ay) a.d.	%41,1 (27 ay) a.d.

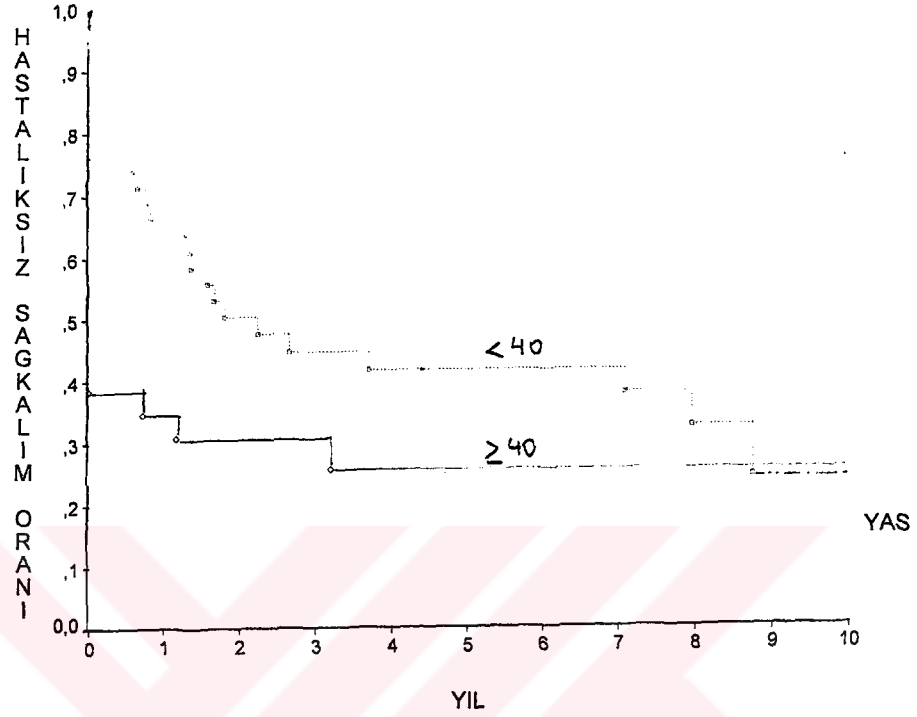
Şekil 30. *Nükseden hastalarda birinci sıra tedavi bitiminden nüks anına kadar geçen süreye göre hastalıksız sağkalım eğrileri (<12ay vs >12 ay)*



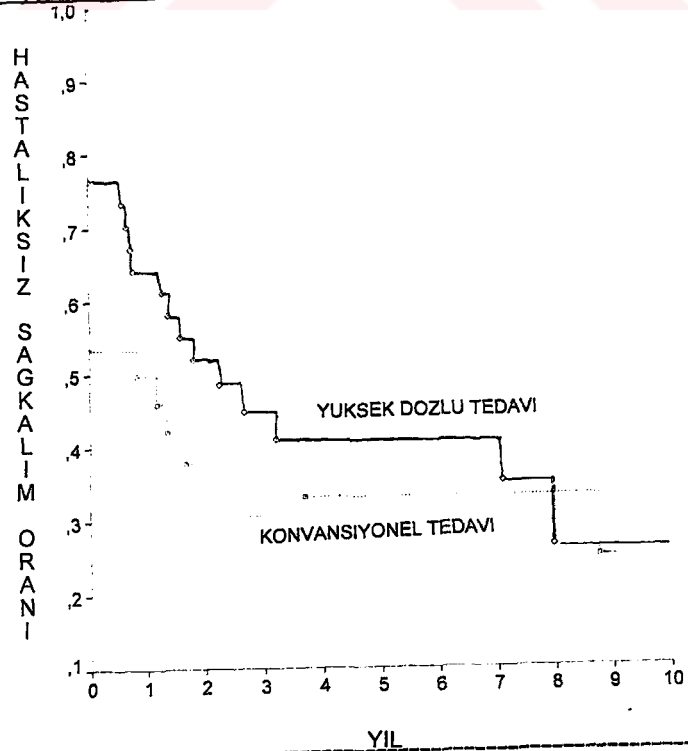
Şekil 31. *Tüm hastalarda nüks anındaki klinik evreye göre hastalıksız sağkalım eğrileri*



