

Dr. Saadettin KILIÇKAP  
Dr. Hüseyin ABALI  
Dr. İbrahim BARIŞTA  
Dr. Gülten TEKUZMAN

## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜNDE İZLENEN 60 YAŞ VE ÜZERİ HODGKİN LENFOMALI HASTALAR

PATIENTS WITH HODGKIN'S  
LYMPOMA WHO WERE 60 YEARS OR  
OLDER, FOLLOWED-UP AT  
HACETTEPE UNIVERSITY INSTITUTE  
OF ONCOLOGY

### ÖZET

Son 20 yıl içinde Hodgkin lenfomalı (HL) hastaların genel sağkalımı etkin tedavilerle anlamlı bir biçimde iyileştirilmiş olmakla birlikte yaşlı hastalar için mortalite genç olgulara göre daha yüksektir. 1968-2000 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde tedavi edilen, takipleri tam olan, yaşları 60 ve üstünde olan 18 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. En yaşlı hasta 77 yaşında ve median yaş 62 idi. Hastaların 15 (%83.3)'i erkek, 3 (%16.7)'ü kadındı. Hastaların 9'unda (%50) histolojik alt grup olarak mikst sellülarite görüldü. Onbir hastada (%61.1) B semptom varlığı saptandı. Ekstranodal tutulum 5 hastada (%27.8) görüldü. İleri evrede (III ya da IV) başvuran hasta sayısı 7 (%39)'ydi. İki olguya ABVD, 6 olguya COPP ve 5 olguya MOPP olmak üzere toplam 13 hastaya birinci basamak kemoterapi verildi. Birinci basamak olarak 3 hastaya yalnız radyoterapi uygulandı. 2 hastaya çok hızlı hastalık progresyonu ve gelişen akut miyokard enfarktüsü nedenleriyle hiçbir tedavi uygulanamadı. Ortaçağ progresyonsuz ve genel sağkalım 49 ve 32 ay bulundu. Ateş ( $p = 0.0043$ ), ileri evre ( $p = 0.012$ ) ve düşük performans statüsü ( $p=0.044$ ) sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerdi. Yaşlı Hodgkin hastaları; azalan organ rezervleri, komorbid hastalıkların varlığı gibi nedenlerle tedavi açısından özel bir grup olarak değerlendirilmeli ve tedavi planları bu faktörler gözönünde bulundurularak yapılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlılık, Hodgkin lenfoma, prognoz, tedavi, prognostik faktörler

### ABSTRACT

Survival of patients with Hodgkin's lymphoma (HL) has significantly improved within the recent 20 years with use of effective treatment modalities; however, compared to their younger counterparts the mortality rate is still high in the elderly group. Medical records of 18 patients with HL who were 60 years of age or older, treated and followed-up at Hacettepe University Institute of Oncology, have been retrospectively reviewed. The clinical characteristics, response to therapy, and factors affecting the survival were investigated. Median age was 62 years, the oldest patient being 77 years old. Fifteen (83.3%) were male and three (16.7%) were female. The mixed cellularity subtype was found in 9 (50%) patients. B symptoms were present in 9 (61.1%) and extranodal involvement in 5 (27.8%) cases. Seven (61.1%) patients initially presented with advanced stage (III or IV) disease. ABVD, COPP, and MOPP regimens were given as first-line chemotherapy to 2, 6, and 5 patients, respectively. Radiotherapy alone was employed in 3 patients as a first-line modality. Two patients did not receive chemotherapy or radiotherapy; as a result of rapid disease progression, in one and acute myocardial infarction in an other patients. Median progression-free and overall survival was 49 and 32 months, respectively. Factors adversely affecting the survival were fever ( $p = 0.0043$ ), advanced stage ( $p = 0.012$ ), and lower performance status ( $p = 0.044$ ). Elderly patients with HD should be considered as a special group because of the presence of comorbid diseases, decreased tolerance to chemotherapy, and relatively poor prognosis in this group.

**Key Words:** Elderly, Hodgkin's disease, prognosis, therapy, prognostic factors

Geliş: 25.10.2002

Kabul: 18.01.2003

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Tıbbi Onkoloji Ünitesi

İletişim: Dr. Hüseyin ABALI, HÜTF Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji Ünitesi

Samanpazarı/Ankara

Tel: 0 (312) 305 29 41

Fax: 0 (312) 324 20 09

Fax: habali@hacettepe.edu.tr

## GİRİŞ

Batı ülkelerinde, 60 yaş ve üzeri popülasyon giderek fazlaşmaktadır. Yaşlanma ile birlikte birçok kanserin görülme sıklığı hızla artmaktadır (10). Ayrıca kanser 65 yaş üzeri olan kişilerde kardiyovasküler nedenli ölümlerden sonra en sık 2. ölüm nedenini oluşturmaktadır. Ancak, kardiyovasküler nedenlerden ölümler azalırken, kansere bağlı ölüm sıklığında giderek artma gözlenmektedir (1). Bununla birlikte, kanser tedavisi yaşlı bireylerde çeşitli nedenlerle birçok sorunu da beraberinde getirmektedir. Yaşla birlikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler malign hastalıklarda tedavi seçeneklerini, tedaviye yanıtı ve dolayısıyla prognozu etkilemektedir.

