

Hodgkin Lenfomada Tedavi Sonrası Kas Kitlesindeki Değişim ve Tedaviye Yanıt Üzerine Etkisi

Effect of Treatment on the Muscle Mass and Response to Therapy in Hodgkin's Lymphoma

Selin KÜÇÜKYURT¹, Burak BİLGİN², Melike METİN RUŞEN³,
Aysun ŞENTÜRK YIKILMAZ¹, Servihan ÜNAL¹, Mehmet GÜNDÜZ⁴,
Sema AKINCI⁴, Şule Mine BAKANAY¹, İmdat DİLEK¹

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kas kitlesinde azalmanın, birçok solid tümörde kötü klinik sonuçlar için bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, Hodgkin lenfoma (HL) hastalarında kemoterapinin kas kitlesi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 37 yeni tanı HL hastası dahil edildi. Hastalara adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) kemoterapisi intravenöz olarak verildi. Tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri hastanemizin görüntü arşivleme ve iletişim sisteminde (PACS) mevcuttu. Aksiyal BT'de L3 vertebra belirlendi ve posterior paravertebral kasların bilateral manuel olarak sınırları çizildi. L3 vertebradan geçen kesitle posterior paravertebral kas alanları ve yağsız kitlesi ölçüldü.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 41 (19-76) ve kadın/erkek oranı 26/11 idi. Tanı anında hastaların 18'i erken evre, 19'u ileri evre idi. Başlangıç tedavisi sonrası hastaların 24'ünde parsiyel yanıt, 10'unda tam yanıt, 3'ünde progresyon izlendi. Paravertebral kas alanının tedavi ile değişimi incelendiğinde; hem erken hem de ileri evre hastalıkta dört kür tedavi sonrası istatistiksel anlamlı olarak kas alanında azalma olduğu saptandı. Tam yanıt, parsiyel yanıt ve progresyon gözlenen hastaların bazal kas ölçümünde ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0.44$). Yanıta göre alt gruplar incelendiğinde tam ve parsiyel yanıt veren hastalarda kemoterapi sonrası istatistiksel anlamlı paravertebral kas alanında azalma saptanırken, progresyon saptanan hastalarda ise kas kitlesi belirgin azalmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (sırasıyla p değeri 0.028, 0.002 ve 0.18).

Sonuç: HL'li hastalarda kemoterapi sonrası kas kitlesinde anlamlı azalma olmuştur. Bu azalma, tedaviye yanıtla ilişkili gözükmeyle birlikte daha fazla sayıda olgu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Hodgkin lenfoma; İskelet kasi; Tomografi; Sarkopeni

ABSTRACT

Objective: Loss of muscle mass has been reported to be an independent predictor of poor clinical outcome in multiple solid tumors. We aimed to investigate the effect of chemotherapy on muscle mass in Hodgkin's lymphoma (HL) patients.

Patients and Methods: This study included 37 newly diagnosed HL patients. All patients received adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) chemotherapy administered intravenously. The computed tomographic (CT) scans of the patients before the treatment and

Makale atfı: Küçükyurt S, Bilgin B, Metin Ruşen M, Şentürk Yıkılmaz A, Ünal S, Gündüz M ve ark. Hodgkin lenfomada tedavi sonrası kas kitlesindeki değişim ve tedaviye yanıt üzerine etkisi. LLM Dergi 2019;3(1):4-8.

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Selin KÜÇÜKYURT

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye

Geliş: 09.01.2019 - Kabul: 13.02.2019

E-posta: dr.skucukyurt@hotmail.com

after 4 courses of ABVD were available in the Picture Archive and Communication System (PACS) of the hospital. The L3 vertebra was identified on the axial CT and the posterior paravertebral muscle was manually contoured bilaterally to determine the skeletal muscle area. L3 posterior paravertebral skeletal muscle area and fat-free mass were calculated.

