

Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Tedavi Sonrası Geç Dönemde Yüksek Hematokrit Değerleri: Lenfoma ile Eritrositoz Arasında İlişki mi var?

High Hematocrit Levels in Late Post-Treatment Period in Patients with Hodgkin Lymphoma: Is There a Relationship between Lymphoma and Erythrocytosis?

Derya KOYUN¹, Berna ATEŞAĞAOĞLU¹, Seher YÜKSEL², Güldane CENGİZ SEVAL¹, Sinem CİVRİZ BOZDAĞ¹, Selami Koçak TOPRAK¹, Meltem KURT YÜKSEL¹, Pervin TOPÇUOĞLU¹, Önder ARSLAN¹, Taner DEMİRER¹, Işinsu KUZU², Muhit ÖZCAN¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Günlük pratikte Hodgkin lenfoma (HL) tanılı hastalarda tanı ve /veya tedavi sonrası dönemde eritrositoz gelişimini gözlemledik. Bu çalışmada, HL tanılı hastalarda eritrositoz görülme oranını saptamak ve eritrositoz görülen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini analiz ederek, bu birlikteliğe neden olabilecek etiyolojik faktörleri araştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca, bu hasta grubunda ileride oluşabilecek başta olası tromboz olmak üzere eritrositoz ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınılması için gereken algoritmaların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya HL tanılı 2004-2019 yılları arasında tanı almış 337 hasta dahil edilmiştir. Hastalar tanıda eritrositozu olmayıp tedavi sonrası eritrositoz (TS-E+) olan 90 hasta (grup 1); tanıda ve tedavi sonrası eritrositoz olmayan 234 hasta (grup 2); tanıda ve TS-E+ olan 13 hasta (grup 3) olarak üç gruba ayrılmıştır. Hemogloblin (Hb) alt eşik değeri kadınlarda 16 g/dL, erkeklerde 16.5 g/dL olarak seçilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, 2022). Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri analiz edilmiştir.

Bulgular: Eritrositoz varlığına göre, grup 1'de hastalar ortalama 6.3 yıl (11.1-17) grup 2'de 5.5 yıl (0.19-15.2) takip edilmiştir. Grup 1'de hastaların yaklaşık dörtte birinde, takip süresi boyunca yalnızca bir kez eritrositoz görülmüştür. Hastaların genel özellikleri ve toplam sağkalımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$), ancak TS-E+ olma durumu erkek hastalarda daha sık görülmüştür ($p = 0.00$). Eritrositoz durumuna göre, grup 3'te hastalar ortalama 5.7 yıl (2-15) takip edilmiştir. Grup 1'de hastaların aldığı ortalama tedavi basamak sayısının ve eritrosit sedimentasyon hızının grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu gruplar arasında cinsiyet, sigara içme ve toplam sağkalım açısından anlamlı fark gözlemlenmemiştir ($p > 0.05$). Grup 1 ve 3'te tüm hastalarda JAK2V617F mutasyonu negatif ve eritropoetin düzeyleri referans aralığına göre normal veya yüksek olarak saptanmıştır.

Sonuç: Hodgkin lenfoma tanılı eritrositoz gelişen hastalarda, bu birlikteliğin patogenezinde rol alan moleküler mekanizmaları araştıran çalışmaların yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma; eritrositoz; JAK2V617F

ABSTRACT

Objective: In daily practice, we observed the development of erythrocytosis in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma (HL) during the post-diagnosis and/or treatment period. This

Makale atfı: Koyun D, Ateşagaoglu B, Yüksel S, Cengiz Seval G, Civriz Bozdağ S, Toprak SK ve ark. Hodgkin lenfomalı hastalarda tedavi sonrası geç dönemde yüksek hematokrit değerleri: Lenfoma ile eritrositoz arasında ilişki mi var? LLM Dergi 2024;8(3):86-91.

Yazışma Adresi

Derya Koyun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş: 24.10.2024 - Kabul: 15.11.2024

E-posta: dr.deryakoyun@hotmail.com

study aims to determine the incidence of erythrocytosis in HL patients, and to analyze the clinical and laboratory characteristics of patients with erythrocytosis, investigating the etiological factors that may contribute to this association. Additionally, it aims to establish the necessary algorithms to avoid complications related to erythrocytosis, particularly potential thrombosis, in this patient group in the future.