Hodgkin lenfoma (HL) hematolojik malign hastalıklar arasında oldukça az sıklıkta görülmektedir. A.B.D.'de tüm yeni kanser olgularının %0.7'sini teşkil eder ve kansere bağlı ölümlerin %0.3'ünden sorumludur (10). Non-Hodgkin lenfoma'nın (NHL) artan insidansına karşın, A.B.D.'de 3/100.000 olan HL insidansı aynı kalmaktadır (10). HL, tedaviye iyi yanıt veren bir hastalık olup, kemoterapi kombinasyonları ve/veya radyoterapi ile kürabl olabilmektedir (3,6).

Bu hastalıkta sağkalım üzerine olumsuz etkileri olan risk faktörleri literatürde detaylı bir şekilde araştırılmıştır (4-8). Anemi, yüksek sedimentasyon hızı, "bulky" hastalık, B semptomları, ektranodal tutulum, sitopeni gibi olumsuz prognostik faktörlerin sayısı arttıkça sağkalım kısalmaktadır. İleri yaş da bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1). İleri yaş HL'lı hastalarda sadece fizyolojik, metabolik ve morbidite üzerine etkileriyle değil hastalığın kendisi üzerine olumsuz etkileriyle de sorun olmaktadır.

dı. Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri incelendi (Tablo 2). Olguların demografik özellikleri, hastalığın evresi ve tipi, ektranodal tutulum ve B semptomlarının varlığı (ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi), performans statüsü, uygulanan kemoterapi ve radyoterapi türleri, hastaların tedaviye olan yanıtları (tam remisyona, parsiyel remisyona ve stabil hastalık), median yaşam süreleri kaydedildi. Performans statüsü American Joint Comitee on Cancer ölçeğine göre yapıldı (2). Elde edilen tüm veriler bilgisayarda SPSS for Windows (version 10.0) istatistik programına aktarıldı ve istatistiksel değerlendirmeler bu programa göre yapıldı. Sağkalım eğrileri için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Risk faktörlerinin sağkalım üzerine etkisi log-rank testiyle değerlendirildi. 0.05'in altındaki *p* değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 60 ve üzerinde olan 18 hasta dahil edildi. En yaşlı hasta 77 yaşında ve median yaş 62'ydı. Hastaların 15'i (%83.3) erkek, ve 3'ü (%16.7) kadın idi. Mevcut hastalığın histolojik alt grubu değerlendirildiğinde; 2 hastada (%11.1) lenfositten zengin tip, 3 hastada (%16.7) nodüler sklerozan tip, 9 hastada (%50) mikst sellüler tip, 1 hastada (%5.5) lenfositten fakir tip tespit edildi. Üç hastada (%16.7) ise hastalığın tipi belirlenemedi. Hastaların 11 (%61.1)'inde B semptomları var iken, kalan 7 hastada (%38.9) B semptomu yoktu. Toplam 5 hastada (%27.8) ektranodal tutulum tespit edildi. Bunlardan 3'ünde yalnızca karaciğer (%16.7), 1'inde (%5.6) karaciğer ve akciğer; 1'inde (%5.6) sadece akciğer tutulumu vardı. Çalışmaya dahil hastalardan 2'si (%11.1) Evre I, 5'i (%27.8) Evre II, 4'ü (%22.2) Evre III ve 7'si (%38.9) evre IV'tü. İleri evrede (III-IV) başvuran

Tablo 1: Hodgkin lenfomada prognostik faktörler

Faktör	Oransal Nüks Riski
Albumin <4 gr/dl	1.49
Hemoglobin < 10.5 g/dl	1.35
Erkek cinsiyet	1.35
Evre IV hastalık	1.26
Yaş ≥ 45	1.39
Beyaz küre >15.000 /mm <sup>3</sup>	1.41
Lenfosit < 600/mm <sup>3</sup> veya beyaz küre sayısının < %8	1.38

Bu çalışmada, kendi hasta grubumuzu bu açılardan değerlendirmek amacıyla, hastanemiz Medikal Onkoloji Kliniği'nce tedavisi ve tüm takipleri yapılan, 60 yaş ve üstünde tanı alan HL'lı hastaların kayıtlarını retrospektif olarak inceledik.