Results: The median age of the patients was 41 (19-76) and male/female= 26/11. There were 18 early-stage and 19 advanced-stage patients. Partial and complete responses were observed in 24 and 10 patients, respectively. Three patients progressed despite treatment. When the treatment-based change of the paravertebral muscle area was examined, there was a statistically significant decrease in muscle area after 4 courses of treatment in both early and advanced stage disease. When the subgroups were examined in terms of response to the treatment, there was no statistically significant difference in the basal muscle measurements of the patients with complete and partial responses and progression ($p= 0.44$). However, a statistically significant decrease was determined in the paravertebral muscle area following the chemotherapy in patients with complete and partial response to the treatment; while there was a distinct but statistically insignificant decrease in the muscle mass in patients with progression (p values 0.028, 0.002 and 0.18, respectively).

Conclusion: There was a significant decrease in the muscle mass after the chemotherapy for HL. However, more data is required to determine its association with response to treatment.

Key Words: Hodgkin's lymphoma; Skeletal muscle; Tomography; Sarcopenia

GİRİŞ

Hodgkin lenfoma (HL) kendine özgü hücresel yapısı ve immünotipik özellikleri olan, Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı ile karakterize lenfoid malignitedir. En sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülmektedir (1). Sarkopeni, kas kitlesinde ve fonksiyonunda yaşla ilişkili azalmayı ifade eder, kas kitlesi kırılabilir ve sakatlık gelişecek kadar azalabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinden karın çevresi ve tüm vücut iskelet kası kitlesi tahmini yapılabilmektedir. Abdominal iskelet kası ve tüm vücut iskelet kası kitlesi ölçümü için üçüncü lomber vertebradan (L3) geçen tek bir kesit BT görüntüsü arasında geçerli korelasyon kurulmuştur. Sadece BT görüntüsüyle sarkopeni tanısının koyulması klinikte geçerli olabilecek bir yöntemdir ve hastalar için olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (2). Sarkopeninin çeşitli kanserlerde tedaviye bağlı toksisite, klinik yanıt ve prognoz üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (3-5). Çalışmamızda, HL hastalarında kemoterapinin kas kitlesi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimize 2010-2017 yılları arasında başvuran lenf nodu biyopsisi ile tanısı konmuş 37 yeni tanı HL hastası dahil edildi. Hastalar tanı anında pozitron emisyon tomografi (PET)-BT veya BT ile değerlendirilerek Ann-Arbor Evreleme Sistemi ve Cotswolds modifikasyonuna göre evrelendi (6). Hastaların vücut yüzey alanı formül ile hesaplandı. Hastalara adriamisin 25 mg/m², bleomisin 10 mg/m², vinblastin 6 mg/m², dakarbazin 375 mg/m² (ABVD) kemoterapisi tedavinin birinci ve 15. günü hastalara intravenöz yolla uygun şekilde verildi. ABVD kemoterapisi dört küre tamamlandıktan sonra tedavi yanıtını görmek için boyun, toraks, abdominopelvik BT ile değerlendirme yapıldı. Yanıt değerlendirme, Uluslararası Çalışma Kriterleri (IWC)'ne göre yapıldı (7).

Hastaların tedavi öncesi ve dört kür ABVD sonrası BT görüntüleri, hastanemizin görüntü arşivleme ve iletişim sisteminde (PACS) mevcuttu. Aksiyal BT'de L3 vertebra belirlendi ve posterior paravertebral kasların bilateral manuel olarak sınırları çizildi. L3 vertebradan geçen kesitle posterior paravertebral kas alanları ve yağsız kitlesi ölçüldü. Kas kitlesindeki azalma, posterior paravertebral alanın medyan kohorttan daha az olması olarak tanımlandı. Veriler SPSS 21.0 software paket programı kullanılarak analiz edildi. Nominal değişkenler ve sayısal veriler için Fisher ve Ki-Kare testleri kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası kas alanları arasındaki değişimin araştırılması için paired-t test kullanıldı. Kas alanları ile hastalık evresi arasındaki ilişkiyi saptamak için Mann Whitney-U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