Şekil 32. Tüm hastalarda başarısızlık anındaki yaş durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrileri (<40 vs >40)



Şekil 33. Tüm hastalarda uygulanan ikinci sıra tedavi tipine göre hastaliksız sağkalım eğrileri



TARTIŞMA

POF H81 protokolü, tüm evrelerden Hodgkin hastalığının aynı tedavi sekansı ile tedavi edildiği ve kombine modaliteli tedavinin optimum şekilde kullanıldığı bir tedavi araştırması oldu. Elde edilen iyi düzeydeki uzun süreli sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları, uygulanan tedavinin etkinliği açısından bir gösterge oldu^{49,50,51,52}. Bu protokolda başarısız kalınan 68 hasta, bu araştırmanın konusu oldu.

Hodgkin hastalığı için tedavi alan hastaların küçük bölümünü oluşturan refrakter ve nükseden, şanssız hastaların, ne şekilde tedavi edilmesi gerektiği halen tartışma konusudur⁵⁴. Hasta sayısının sınırlı kalması ve hastalar arasındaki heterojenite nedeniyle, farklı araştırmalardan değişik sonuçlar çıkmaktadır. Araştırmamızda ele aldığımız hastaların hepsi tüm evrelerin kombine modaliteli tedavi aldığı bir protokole dahil edilse de refrakter hastaların hepsi, tedavinin bütününe almadı. Ayrıca POF H 81 protokolü öncelikle birinci sıra tedaviyi araştırmayı hedef aldığı ve bu tedavide rol oynayan prognostik faktörleri belirlemeyi amaçladığı için ikinci sıra kurtarma tedavileri için standartlar, protokole yer almadı, başarısızlık arasındaki biyolojik incelemeler kaydedilmedi. Bu şekilde başarısızlık sırasındaki konstitüsyonel semptom durumu hakkında yeterli bilgi toparlanamadı. Tedavi tercihleri farklı kurumlardan farklı hekimlere bırakıldığından bu açıdan homojenite söz konusu olmadı.

Araştırmada yüksek dozlu kemoterapinin hastaların akibetinde ne denli etkili olduğu incelenmeye çalışıldı. Tam yanıt elde etme açısından etkili bulunurken bu etkinlik sağkalım açısından izlenmedi. Yüksek dozlu kemoterapi alan hastalara gözetildiğinde, bu tedavi tipinin genelde daha yüksek tümör yükü ile ya da daha erken nükseden hastalarda nispeten fazla tercih edildiği görüldü. Belki de, hastalar arasındaki bu farklılık yüksek dozlu

kemoterapinin konvansiyonel kemoterapiye üstünlüğünü maskeleydi. Radyoterapi uygulamaları ise inisyal ve başarısızlık anındaki lokalizasyonlar, önceki radyoterapi alanları ve dozları gibi birçok değişkene göre hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterdiğinden değerlendirmeye tabi tutulmadı.

Hastaların inisyal özellikleri incelendiğinde yüksek ESH, yanıt oranı ve sağkalım açısından olumsuz bulunsa da genel olarak bu faktörler prognostik açıdan etkili bulunmadı. İnisyal yaşın ise başarısızlık anındaki yaşla bağlantılı olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünöldü.

Buna karşın hastaların başarısızlık anındaki klinik evresi, prognoza etkili başlıca faktörlerden biri olarak saptandı. Hastanın inisyal evresinin ilk sıra tedavideki başarıyı etkilediği bilinmektedir. Fakat evre ne olursa olsun bir kez tam remisyon elde edildikten sonra akibet için önemli olanın önceki evre değil, başarısızlık anında karşı karşıya bulunulan evre olduğu göröldü.

Prognozda rol oynayan diğer önemli faktörün yaş olduğu anlaşıldı. Karşılaştırmalarda 40 yaş sınırı esas alınsa da yaş ilerledikçe riskin giderek arttığı göröldü. İleri yaşla birlikte prognozun kötüleşmesine, tedavi açısından sınırlamaların yol açtığı düşünöldü. Yüksek dozlu ve konvansiyonel kemoterapi alanlar arasında yaş durumuna gözetildiğinde, yaş ilerledikçe yüksek dozlu tedavi uygulamalarının azalma eğiliminde olduğu göröldü.