Patients and Methods: The study included 337 patients diagnosed with HL between 2004 and 2019. The patients were divided into three groups: 90 patients (group 1) who did not have erythrocytosis at diagnosis but developed erythrocytosis after treatment (AT-E+); 234 patients (group 2) who did not have erythrocytosis at diagnosis or after treatment; and 13 patients (group 3) who had erythrocytosis at diagnosis and AT-E+. The hemoglobin (Hb) threshold was set at 16 g/dL for women and 16.5 g/dL for men (World Health Organization, 2022). The clinical and laboratory characteristics of the patients were analyzed.

Results: According to the presence of erythrocytosis, patients in group 1 were followed for a median of 6.3 years (11.1-17), and those in group 2 for 5.5 years (0.19-15.2). In group 1, approximately one-fourth of the patients experienced erythrocytosis only once during the follow-up period. No significant difference was found between the general characteristics and overall survival of the patients ($p > 0.05$), but AT-E + was more frequently observed in male patients ($p = 0.00$). According to the presence of erythrocytosis, patients in group 3 were followed for a median of 5.7 years (2-15). In group 1, the median number of treatment courses received and the erythrocyte sedimentation rate were found to be significantly higher compared to group 3. No significant differences were observed between these groups in terms of gender, smoking, and overall survival ($p > 0.05$). In groups 1 and 3, all patients tested negative for the JAK2V617F mutation, and erythropoietin levels were found to be normal or high within the reference range.

Conclusion: In cases of Hodgkin Lymphoma accompanied by erythrocytosis, research should be conducted to explore the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of this condition.

Key Words: Hodgkin Lymphoma; erythrocytosis; JAK2V617F

GİRİŞ

Hodgkin lenfoma (HL) günümüzdeki tedavi seçenekleri ile yüksek oranda kür sağladığımız, uzun süreli takip ettiğimiz lenfoproliferatif hastalıklardan biridir. Hematoloji kliniğimizde, HL tanısı ile tedavi olan ve uzun yıllar takip ettiğimiz hastaların bir kısmında geçici, bir kısmında ise devamlılık gösteren eritrositoz geliştiğini gözlemledik. Bu hastalarda, kemoterapi sonrası geç dönemde sekonder malignite ve kardiyovasküler hastalık gelişim riski yüksektir. Ancak kemoterapi sonrası erken dönemde eritrositoz bilinen bir bulgu değildir. Bu nedenle; "Kemoterapinin olası eritropoz yolaklarını uyarıcı etkisi mi var mı?" sorusu araştırılması gereken bir konudur. Bu durumda, kemoterapi ile hematopoetik kök hücrelerde oluşabilecek kazanılmış mutasyonların, miyeloproliferatif neoplazi (MPN) gibi kronik klonal kök hücre hastalığına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Eritrositoz veya polisitemi; hemoglobin (Hb) ve/veya hematokrit (Hct) seviyelerinde cinsiyet, ırk ve yükseklik ilişkili normal değerlerin üzerinde artışı ifade etmektedir. Eritrositoz, çevresel faktörlere (örneğin; yüksek rakımda yaşama, ağır spor yapma, sigara kullanımı gibi) ikincil olabileceği gibi, ailesel (kalıtsal) geçişli ya da polistemia vera (PV) gibi sonradan kazanılmış JAK-STAT yolağının aktive olmasına yol açan, kronik klonal neoplastik mutasyonlarla da ilişkili olabilir.

Hodgkin lenfoma ve eritrositoz ile ilgili literatürdeki ilk bilgi, 1966 yılında HL tanılı ve tanıda eritrositozu olan bir olgu sunumudur. Çalışmada HLde bilinmeyen nedenlerle eritrositoz oluşumuna, eritropoetin (EPO) veya EPO benzeri hormon salınımını arttıran veya inaktivasyonunu azaltan

metabolik değişikliklerin neden olabileceği tartışılmıştır. Ayrıca bu birlikteliğin, aynı mezenkimal kök hücrenin farklılaşma ve çoğalma bozukluklarının bir parçası olabileceği belirtilmiştir (1). Quirk ve arkadaşlarının HL tanılı, tedavi sonrası eritrositoz (TS-E+) gelişen olgu sunumunda, alkilyacı tedavilerin kronik klonal kök hücre hastalığı oluşturabilme olasılığının değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (2). Lenfoproliferatif hastalık ve MPN birlikteliğini inceleyen bir çalışmada, hastaların %0.3'ünde bu birliktelik görülmüştür. Hastaların %47'sinde lenfoproliferatif hastalık sonrasında MPN gelişmişken, %9'unda ise aynı anda saptanmıştır. Hastaların çoğunluğu, ikincil hastalık klinik varlığından etkilenmeden tedaviye yüksek oranda yanıt almıştır. Lenfoproliferatif hastalığın ilerlemesi, MPN klinik gidişinde kötüleşmeye neden olmamıştır (3).