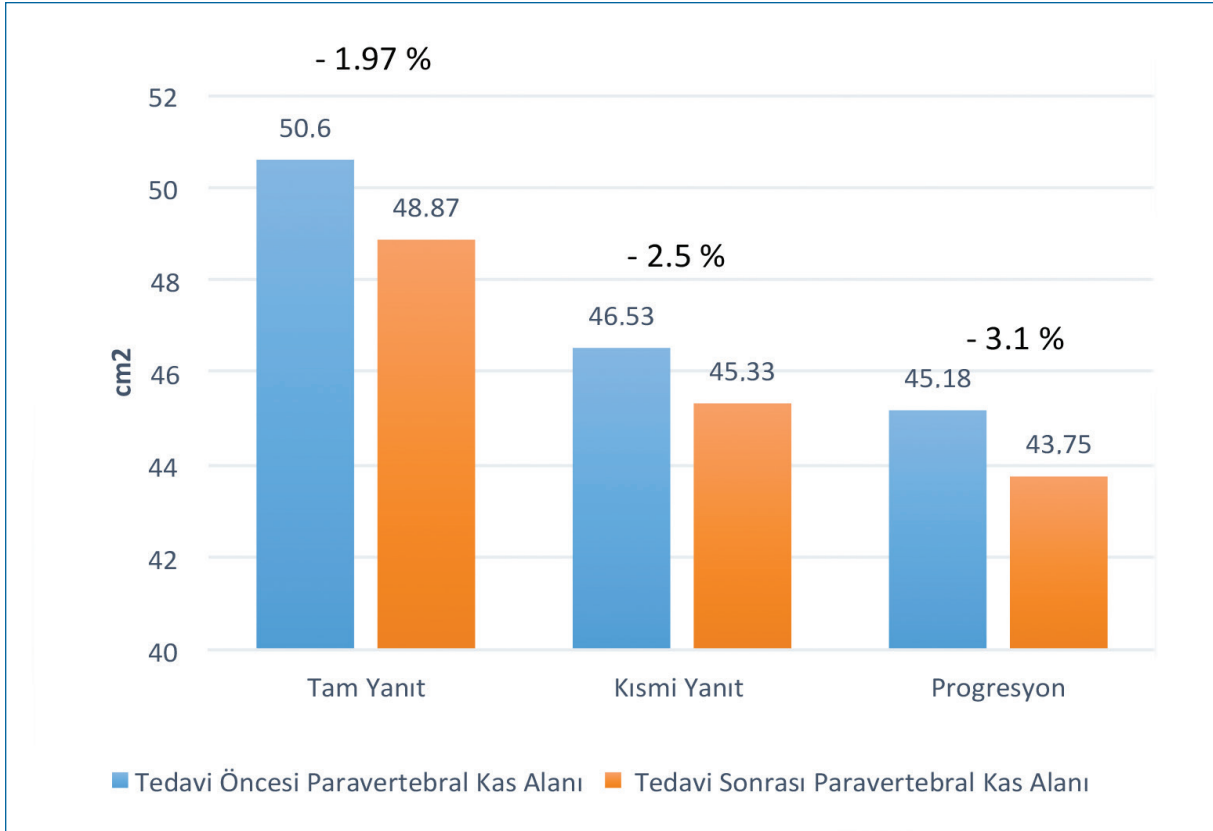
Çalışmaya toplam 37 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 41 (19-76) ve kadın/erkek oranı 26/11 idi. Tanı anında hastaların 18'i erken evre (evre I-II), 19'u ileri evre (evre III-IV) hastalığı. Başlangıç tedavisi sonrası hastaların 24'ünde parsiyel yanıt, 10'unda tam yanıt, 3'ünde progresyon izlendi.

Paravertebral kas alanının tedavi ile değişimi incelendiğinde; tüm grupta dört kür tedavi sonrası istatistiksel anlamlı olarak kas alanında azalma olduğu saptandı. Erken evre ve ileri evre hastalık alt gruplarında da kemoterapi ile anlamlı azalma saptandı (Tablo 1).

Erken evre ve ileri evre hastalıkta tedavi öncesi paravertebral kas alanı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.46$). Yanıtı göre alt gruplar incelendiğinde tam ve parsiyel yanıt veren hastalarda kemoterapi sonrası istatistiksel anlamlı paravertebral kas alanında azalma saptanırken, progresyon saptanan hastalarda ise kas kitlesi belirgin azalmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa

Tablo 1. Dört kür kemoterapi öncesi ve sonrası paravertebral kas alanındaki değişim

	Tedavi öncesi paravertebral kas alanı (cm ²)	Tedavi sonrası paravertebral kas alanı (cm ²)	p
Tüm gruplar	48.38	46.92	< 0.001
Erken evre (I-II)	49.55	48.08	0.002
İleri evre (III-IV)	46.51	43.74	0.011