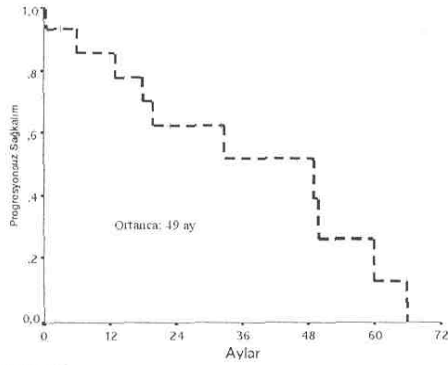
## YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmaya, 1968-2000 yılları arasında hastanemize başvuran ve HL tanısı alarak tedavi edilen 60 yaş ve üzerindeki 18 hasta dahil edildi. Bu hastalara ait bilgiler, retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastanemize ait kayıtlardan elde edildi. Dosya bilgileri yeterli olmayan, takipten çıkan ve kendisine ya da yakınlarına telefon veya mektup ile ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınma-

hastaların oranı % 61.1 idi. Performans statüsü hastaların 1'inde (% 5.6) 0,7'sinde (% 38.9) 1,9'unda (%50.0) II ve 1'inde (%5.6) III olarak belirlendi. Hastaların bazı özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. İki hastaya ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin), 6 hastaya COPP (siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) ve 5 hastaya MOPP (nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon) olmak üzere toplam 13 hastaya birinci basamak kemoterapi uygulandı. Birinci basamak tedavisi olarak 3 hastaya radyoterapi uygulanırken, 2 hastaya hızlı hastalık progresyonu ve gelişen akut miyokardiyal enfarktüs nedenleriyle hiçbir tedavi uygulanamamıştır. Hastaların birinci basamak teda-

vileri Tablo 3'te özetlenmiştir. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede 8 hastada (%44.4) tam remisyon, 2 hastada (%22.2) parsiyel remisyon, ve 1 hastada (%5.6) stabil hastalık tespit edildi (Tablo 4). Median progresyonsuz sağkalım 49 ay olarak hesaplandı (Şekil 1). Progresyonsuz sağkalım üzerine hastalık evresi ( $p = 0,047$ ) ve ateş varlığı ( $p = 0,015$ ) olumsuz etki etmekteydi. Ortanca genel sağkalım 32 ay olarak bulundu. Ortanca sağkalım üzerine yine hastalık evresi ( $p = 0,012$ ) ve ateş varlığı ( $p = 0,003$ ) olumsuz faktörler olarak bulundu. İzlem süresince 5 hasta (%27.8) hastalık progresyonu, 3 hasta (%16.7) kardiyak nedenlerle ve 2 hasta (%11.1) kemoterapi uygulaması sonrası gelişen nötropenik ateş ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

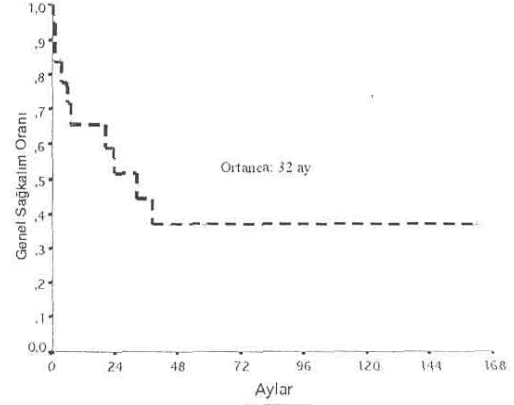
Şekil 1. Altmış yaş ve üzeri Hodgkin lenfomalı hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrisi



## TARTIŞMA

Yaşla birlikte; özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma, azalan kemik iliği rezervi, vücuttaki su-yağ dağılımının ve bunun sonucunda alınan ilaçların vücuttaki dağılım oranlarının değişmesi, hem kullanılacak ilaçlarda doz modifikas-

Şekil 2. Altmış yaş ve üzeri Hodgkin lenfomalı hastalarda genel sağkalım.



yonu gerektirebilmekte, hem de normal dozda verildiği takdirde kullanılan ilaçların yan etkilerinin görülme sıklığını artırabilmektedir (1). Mukozit, kardiyomyopati, myelosupresyon gibi komplikasyonlar bu yaş grubunda daha sık görülebilmektedir (1). Yaşlı hastalarda görülen kanser, ilaçlara daha dirençli bir yapıya sahip olabilir (1). Ayrıca mortaliteye katkıda bulunacak kardiyovasküler hastalık gibi komorbid hastalıklar daha sık görülür ve bu hastalıklar nedeniyle birçok ilacı birlikte kullanmak zorunda kalan yaşlı hastalar ilaç etkileşimlerinden de olumsuz etkilenirler.