Bu çalışmada, klinik gözlemlerimiz ve sınırlı sayıda veri değerlendirilmiştir. Hodgkin lenfoma tanılı ve eritrositozu olan hastalarda, bu birliktelikte görülen klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda tromboz, ikincil lösemi gibi eritrositoz ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınılması için gereken algoritmaların belirlenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya merkezimizde 2004-2019 yılları arasında tanı alıp tedavi edilmiş, klinik ve laboratuvar verilerine net olarak ulaşılabilen HL tanılı 337 hasta dahil edildi. İlk grupta, tanıda eritrositozu olmayıp TS-E+ olan 90 hasta yer alırken, ikinci grupta tanıda ve tedavi sonrası eritrositoz olmayan 234 hasta yer aldı. Üçüncü grupta ise, tanıda ve TS-E+ olan 13 hasta yer aldı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen 2022 PV tanı kriterlerine göre, Hb alt

eşik değeri kadınlarda 16 g/dL, erkeklerde 16.5 g/dL; Hct alt eşik değeri kadınlarda >%48, erkeklerde >%49 olarak belirlendi (4). Hasta klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, serum EPO düzeyi, çevre kanında JAKV617F mutasyon varlığı geriye dönük analiz edildi. Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 20.08.2024, Karar no: İ07-540-24) ve Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara uygun olarak yürütüldü.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama \pm standart sapma (SD), ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, niteliksel verilerin analizinde ki-kare testi, test koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Genel sağkalım (GS), tanıdan ölüm tarihine kadar geçen süreye göre hesaplandı. Sağkalım hesaplamaları için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Genel sağkalım ile gruplar arasındaki farklar long-rank ile hesaplandı. İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (SPSS Inc, Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Tanıda eritrositozu olmayıp TS-E+ olan grupta (grup 1) (n= 86 erkek, n= 4 kadın) ortanca yaş 42 (21-79) idi. Verilerine ulaşılabilen hastaların; çoğunluğu klasik HL tanılı (n= 82, %91), erken evre (evre I-II) (n= 52, %57.7) idi, ve çoğunluğunda B semptomu (n= 29, %32.2) vardı. Hastaların 59 (%65.5)'una tanıda kemik iliği biyopsisi yapılmış olup 5 (% 8.47)'inde HL infiltrasyonu vardı. Tanıda ortanca laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi 191 U/L (107-744), ortanca eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 39 mm/saat (2-130) idi. Hastaların çoğunluğu ilk basamakta, ortanca altı kür (2-8) tedavi almış ve doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) (n= 88, %97.7) kemoterapi protokolü ile tedavi edilmişti. Otuz iki hasta daha önce radyoterapi (%35.5) almıştı. On iki hasta (%13.3) takip süresinde nüks etmişti ve tümü olog kök hücre nakli (KHN), biri ise allojenik KHN ile tedavi edilmişti. Tüm hastalar son kontrolde remisyonunda ve tam yanıtı olup, ortanca takip süresi ortanca 6.3 yıl (11.1-17) idi. Takip süresinde bir hastada miyelodisplastik sendrom (MDS), bir hastada ise akut lenfoblastik lösemi gelişmişti.

Grup 1'de hastalarda, tanıda ortanca Hb düzeyi 13.9 g/dL (5.9-16.1), Hct düzeyi %41.5 (16.8-48); tedavi sonrası (TS) son kontrolde ortanca Hb düzeyi 16.5 g/dL (13.4-18.4), Hct düzeyi %48.5 (41-56.3) idi. Hastaların bazılarında ara ve/veya son kontrolde eritrositoz bulgusu yoktu. Yirmi üç (%25.5) hastada ise takip süresince sadece bir kez

eritrositoz görülmüştü. Bu gruptaki hastaların takipte maksimum Hb düzeyi 17 g/dL (15.9-18.6), maksimum Hct düzeyi %50.4 (46-56.3) olarak saptandı. Tedavi sonrası maksimum Hb düzeyine ulaşma zamanı ortanca 3.4 yıl (0.4-14.3), maksimum Hct düzeyine ulaşma zamanı ortanca 2.75 yıl (0.58-12.5) idi. Çevre kanında JAK2V617F mutasyonu bakılan 56 hastanın tümünde, bu mutasyon negatif olarak saptandı. Hastalarda (n= 53) ortanca EPO düzeyi 12.8 mU/mL (4.4-54.2) idi. Hastaların %41'inde (n= 37) sigara içme öyküsü vardı.