**Şekil 1.** Tedaviye yanıt durumuna göre, tedavi öncesi ve sonrası paravertebral kas alanının karşılaştırılması.

ulaşmadı (sırasıyla p değeri 0.028, 0.002 ve 0.18). Bununla birlikte paravertebral kas kitlesinde tam yanıt gözlenen hastalarda %1.97 oranında azalma varken parsiyel yanıt veren hastalarda %2.5, progresyon gözlenen hastalarda ise %3.1 oranında azalma saptandı (Şekil 1). Tam yanıt, parsiyel yanıt ve progresyon gözlenen hastaların bazal kas ölçümünde ise anlamlı fark saptanmadı (p= 0.44).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sarkopeni ve kanser birlikteliği son yıllarda ilgi görmektedir. Hastalığa ve tedaviye bağlı strese, kas kitlesindeki azalma eklendiğinde morbiditede artış, yaşam kalitesinde azalma ve hastanede yatışın uzaması ile sonuçlanmaktadır. Sarkopeninin kanser hastalarında doz bağımlı ilaç toksisitesini artırdığı bildirilmiştir. Literatürde gastrointestinal sistem, üriner sistem, meme, akciğer,

prostat kanserlerinde kas kitlesinde azalmanın tedaviye bağlı toksisite gelişimi, klinik yanıt veya prognoz üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (8-12). Çalışmamız HL hastalarında yaşam kalitesini, tedavi yanıtını, ilaç dağılımını etkileyebilecek öneme sahip bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Hekimlerin sarkopeni konusundaki farkındalığını artırarak erken tanı koyulmasını sağlayabilir.

Sarkopeni gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Yaşlanma başta olmak üzere kadın cinsiyet, genç yaşlardaki kas gelişimi ve bazal kas kitlesi, beslenme bozuklukları, fiziksel inaktivite, D vitamini eksikliği, komorbid kronik hastalıklar ve bazı ilaçlar bunlardan bazılarıdır. Sarkopeni ile ilişkili olarak kansere bağlı kilo kaybı kırılabilirlik nedenidir. Tanısal yaklaşımda ilk basamak fiziksel performans ölçütlerine dayanır. Yürüme hızı, el sıkma gücünün ölçümü

gibi pratikte uygulaması son derece kolay olan muayenelemlerle kas gücü konusunda fikir sahibi olunabilir ve kas kitlesi ölçümü için ileri tetkikler planlanabilir. Tüm onkolojik hastalarda tanı anında hastalar kas gücü ve performansı yönünden değerlendirilmelidir. Riskli hastalarda fizyoterapi, diyet ve beslenme desteği, D vitamini takviyesi gibi tedavi yaklaşımları primer hastalığının el verdiği ölçüde yapılmalıdır (10-12).

Lenfomada sarkopeni ile ilgili yapılan güncel çalışmalara baktığımızda; Go ve arkadaşlarının yaptığı 193 hastadan oluşan bir çalışmada diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalarda sarkopeni varlığı R-CHOP tedavisine karşı intolerans ve daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada L3 vertebra düzeyindeki kas grupları ve pektoralis majör kası sarkopeni tanımlamak için eşit derecede yararlı bulunmuştur. Bu iki iskelet kası indeksinin birleştirilmesinin sarkopeniyi belirlemek için daha güvenilir olduğu ve daha fazla prognostik bilgi verebileceği ileri sürmüştür (13). DeFlipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allojeneik veya olog kök hücre nakli yapılmış 315 lenfoma hastasında (27 HL, 288 non-hodgkin lenfoma) nakil öncesi, nakil sonrası birinci yıl ve 2.5 yılda L3 vertebra düzeyindeki kas grupları ölçülmüştür. Toplam vücut yağ kitlesi, hem olog hem de allojeneik kök hücre naklinden sonra artmıştır. Allojeneik kök hücre naklini takiben, toplam yağsız vücut kitlesi anlamlı ölçüde azalmış, sarkopeni insidansı artmıştır (14).