Araştırmamızın sonuçlarıyla bu konuda yapılmış olan yayınlar, ve farklı yayınların kendi aralarında karşılaştırma yapmak, hasta grupları arasındaki farklar nedeniyle güçtür. Mevcut yayınlara gözetildiğinde ele alınan parametreler ve tanımlanan prognostik faktörler arasında belirgin farklar vardır^{8,44,45,46,47,48}. Buna karşın literatürde bir yıldan kısa remisyon süresinin kötü prognozla sonuçlandığı sık olarak bildirilse^{8,44,45} de ele aldığımız hasta grubunda bu gözlenmedi. Bu arada gözlenen bir diğer özellikte erken nükslerin literatürde tek modaliteli tedaviler ile bildirilenlerden^{8,44,45} daha düşük oranda olmasıydı.

Sonuç olarak araştırmamızda Hodgkin hastalığı için kombine modaliteli tedavi ile başarısız kalınan hastaların akibetinde etkili olan başlıca faktörler ikinci sıra tedavi öncesindeki klinik evre ve yaş olarak bulundu ve bu hastalarda özellikle tedavi tercihlerinde, başarısızlık anındaki klinik evrenin dikkate alınması gerektiği düşünöldü. İlk sıra tedavinin başarısız kaldığı hastalarda tedavi yaklaşımlarını iyileştirmek için geniş katılımı bu hastaların başarısızlık anında sağlıklı olarak araştırıldığı ve evrelendiği, belirli tedavilerle tedavi edildiği araştırmalara ihtiyaç olduğu göröldü.



KAYNAKLAR

- 1) Garfinkel L. Cancer statistics and trends. In: Murphy GP, Lawrence W, Raymon EL, editors. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. 2nd edition. Atlanta: American Cancer Society, 1995. p.1-9
- 2) Bergé A. Traité de Médecine. Tome 3^e. Paris: Octave Doin et Fils; 1909
- 3) Chevallier P, Bilski-Pasquier G. Maladie de Hodgkin ou lympho-granulomatose maligne. In: Lemierre A, Lenormant C, Pagniez P, Savy P, Fiessinger N, De Gennes L, Ravina A, editors. Traité de médecine. Tome XI. Paris: Masson et Cie, 1949. p.399-427
- 4) Kaplan HS. Hodgkin's disease. 2nd edition. Cambridge: Harvard University Press; 1980
- 5) De Vita VT, Lewis BJ, Rozenzweig M, Muggia FM. The chemotherapy of Hodgkin's disease. Past experinces and future directions. Cancer 1978; 42: 979-990
- 6) Urba, WJ, Longo DL. Hodgkin's disease. N Eng J Med 1992; 326: 678-687
- 7) Hoppe RT, Hanlon AL, Hanks GE, Owen JB. Progress in the treatment of Hodgkin's disease in the United States, 1973 versus 1983. The pattern of care study. Cancer 1994; 74: 3198-3203
- 8) Longo DL, Duffey PL, Young PC, Hubbard SM, Inde DC, Glatstein E, Phares JC, Jaffe ES, Urba J, DeVita VT. Conventiional-dose salvage combination chemotherapy in patients after combination chemotherapy: The low probability of cure. J Clin Oncol 1992; 10: 210-218
- 9) Andrieu JM, Colonna P. Maladie de Hodgkin. Cancerologie Aujourd'hui 1997; 6: 20-28
- 10) Rosenfeld L. Thomas Hodgkin (1798-1866): morbid anatomist and social activist. Bull NY Acad Med 1986; 62: 193-205

11) De Vita VT, Hellman S, Jaffe ES. Hodgkin's disease. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 4th edition, Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1993.p.1819-1858

12) Medeiros LJ, Greiner TC. Hodgkin's disease. Cancer 1995; 75: 357-369

13) ----- . Average years of life lost from cancer. J Nat Cancer Inst 1995; 87: 956

14) Rosenthal DS, Eyre HJ. Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas In: Murphy GP, Lawrence W, Raymon EL, editors. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. 2nd edition. Atlanta: American Cancer Society, 1995. p.451-469

15) Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, Deapen DM, Rappaport EB. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young adult form of the disease. N Engl J Med 1995; 332: 413-418

16) Belkaid MI, Brière J, Djebbara Z, Beldjord K, Andrieu JM, Colonna P. Comparison of Epstein-Barr virus markers in Reed-Sternberg cells in adult Hodgkin's disease tissues from an industrialized and a developing country. Leukemia and Lymphoma 1995; 17: 163-168

17) Zarate-Osorno A, Roman LN, Kinguna DW, Meneses-Garcia A, Jaffe ES. Hodgkin's disease in Mexico. Prevalence of Epstein-Barr virus sequences and correlations with histologic subtype. Cancer 1995; 75: 1360-1366

18) Jarret AF, Armstrong AA, Alexander E. Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1996; 7(Suppl.4): S5-S10

19) Hessol NA, Katz MH, Liu JY, Buchbinder SP, Rubino CJ, Holmberg SD. Increased incidence of Hodgkin disease in homosexual men with HIV infection. Ann Intern Med 1992; 117: 309-311

20) Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, Levy R, Desablens B, Le Maignan C, Gastaut JA, Brice P, Raphael M, Taillan B for the French Registry of HIV-

associated tumors. Hodgkin's disease during HIV1 infection: The French Registry Experience. *Ann Oncol* 1993; 4: 635-641

21) Delabie J, Tierens A, Wu G, Weisenburger DD, Chan WC. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: lineage and clonality determination using a single-cell assay. *Blood* 1994; 84: 3291-3298

22) Tamaru J, Hummell M, Zemlin M, Kalvelage B, Stein H. Hodgkin's disease with a B-cell phenotype often shows a VDJ rearrangement and somatic mutations in the V_H genes. *Blood* 1994; 84: 708-715

23) Specht L, Lauritzen AF, Nordentoft AM, Andersen PK, Christensen BE, Hippe E, Hou-Jensen K, Nissen NI and Danish National Hodgkin Study Group. Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1990; 65: 2594-2601

24) Freedman AS, Nadler LM. Malignant lymphomas. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. New York: McGraw Hill, 1994. p. 1774-1788

25) Andrieu JM, Colonna P. *Maladie de Hodgkin*. 1991; Paris: Estem

26) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Roesenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-1636, Errata *J Clin Oncol* 1990; 8: 1602

27) Sweet DL, Kinnealey A, Ultman JE. Hodgkin's disease: Problems of staging. *Cancer* 1978; 42: 959-970

28) Weich JK. Leukemias and lymphomas. In: Perry MC, editor. *The chemotherapy source book*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1992. p.1094-1110

29) Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A, Peterson BA. *Chemotherapy of*

advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Eng J Med* 1992; 327: 1478-1484

30) Tubiana M, Henri-Amar M, Hayat M. Prognostic significance of the involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984; 54: 885-894

31) Andrieu JM, Cramer P, Asselain B, Tea N, Tricot G, Flandrin G, Jacquillat C, Bernard J. Chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy in Hodgkin's disease with bone marrow involvement. Retrospective analysis of 32 cases. *Acta Haemat* 1981; 66: 217-225

32) Nissen NI, Hovgaard D. Controversies in the management of Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1991; 27: 306-309

33) Somers R et al, eds. Treatment strategy in Hodgkin's disease. Colloque INSERM/John Libbey Eurotext, 1990; 196;1-428

34) Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D. Combined modality treatment vs chemotherapy alone in Hodgkin's disease: an overview on randomized trials. *Ann Oncol* 1996; 7(suppl.3): 22

35) Yelle L, Bergsagel D, Basco V. Combined modality therapy of Hodgkin's disease: 10 year results of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1983-1993

36) Yalahom J. Integrating radiotherapy into bone marrow transplantation programs for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 525-528

37) Mundt AJ, Williams SG, Hallahan D, Nautiyal J, Weichselbaum RR. Patterns of failure after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 261-270

38) Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Boivin JF, Willett C. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997; 79: 1203-1210

39) Andrieu JM, Ifrah N, Payen C, Fermanian J, Coscas Y, Flandrin G. Increased risk of secondary acute nonlymphocytic leukemia after extended-field radiation therapy combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1148-1154