Hodgkin lenfoma tanılı tanıda ve tedavi sonrası eritrositoz olmayan kontrol grubunda (grup 2) (n= 123 erkek, n= 111 kadın) ortanca yaş 42 (18-88) idi. Verilerine ulaşılabilen hastaların; çoğunluğu klasik HL tanılı (n= 204, %87.1), erken evre (evre I-II) (n= 122, %52.1) idi ve çoğunluğunda B semptomu (n= 93, %39.7) vardı. Tanıda ortanca LDH düzeyi 201 U/L (91-797), ortanca ESH 49 mm/saat (1-214) idi. Hastaların çoğunluğu ilk basamakta, ortanca altı kür (2-8) tedavi almış ve ABVD (n= 222, %94.8) protokolü ile tedavi edilmişti. Yetmiş dokuz hasta daha önce radyoterapi (%33.7) almıştı. Hastaların tanıda ortanca Hb düzeyi 12 g/dL (7-16.2), Hct düzeyi %36.6 (21.7-48.3); TS son kontrolde ortanca Hb düzeyi 13.9 g/dL (5.6-16.1), Hct düzeyi %41.9 (17.9-48.6) idi. Bu grupta ortanca takip süresi 5.5 yıl (0.19-15.2) idi.

Tanıda ve TS-E+ olan 13 hastanın (grup 3) (%3.8) (n= 13 erkek), ortanca yaş 36 (25-65) idi. On (%76.9) hasta klasik HL tanılı ve çoğunluğu (n= 12, %92.3) erken evre (evre I-II) idi. Tüm hastalar ilk basamakta ortanca dört kür (2-8) ABVD tedavisi almıştı. Hastaların tanıda ortanca Hb düzeyi 16.6 g/dL (15.9-17.6), Hct düzeyi %49.6 (47.8-51.2); TS son kontrolde ortanca Hb düzeyi 16.7 g/dL (15.4-18.3), Hct düzeyi %49.8 (44.4-54.8) idi. Çevre kanında JAK2V617F mutasyonu bakılan 11 hastanın tümünde, bu mutasyon negatif olarak saptandı. Hastalarda (n= 11) ortanca EPO düzeyi 7.8 mU/mL (6-30.2) idi. Hastaların çoğunluğunda (n= 7, %53.8) sigara içme öyküsü vardı ve ortanca takip süresi ortanca 5.7 yıl (2-15) idi.