Literatürdeki yayınlarda en çok tercih edilen, L3 vertebra düzeyinden geçen yedi kasın alanı veya indeksinin ölçümüdür. Elde edilen değerler cm² cinsinden kas alanı olarak belirtilebilir veya boy gibi başka faktörlerde ilave edilerek cm²/m² cinsinden özel bir indeks ile hesaplanabilir. Abdominal iskelet kası ve tüm vücut iskelet kası kitlesi ölçümü için L3 vertebradan geçen tek bir kesit BT görüntüsü yeterlidir. L3 vertebradan geçen kesitsel bir BT görüntüsü; spinal vertebra, bağırsak, böbrek, karaciğer, visseral-subkütan adipöz doku ve yedi kas grubunu (psoas, erektör spina, quadratus lumborum, transversus abdominis, int ve ext. oblik ve rektus abdominis) içerir (2,15). Ancak, çalışmamızda sadece quadratus lumborum ve erector spinae kaslarından oluşan posterior paravertebral kas alanları ölçülmüştür. Buna rağmen kemoterapi sonrası kas kitlesinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu durum, hasta sayısı artırılarak ve L3 vertebra düzeyindeki tüm kaslar ölçülerek doğrulanabilir.

Sonuçta, çalışmamız göstermiştir ki HL'li hastalarda ABVD kemoterapisi sonrası kas kitlesinde anlamlı azalma olmaktadır ve azalma, tedaviye yanıtla ilişkili gözükmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: SK, BB, MMR, ŞMB, İD; Verilerin Toplanması: SK, BB, MMR, AŞY, SD, MG, SA, ŞMB; Makalenin Yazımı: SK, BB, SA, ŞMB, İD.

KAYNAKLAR

1. Evens AM, Antillón M, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC. Racial disparities in Hodgkin's lymphoma: a comprehensive population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2128-37.
2. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, Patel B, Mar W, Chaudhry V, et al. Measuring abdominal circumference and skeletal muscle from a single cross-sectional computed tomography image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(3):308-18.
3. Sarkozy C, Camus V, Tilly H, Salles G, Jardin F. Body mass index and other anthropometric parameters in patients with diffuse large B-cell lymphoma: physiopathological significance and predictive value in the immunochemotherapy era. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(7):1959-68.
4. Nishikawa D, Hanai N, Suzuki H, Koide Y, Beppu S, Hasegawa Y. The impact of skeletal muscle depletion on head and neck squamous cell carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2018;80(1):1-9.
5. Takeda Y, Akiyoshi T, Matsueda K, Fukuoka H, Ogura A, Miki H, et al. Skeletal muscle loss is an independent negative prognostic factor in patients with advanced lower rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195406.
6. Olweny CL. Cotswolds modification of the Ann Arbor staging system for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1990;8(9):1598.
7. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J, et al. Hodgkin lymphoma: Response assessment by revised International Workshop Criteria. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(8):1539-47.
8. Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, Zhou CJ, Wang SL, Lou N, et al. Sarcopenia is an independent predictor of severe postoperative complications and long-term survival after radical gastrectomy for gastric cancer: analysis from a large-scale cohort. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3164.
9. Fukushima H, Nakanishi Y, Kataoka M, Tobisu K, Koga F. Prognostic significance of sarcopenia in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2016;195(1):26-32.
10. Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009;15(8):2920-6.
11. Tsukioka T, Nishiyama N, Izumi N, Mizuguchi S, Komatsu H, Okada S, et al. Sarcopenia is a novel poor prognostic factor in male patients with pathological Stage I non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47(4):363-8.
12. Mason RJ, Boorjian SA, Bhindi B, Rangel L, Frank I, Karnes RJ, et al. The Association Between sarcopenia and oncologic outcomes after radical prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(3):e629-e636.

13. Go SI, Park MJ, Song HN, Kim HG, Kang MH, Kang JH, et al. A comparison of pectoralis versus lumbar skeletal muscle indices for defining sarcopenia in diffuse large B-cell lymphoma - two are better than one. *Oncotarget*. 2017;8(29):47007-19.
14. DeFilipp Z, Troschel FM, Qualls DA, Li S, Kuklinski MW, Kempner ME, et al. Evolution of body composition following autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence of sarcopenia and association with clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(8):1741-7.
15. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-35.