Bizim çalışma grubumuzda ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım 49 ve 32 ay olarak bulundu. Beş hastayı (%27.8) hastalık progresyonu, 2 (%11.1) hastayı kemoterapi toksisitesi ve 3 hastayı (%16.7) da kardiyak sebeplerle kaybettik. Kemoterapi toksisitesi nedeniyle kaybedilen hastalarda kemoterapi uygulaması sonrası nötropenik ateş ve buna bağlı olarak sepsis tablosu ge-

Tablo 2: Altmış yaş ve üzeri Hodgkin lenfomalı hastaların klinikopatolojik özellikleri

Hasta	Yaş	Cins	Histoloji	Evre	Ekstranodal Tutulum	B Semptom	Komorbid Hastalık	Eksitus Nedeni
İK	60	E	MC	I	-	-	CEK	Hayatta
ZY	66	K	NS	III	-	+	DM	Progresyon
MAI	61	E	MC	IV	KC	+	DM	Progresyon
AY	60	E	LP	IV	KCAC	-	Polinoropsi	Hayatta
SV	66	E	LP	III	-	+	KOAH	KT Toksik
AT	67	E	BD	IV	KC	+	-	Progresyon
ŞO	60	E	BD	IV	KC	+	-	Progresyon
CC	65	E	BD	III	-	+	-	KKY
MB	60	E	LD	I	-	+	-	Hayatta
SP	66	E	NS	II	-	-	KKY	AMI
VA	62	E	MC	III	-	+	KrKC	Progresyon
FU	65	E	MC	IV	-	+	-	KT Toksik
FY	77	K	MC	IV	-	+	-	Hayatta
MC	60	E	MC	II	-	-	DM	Hayatta
RS	60	K	NS	II	-	-	-	Hayatta
AA	61	E	MC	II	-	+	-	Hayatta
ZU	62	E	MC	II	-	-	KrKC	Hayatta
ŞD	70	E	MC	IV	AC	-	ACS/KKY	KKY

E: Erkek, K: Kadın, MC: Mikst Sellüler, NS: Nödule Sklerozan, LD: Lenfositlen Falar, LP: Lenfositlen Zengin, BD: Belli Değil, KC: Karaciğer, AC: Akciğer, DM: Diabetes Mellitus, KT Toksik: Kemoterapi Toksikitesi, CEK: Cilt Episkimoid Kanser, ACS: Akciğerde Sarıkm, KKY: Koroner Kalp Yetmezliği, AMI: Akut Myokard Enfarktüsü

**Tablo 3: Birinci basamak tedavi**

Tedavi	Hasta (n, %)
ABVD	2 (% 11,1)
COPP	6 (% 33,3)
MOPP	5 (% 27,7)
Yalnız Radyoterapi	3 (% 16,6)
Tedavisiz izlem*	2 (% 11,1)

ABVD: doksombisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin;  
 COPP: siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon;  
 MOPP: Nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon;  
 \*:Hızlı hastalık progresyonu ve akut miyokardiyal enfarktüsü  
 nedenleriyle tedavi başlanmadan kaybedilmiştir.

lişti. Retrospektif yapılan bu çalışmada hastalardan birinin 1973 diğinin ise 1984 yılında exitus olduğu görüldü. Bu tarihlerde büyüme faktörü kullanımda olmaması nedeniyle kullanılmamıştı. Terblanche ve arkadaşları ileri evre HL olan 148 olguyu incelemişler ve sonuç olarak yaşın en güçlü prognostik faktör olduğunu ortaya koymuşlardır (9). Bu çalışmada 65 yaş ve üzerindeki hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %20 olarak bulunmuştur. Yakın dönemde yapılan başka bir çalışmada, MOPP veya MOPP/ABV hibrid rejimi benzeri protokolle tedavi edilen yaşları 60 yaş ve üzerinde olan 56 hastanın 5 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım %39 ve %31 olarak bulunmuştur (11).