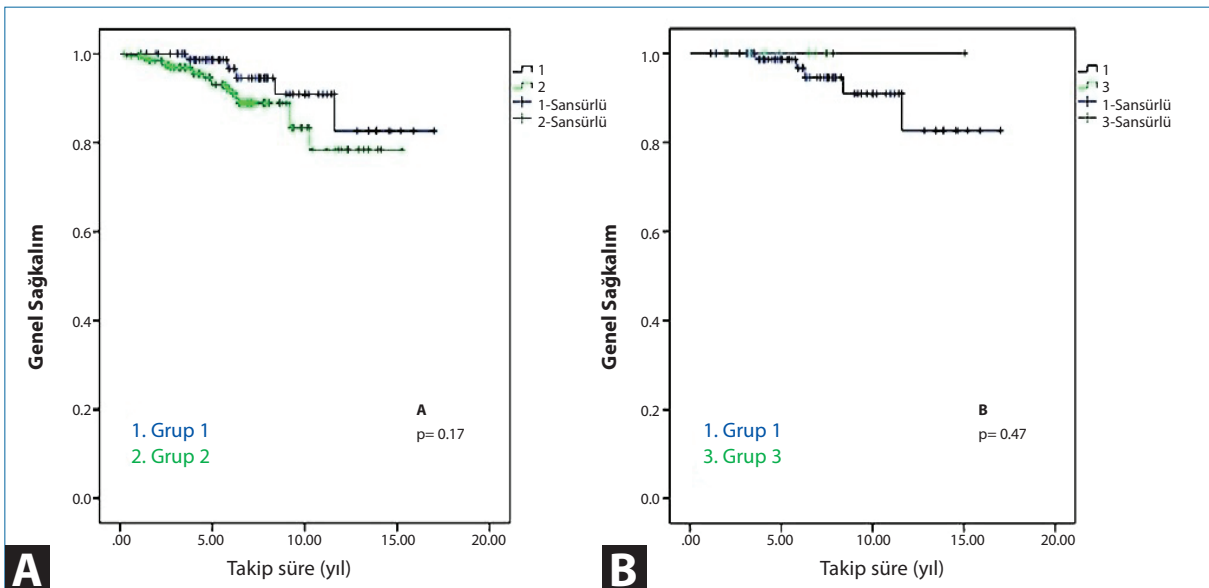
Eritrositoz varlığına göre, HL tanılı hastaların; tanıda eritrositoz olmayıp TS-E+ olan grup (grup 1) ile tanı ve tedavi sonrası eritrositoz olmayan grup (grup 2) genel özellikleri benzer olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1). Ancak, TS-E+'li erkek hastalarda, eritrositoz olmayan gruba göre anlamlı olarak daha sık gözlemlendi ($p = 0.00$). Grup 1 ve 2 arasında genel sağkalım farkı yoktu ($p = 0.17$) (Şekil 1A).

Tanıda eritrositoz olmayıp TS-E+ olan grup (grup 1) ile tanıda ve tedavi sonrası eritrositoz olan grup (grup 3) cinsiyet ve sigara içme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Grup 1'de hastalar istatistiksel olarak anlamlı daha fazla basamak tedavi almıştı ($p = 0.01$)

Tablo 1. Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda eritrositoz varlığına göre hasta özellikleri

	Tanıda eritrositoz yok TS-E+	Tanı ve tedavi sonrası eritrositoz yok	p
Cinsiyet (E/K)	86/4	123/111	0.000
Yaş	42 (21-79)	42 (18-88)	0.37
Lenfoma alt tipi (Klasik/NLPHL/?)	82/6/2	204/22/8	0.61
Evre (Erken/İleri/?)	52/34/4	140/173/11	0.42
RT (Var/Yok/?)	32/57/1	79/151/3	0.79
Tedavi türü (ABVD/Diğer/?)	88/2	222/7/5	0.54
Tedavi kür sayısı	6 (2-8)	6 (2-8)	0.64
Hastalık durumu (Remisyon/Nüks)	78/12	188/46	0.18
Sigara içme (Var/Yok/?)	37/23/30	70/53/201	0.000
LDH U/L	191 (107-744)	201 (91-797)	0.27
ESH mm/saat	39 (2-130)	49 (1-214)	0.06

ABVD: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin, E: Erkek; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, K: Kadın, LDH: Laktat dehidrogenaz, NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, RT: Radyoterapi, TS-E+, Tedavi sonrası eritrositoz var, ?: Bilinmeyen değer.



Şekil 1. Eritrositoz varlığına göre sağkalım analizi. **A.** Tanıda eritrositoz olmayan TS-E+ (grup 1) ile tanı ve tedavi sonrası eritrositoz olmayan (grup 2) gruplarında genel sağkalım analizi. **B.** Tanıda eritrositoz olmayan TS-E+ (grup 1) ile tanı ve TS-E+ (grup 3) gruplarında sağkalım analizi.

ve tanıda ESH grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$) (Tablo 2). Grup 1 ve 3 arasında genel sağkalım farkı yoktu ($p=0.47$) (Şekil 1B).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda HL tanılı TS-E+ olan bazı hastaların, tanı sırasında da eritrositozu olduğu görülmüş olup, tüm hastaların %3.8'ini oluşturmaktaydı. TS-E+ olan hastalarda, kadın ve erkekte daha yüksek eşik değerlere göre değerlendirme yapılan Uluslararası Konsensüs Sınıflandırması'na (ICC) (Hb değeri kadınlarda 16.5 g/dL, erkeklerde 18.5 g/dL; Hct değeri kadınlarda >%49.5, erkeklerde >%55) göre eritrositoz görülme oranı %2 idi (5). Bu bulgulardan yola çıkarak "HL tanılı hastalarda eritrositoz neden görülür?"

sorusu halen yanıtızsızdır. Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda tanıda görülen eritrositoz, "HL ve eritrositoz birlikteliği ve/veya ilişkisi olabilir"; TS-E+ olan hastalarda görülen eritrositoz ise "Tedavi süreci eritropoezi uyarmış olabilir" hipotezleri ile yanıtlanabilir.