40) Bodis S, Henry-Amar M, Bosq J, Burgers JMV, Mellink WAM, Dietrich PY, Dupouy N, Noordijk EM, Raemaekers JMM, Thomas J, Eghbali H, Regnier R, Tanguy A, Verdonck L, Michel J, Zittoun R, Kerkhofs H, Hayat M. Late relapse in early-stage Hodgkin's disease patients enrolled on European Organization for Research and treatment of Cancer protocols. *J Clin Oncol* 1993;11: 225-232

41) Hung SJ, Jhung JW, Anagnosyou AA. Recurrence of Hodgkin's disease 29 years later. *Cancer* 1988; 61: 186-188

42) Vose JM, Phillips GL, Armitage JO. Autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease. In: Armitage JO, Antman KH, editors. *High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. 2nd edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995, p.744-756

43) Tourani JM, Levy R, Colonna P. High dose salvaga chemotherapy without bone marrow transplantation for adult patients with refractory Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1994; 10:1173-86

44) Brice P, Bastion Y, Divine M, Nedellec G, Ferrant A, Gabarre J, Reman O, Lepage E, Fermé C. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. *Cancer* 1996; 78: 1293-1299

45) Lohri A, Barnett M, Fairey RN, O'Reilly SE, Phillips GL, Reece D, Voss N, Connors JM. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: Identification of risk factors from the British Columbia Experience 1970 to 1988. *Blood* 1991; 77: 2292-2298

46) Roach III M, Brophy N, Cox R, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990; 8: 623-629

47) Brice P, Pautier P, Hennequin C. Traitement des maladies de Hodgkin refractaires ou en rechute. *La Lettre du Cancérologie* 1996; 5: 185-191

48) Healey EA, Tarbell NJ, Kalish LA, Silver B, Rosenthal DS, Marcus K, Shulman LN, Coleman CN, Canellos G, Weinstein H, Mauch P. Prognostic factors for patients with Hodgkin disease in first relapse. *Cancer* 1993; 71: 2613-2620

49) Colonna P, Jais JP, Desablens B, Harousseau JL, Brière J, Boasson M, Lemevel A, Casassus P, Le Prisé PY, Guilhot F, Ghandour C, Lejeune F, Andrieu JM. Mediastinal tumor size and response to chemotherapy are the only prognostic factors in supradiaphragmatic Hodgkin's disease treated by ABVD plus radiotherapy: Ten-year results of the Paris-Ouest-France 81/12 trial, including 262 patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1928-1935

50) Ifrah N, Hunault M, Jais JP, Moreau P, Desablens B, Casassus P, Briere J, Le Maignan C, Andrieu JM. Infradiaphragmatic Hodgkin's disease: Long term results of combined modality therapy. *Leukemia and Lymphoma* 1996; 21: 79-84

51) Andrieu JM, Jais JP, Colonna P, Desablens B, Brière J, François S, Harousseau JL, Casassus P, Lemevel A, Le Prisé PY, Ghandour C, Guilhot F, Lejeune F. Hodgkin's disease clinical stages III and IV: Low rate of relapse after brief chemotherapy (3 ABVD courses) plus high-dose (sub)total lymphoid irradiation (40 Gy). *J Clin Oncol* 1997; 15: in press

52) Andrieu JM, Jais JP, Colonna P, Desablens B, Harousseau JL, Briere J, Casassus P, Le Mevel A, Le Prise PY, Boasson M, Guilhot F, Ghandour C, Lejeune F for the Paris-Ourst France (POF) Group. Hodgkin's disease, clinical stages IA to IVB: identification of three prognostic groups in a cohort of 407 adult patients homogeneously treated by the same combined modality therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 8a

53) Rodary C, Laplanche A, Com Nougue C, Flamant R. Comparaison des courbes de survie: Test du Logrank. Bull Cancer (Paris) 1981; 68: 201-204

54) Canellos GP. Is there an effective salvage therapy for advanced Hodgkin's disease?. Ann Oncol 1991; 2(suppl.1): 1-7



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM ENSTİTÜSÜ
DOKÜMANTASYON MERKEZİ