**Tablo 4. Altmış yaş ve Üzeri Hodgkin lenfomalı hastalarda tedaviye yanıt**

Yanıt	Hasta sayısı (%)
Tam Yanıt	8 (44,4)
Parsiyel Yanıt	2 (22,2)
Stabil Hastalık	1 (5,6)

Aynı çalışmada bu değerler 60 yaşından genç olan 206 olgu için %87 ve %75 olarak rapor edilmiştir. Yaşlı hastalardaki tam ve parsiyel cevap oranları bu çalışmada da daha düşük olarak bulunmuştur. Altmış yaş ve üzeri hastalarda genç hastalara oranla ileri evre hastalığın (%73), B semptomlarının (%59) ve ektranodal tutulumun daha sık olarak görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Bu oranlar bizim serimizle paralellik göstermektedir. Bu çalışmanın araştırmacıları doksorubisin alan yaşlı hastaların daha iyi sağkalım elde ettiklerine dayanarak, bu grup hastaların doksorubisin alması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Cancer and Leukemia Group B'den bir grup araştırmacı yaptıkları retrospektif bir çalışmada, lokal ya da ileri evrede başvuran yaşları 60 ve üzerinde olan 114 hastanın ortanca sağkalımları 18 ay olarak bulmuşlardır (7).

Yirmibeş çalışmanın kayıtlarının değerlendirildiği bir meta-analizde; çoğu MOPP, ABVD ya da MOPP/ABV hibrid rejimleriyle tedavi edilen 4695 hastanın 5 yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım oranları %66 ve %78 olarak bulunmuştur. Bu oranlar 55-65 yaş grubunda %56 ve %57 iken, 15-24 yaş grubunda %65 ve %82 olarak bulunmuştur (5). Bu meta-analizde 55-65 grubun-

daki sağkalım oranlarının bizim serimizden daha iyi bulunmasının nedeni bizim hasta grubumuzun daha yaşlı olmasıyla açıklanabilir.

Bizim çalışmamızın sonuçları yukarıda adı geçen çalışmalarla benzerlik göstermekle birlikte, vaka sayısının az olması ve küçük hasta gruplarında Kaplan-Meier yönteminin azalan güvenilirliğinin göz önünde bulundurulması gereklidir. Progresyonsuz ortanca sağkalımın (49 ay), genel sağkalımdan (32 ay) uzun çıkmış olması; 2 hastanın kemoterapi toksisitesinden ve 3 hastanın kardiyak nedenlerden (toplam %27,8) kaybedilmesi ile açıklanabilir. Bu yüksek hastalık dışı ölüm oranı şüphesiz yaşla ilgilidir.

Sonuç olarak, 60 yaş ve üzerindeki Hodgkin olguları; değişen fizyolojileri, azalan organ rezervleri, komorbid hastalıkları, bunlara bağlı yüksek toksisite profilleri, düşük yanıt oranları ve tüm bu olumsuz faktörler nedeniyle prognozu daha kötü olan bir grup oluşturmaktadır. Bu grup hastada; tüm bu faktörleri göz önünde bulundurarak, uygun bir tedavi planı çizilmeli ve toksisite açısından çok dikkatli olunmalıdır. Ancak potansiyel olarak kür sağlanabilen bu hastalık grubunda sadece yaş nedeni ile doz modifikasyonu yapılmasının da uygun bir yaklaşım olmadığı unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

- Balducci L, Extermann M. Cancer and Age. In Cancer Treatment, Haskell C.M., (ed), 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:435-451
- Beahrs OH (ed). American Joint Committee on Cancer: manual for staging of cancer. 4<sup>th</sup> edn. Philadelphia: JB Lippincott. 1992.
- Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992; 327:1478-1484.
- Gisselbrecht C, Ferme C. Prognostic factors in advanced Hodgkin's disease: problems and pitfalls: towards an International prognostic index. Leuk Lymphoma 1995; 15 Suppl 1:243a.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998; 339:1506-1514.
- Horning SJ, Williams J, Bartlett N'L, et al. Assessment of the Stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group pilot study E1492. J Clin Oncol 2000; 18:972-980.
- Mir R, Anderson J, Strauchen J, et al, Hodgkin disease in patients 60 years of age or older: Histologic and clinical features of advanced-stage disease—The Cancer and Leukemia Group B. Cancer 1993;71:1857-1866.
- Straus DJ. High risk Hodgkin's disease prognostic factors. Leuk Lymphoma 1995;15:41-42
- Terblanche AP, Falkson G, Matzner L. The prognostic significance of age in patients with advanced Hodgkin's disease. Eur J Cancer Clin Oncol 1998;24:1805-1809.
- Thun MJ, Wingo PA. Cancer Epidemiology. In; Cancer Medicine, Bast RB, Kufe DW, Pollock RE, et al, (eds). 5<sup>th</sup> edition Hamilton: B.C. Decker Inc, 2000; 283-297,
- Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, et al. Hodgkin's disease in the elderly: Improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. J Clin Oncol 2002; 20:1087-1093.