Kemoterapi ve radyoterapiden önce lenfoma ve MPN birlikteliği iki ilgisiz klonda rastgele mutasyonlar sonucu oluşabilir. Eritrositoza neden olabilecek klon yavaş çoğaldığından, kemoterapi lösemi ve lenfoma hücrelerinde azalma yaparken, eritrositoza neden olan klonlarını etkilemeyebilir. Kemoterapi ile hematopoetik kök hücrelerde oluşabilecek kazanılmış mutasyonların, (örneğin, JAK2 mutasyonu) MPN gibi kronik klonal kök hücre hastalığına (örneğin, PV) yol açabileceği göz önünde bulundurulma-

Tablo 2. Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda eritrositoz durumuna göre hasta özellikleri

	Tanıda eritrositoz yok TS-E-	Tanı ve TS-E+	p
Cinsiyet (E/K)	86/4	13/0	0.43
Yaş	42 (21-79)	36 (25-65)	0.39
Lenfoma alt tipi (Klasik/NLPHL/?)	82/6/2	10/3	0.13
Evre (Erken/İleri/?)	52/34/4	12/1	0.55
RT (Var/Yok/?)	32/57/1	8/5	0.78
Tedavi türü (ABVD/Diğer/?)	88/2	12/0	0.02
Tedavi kür sayısı	6 (2-8)	4 (2-8)	0.01
Hastalık durumu (Remisyon/Nüks)	78/12	12/1	0.56
Sigara içme (Var/Yok/?)	37/23/30	7/3/3	0.66
LDH U/L	191 (107-744)	184 (136-432)	0.8
ESH mm/saat	39 (2-130)	6 (2-52)	0.001

ABVD: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin, E: Erkek; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, K: Kadın, LDH: Laktat dehidrogenaz, NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, RT: Radyoterapi, TS-E+, Tedavi sonrası eritrositoz var, ?: Bilinmeyen değer.

lıdır. Ayrıca, ileri yaş (çoğunlukla 70 yaş üzeri) hastalarda, yaş ile gelişen genomik instabilite eritrositoza neden olabilir (6,7).

Hodgkin lenfoma tümör mikroçevresinde; T lenfosit, B lenfosit, plazma hücresi, makrofaj, eozinofil lökosit, nötrofil lökosit, mast hücreleri gibi inflamatuvar, immün hücreler, mezenkimal kök hücreler, fibroblast ve endotel hücreleri malign hücreler ile etkileşim halindedir. Malign hücre ve tümör mikroçevre etkileşimi ile salınan sitokin, kemo-kin, büyüme faktörü hastalığın patolojik ve klinik bulgularını şekillendirip, mikroçevredeki farklılaşmalar eritrositoz gelişimine neden olabilir (8).

Monia ve arkadaşlarının lenfoma ve MPN birlikteliği olan 214 hastanın klinik özelliklerinin analiz edildiği çalışmada, lenfoma tanılı takipte MPN gelişen 43 hastanın (grup 1) çoğunda (%63) tanıda kronik lenfositik lösemi (KLL) görülmüştür. Hodgkin lenfoma tanılı hastalar bu grubun %28'ini oluşturmaktadır. Tanıda lenfoma ve MPN birlikteliği görülen 65 hastada (grup 2) ise sırasıyla en çok KLL (%54) ve multiple miyeloma (MM) (%54) tanıları gözlemlenmiştir. Çalışmada grup 1'de ortalama yaş 70 (40-94) iken, grup 2'de 72 (26-82) idi. Her iki grupta hastaların çoğunluğu erkek (%83'e karşı %54) olup, grup 1'de ortalama sağkalm daha uzundu [85.2 ay (12-188)'a karşı 20.5 ay (3-20)]. JAK2V617F mutasyonu görülme oranı grup 1'de daha fazlaydı (%71'e karşı %60) (9). Hodgkin lenfoma tanılı hastaları incelediğimiz çalışmamızda ise, ortalama yaş TS-E+ olan grup (grup 1) ile tanı ve TS-E+ olan grupta (grup 3) Monia ve arkadaşlarının çalışmasına kıyasla daha düşüktü (42'ye karşı 36). Bu çalışma ile benzer olarak, çalışmamızda her iki gruptaki hastaların çoğunluğu erkek idi, ancak çalışmamızda gruplar arasında sağkalm farkı yoktu ve tüm hastalarda JAK2V617F mutasyonu negatifti. Bu farklılık, Monia ve arkadaşlarının çalışmada farklı lenfoma ve MPN alt

türlerinin dahil edilmesinden kaynaklanabilir.

Johanne ve arkadaşlarının çalışmasında ise tanıda lenfoma ve MPN birlikteliği görülen 97 hastada sırasıyla en fazla KLL (n= 31) ve diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) (n= 20) tanıları görülmüştür. Hodgkin lenfoma ve MPN birlikteliği ise az sayıda hastada görülmüştür (n= 2). Beş yıllık toplam sağkalm DBBHL ve MPN birlikteliği olan hastalarda (%19), DBBHL'ye oranla daha kısadır (%34) (p= 0.02) (10). Çalışmamızda ise, HL ve eritrositozu olan grup (grup 1 ve 3) ile eritrositozu olmayan grup (grup 2) arasında toplam sağkalm farkı yoktu. On dört hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada, üç hastanın tanısı lenfoma olup (n= 3, KLL) takipte MPN gelişmişti. Üç hastada ise tanıda lenfoma (n= 2 KLL, n= 1 MM) ve MPN birlikteliği vardı ve takip süresince bu hasta grubunda farklı üçüncü malignite ortaya çıkmıştı (11). Çalışmamızda TS-E+ hasta grubunda iki hastada farklı üçüncü malignite ortaya çıkmıştır. Eritrositoz olmayan kontrol grubunda ise HL tanısı konulmadan önce bir hasta renal hücreli kanser, bir hasta periferik T-hücreli lenfoma, bir hasta ise mikozis fungoides tanıları ile takip edilmiştir. Bu grupta (grup 2) takipte dört hastada ikinci malignite gelişmiştir (n= 1 akciğer kanseri, n= 1 immün trombositopenik purpura, n= 1 MDS, n= 1 kronik miyelomonositik lösemi).

Çalışmamızda, TS-E+ olan grupta, erkek hasta oranı ve sigara içme öyküsünün, eritrositoz olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, eritrositoz gelişen gruplarda (grup 1 ve 3), hiçbir hastada düşük serum EPO düzeyi görülmemiştir. Literatürde, bazı durumlarda oluşan ikincil eritrositozda serum EPO düzeyinin artacağı bildirilmiştir. Kronik akciğer hastalığı, kardiyopulmoner şantlar, yüksek rakımda yaşama, obstrüktif uyku apnesi ve sigara içme gibi durumlarda oluşan hipoksi, EPO ve kırmızı hücre üretimine neden olarak ikincil eritrositoza yol açabilir. Renal kaynaklı ikincil eritrositoza yol açan

hipoksi, böbrek arter darlığı, son dönem böbrek hastalığı, hidronefroz ve böbrek kistleri (polikistik böbrek hastalığı) vakalarında görülür. Patolojik EPO üretimi ile ilişkili çeşitli tümörlerde (serebellar hemangioblastoma, böbrek hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, uterin leiomyoma, feokromositoma, meningioma vb.) bulunur. Bazı ilaçların da (androjen preparatları, testosteron, diüretikler, antidiyabetik tedaviler vb.) ikincil eritrositoza yol açabileceği gösterilmiştir (12). Allojenik hematopoetik KHN sonrası eritrositöz görülen ve tümünde JAK2V617F mutasyonu negatif olan on bir hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ortanca EPO düzeyi normal referans aralığının üst sınırında bulunmuştur. Nakil sonrası iki hastada bronşiolitis obliterans, beş hastada kronik karaciğer graft versus host hastalığı gelişmiştir. Hipoksi, hepatosit hasarının patogeneğinde önemlidir ve hipoksiye duyarlı faktörün, böbrek ve karaciğerde artan EPO üretimiyle eritropoezi teşvik ettiği bilinmektedir (13).

Çalışmamızın kısıtlılıkları; geriye dönük olması nedeniyle, hastalarımızda ikincil eritrositoza neden olabilecek etkenler tüm hastalarda incelenememiştir. Ayrıca, JAK2V617F mutasyonu, serum EPO düzeyi tüm hastalarda çalışılmamıştır ve JAK2 ekzon 12 mutasyon değerlendirilmesi yapılmamıştır.

Son yıllarda JAK2 mutasyonu negatif tromboz yatkınlığı olan eritrositöz gelişimine neden olan çeşitli genlerde mutasyonlar ve bunların varyantlarını araştıran çalışmalar artmıştır (14,15). Ancak eritrositöz gözlemlendiğimiz HL hastalarında moleküler temeli açıklayan çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, HL tanılı eritrositöz gelişen hastalarda, eritrositöz ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınılması için gerekli algoritmaların belirlenmesinde bu birlikteliğe neden olabilecek moleküler değişiklikleri araştıran çalışmalar planlanmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 20.08.2024, Karar no: İ07-540-24).

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: DK, BA, MÖ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: DK, BA; Makalenin yazımı: DK, BA, MÖ; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Brownstein MH, Scherl BA. Hodgkin's disease with erythrocytosis. Report of a case. Arch Intern Med 1966;117(5):689-91. <https://doi.org/10.1001/archinte.1966.03870110081016>
2. Quirk P, Weinerman BH. Polycythemia vera after chemotherapy-induced remission of Hodgkin's disease: Report of a case. Can Med Assoc J 1980;122:1399-400.
3. Masarova L, Newberry KJ, Pierce SA, Estrov Z, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Association of lymphoid malignancies and Philadelphia-chromosome negative myeloproliferative neoplasms: Clinical characteristics, therapy and outcome. Leuk Res 2015;39:822-7. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.05.002>
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia 2022;36(7):1703-19. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
5. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: Myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol 2023;98:166-79. <https://doi.org/10.1002/ajh.26751>
6. Rizzi R, Liso A, Pannunzio A, Carluccio P, Specchia G, Liso V. Concomitant primary polycythemia vera and follicle center cell non-Hodgkin lymphoma: A case report and review of the literature. Leuk Lymphoma 2002;43(11):2217-20. <https://doi.org/10.1080/1042819021000016113>
7. Jeong G, Kim J, Han S, Lee J, Park K, Pak C, et al. Coexistence of follicular lymphoma and an unclassifiable myeloproliferative neoplasm in a treatment-naive patient: A case report. Oncol Lett 2016;11:1469-73. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.4040>
8. Küppers R. Advances in Hodgkin lymphoma research. Trends Mol Med 2024;14714914(24):00271-5. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.10.004>
9. Marchetti M, Carobbio A, Capitoni E, Barbui T. Lymphoproliferative disorders in patients with chronic myeloproliferative neoplasms: A systematic review. Am J Hematol 2018;93:698-703. <https://doi.org/10.1002/ajh.25049>
10. Holst JM, Plesner TL, Pedersen MB, Frederiksen H, Møller MB, Clausen MR, et al. Myeloproliferative and lymphoproliferative malignancies occurring in the same patient: A nationwide discovery cohort. Haematologica 2020;105:2432-9. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.225839>
11. Lekovic D, Ivanovic J, Terzic T, Perunic Jovanovic M, Dencic Fekete M, Jovanovic J, et al. Does double mean trouble? Coexistence of myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms. J Clin Med 2024;13:1816. <https://doi.org/10.3390/jcm13061816>
12. Noumani I, Harrison CN, McMullin MF. Erythrocytosis: Diagnosis and investigation. Int J Lab Hematol 2024;46(Suppl 1):55-62. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14298>
13. Atilla E, Topcuoglu P, Ataca P, Pekcan G, Bozdogan SC, Yuksel MK, et al. A rare complication after allogeneic stem cell transplantation: Post-transplant erythrocytosis. Clin Transplant 2016;30:669-72. <https://doi.org/10.1111/ctr.12741>
14. Camps C, Petousi N, Bento C, Cario H, Copley RR, McMullin MF, et al. Gene panel sequencing improves the diagnostic work-up of patients with idiopathic erythrocytosis and identifies new mutations. Haematologica 2016;101(11):1306-18. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144063>
15. Gangat N, Szuber N, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 update on diagnosis and management. Am J Hematol 2023;98:965-981. <https://doi.org/10.1002/ajh.26920>