

Non-Hodgkin Lenfomada Prognostik Parametreler

Doğan UNCU, Hüseyin ABALI, Nuriye ÖZDEMİR, Burçin BUDAKOĞLU, Tunç GÜLER,
Berna Ç. ÖKSÜZOĞLU, Nurullah ZENGİN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Non-Hodgkin lenfomalı (NHL) hastalarda tedavi planı öncesinde prognozu tahmin etmek büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, NHL'li hasta grubumuzda, sağkalıma etki edebilecek anlamlı prognostik parametreleri tespit etmeyi amaçladık. Yüz yetmiş dört NHL hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. Genel sağkalım univariate analizinde yaş, B semptomu, performans durumu, bazal serum laktat dehidrogenaz (LDH), hemogloblin ve albumin düzeylerinin yaşam süresine istatistiksel olarak anlamlı etkisi mevcuttu. Hasta grubumuzda 60 yaş üzeri, LDH yüksekliği, performans durumu düşüklüğü, albumin düşüklüğü, anemi ve B semptomu varlığı kötü prognostik parametreler olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, Prognoz

ABSTRACT

Prognostic Factors Of Non-Hodgkin Lymphoma

Predicting the prognosis before treatment is very important in non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients. In the presented study we targeted to evaluate the significant prognostic parameters that may have an effect on survival in NHL. One hundred seventy four NHL patients were analyzed from their hospital files, retrospectively. Age, B symptoms, performance status, baseline lactate dehydrogenase (LDH), haemoglobin and albumin levels have a statistically significant effect on overall survival on univariate analysis. In our study group, the worse prognostic factors were established as to be age older than 60 years, higher than normal LDH levels, poor performance status, low albumin levels, anemia and presence of B symptoms.

Key Words: Non-Hodgkin lymphoma, Prognosis

GİRİŞ

NHL farklı morfolojik, immunolojik ve klinik özelliklere sahip lenfoid neoplazmlardır (1,2). Kombine kemoterapi protokollerinin uygulanmasıyla birlikte ölümcül bir hastalık olmaktan çıkıp, şifa sağlanabilen bir malin hastalık grubuna dönüşmüşlerdir (1-3). NHL'de genel olarak tedavi sonrası tam yanıt %60-80 ve ortalama beş yıllık yaşam şansı %55'in üzerindedir (4,5). Tedaviye iyi cevap veren ve kür elde edilebilen NHL'li hasta grubu önemli ölçüde klinik ve laboratuvar bazı prognostik faktörler kullanılarak tahmin edilebilmekte ayrıca tedavi planları prognostik özelliklerine göre belirlenebilmektedir. Bu çalışmada, NHL'li hasta grubumuzda, sağkalım açısından anlamlı prognostik parametreleri tespit etmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 1994 ile Aralık 2001 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. İç Hastalıkları Kliniği'nde izlenen lenf nodu veya tutulan organ biopsisi ile tanı konulan ve tedavi uygulanan 174 erişkin NHL hastasının kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesiyle yapıldı.

Hastaların ayrıntılı öykü ve fizik muayeneleri sonucunda yaş, cinsiyet performans durumları tespit edildi. Performans durumları ECOG (European Committee of Oncology Group) performans skalasına göre belirlendi. Evrelemede Ann Arbor evreleme sistemi kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit (Plt) sayısı, LDH, albumin (Alb), β_2 mikroglobulin (β_2 -mgb) düzeyleri tespit edildi. Hasta kayıtlarında 36 hastanın alb., 46 hastanın β_2 -mgb. düzeyleri ve 16 hastanın da kemik iliği biyopsi incelemesine ait bilgi bulunamadı.

Hastaların yaşam durumları dosyalardaki bilgilerden ve telefon ile ulaşılarak öğrenildi. Genel sağkalım, tanı anından itibaren ölüme veya son kontrole dek geçen süre belirlenerek ay cinsinden hesaplandı. Tedaviyi bırakan 23 hasta, tedavisi halen devam eden 9 hasta ve yaşam durumu öğrenilemeyen 28 hasta yaşam süresi analizine dahil edilmedi. Toplam 114 hasta sağkalım analizine alındı.

Elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi için "SPSS 10,0 for Windows" bilgisayar programı kullanıldı. Yaşam süresi analizi ve gruplar arası karşılaştırma için Kaplan-Meier metodu ve Log-rank testi kullanıldı. Genel sağkalıma etki eden parametreler tek değişkenli analiz ile incelendi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 174 hastanın 114'ü (%65.5) erkek, 60'ı (%34.5) kadın olup erkek/kadın oranı 1.9/1 bulundu. Tüm hasta grubunda yaş ortalaması 48.0 ± 17.9 , ortanca değeri 49 idi. En genç hastamız 14 en yaşlı hastamız 81 yaşındaydı. Erkek hasta grubunun yaş ortalaması 46.4 ± 18.5 , ortanca değeri 45, kadın hasta grubunun yaş ortalaması 50.8 ± 16.5 , ortanca değeri 54 idi.

Hastaların aldıkları birinci basamak tedaviler incelendi. Hastaların 153'ü (%87.9) CHOP tedavisi almıştı. Sekiz hastaya (%4.6) CEOP, ikisine (%1.1) COP ve altı hastaya (%3.4) diğer tedaviler uygulanmıştı. Hastaların 5'ine (%2.9) ise tedavi verilmeyip takibe alınmıştı. Hastaların 23'ü (% 13.2) tedaviyi bırakmış ve 53'ü (%30.5) ise tedavi sürecinde exitus olmuştu. Değerlendirme anında hastaların 9'unun (% 5.2) tedavisi devam etmekteydi. Hastaların median takip süresi 11 ay (1-84) idi. Değerlendirme anında hastaların 38'i (%21.8) yaşıyordu, 85'i (%48.9) ise ölmüştü. Tedaviyi bırakanlar ile birlikte toplam 60 (%34.4) hastanın ise yaşam durumları hakkında bilgi yoktu. Bu hastalar sağkalım analizine alınmadı.

Hasta özelliklerine göre yapılan genel sağkalım analizinde cinsiyet, yaş, B semptomu varlığı, performans durumu, LDH, Hb ve Alb düzeyleri ile ortalama genel sağkalım arasında Log-rank testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$) (Tablo 1). Plt sayısı, ESR, β_2 -mgb düzeyleri, kemik iliği tutulumu, bulky hastalık varlığı ve ektranodal tutulum alanlarının sayısı ile genel sağkalım arasında ise istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2). Buna göre 60 yaş üzeri, LDH yüksekliği, performans durumu düşüklüğü, albumin düşüklüğü, anemi ve B semptomu varlığı kötü prognostik kriterler olarak tespit edildi.

Tablo 1. Prognostik Değeri İstatistiksel Düzeyde Anlamalı Bulunan Parametreler				
Veri		Ortalama genel sağkalım ve standart sapması (ay)	n (%)	p*
Yaş	< 60	26± 4	73 (%64)	0,02
	> 60	12± 3	41 (%36)	
B semptomu	Var	15± 3	90 (%78,9)	0,005
	Yok	46± 8	24 (%21,1)	
LDH	Normal	24± 4	60 (%52,6)	0,04
	Yüksek	15± 4	54 (%47,4)	
Hb	Düşük	13± 3	73 (%64)	0,005
	Normal	33± 6	41 (%36)	
Alb	Düşük	9± 3	45 (%57,7)	0,0001
	Normal	25± 4	33 (%42,3)	
Performans durumu	1	40± 8	24 (%21)	0,0001
	2	28± 6	31 (%27,2)	
	3	12± 3	26 (%22,8)	
	4	7± 2	33 (%29)	

* : Log-rank testi uygulanmıştır

TARTIŞMA

NHL Batı ülkelerinde tüm maliniteler arasında %3-4 oranında görülürken, ülkemizde bu oran %8'e, Ortadoęu ülkelerinde ise %12'ye kadar yükselmektedir (6-11). Literatürde NHL için çeşitli parametreler prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu konuda, klinik evrelemeye ek olarak yaş, performans durumu, ektranodal tutulum alanlarının sayısı ve LDH düzeyi gözönüne alınarak geliştirilen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), NHL'li hastaların prognozunu tahmin etmede tüm dünyada geniş ölçüde kabul görmüştür (5,12). Ancak belirtilen parametreler dışında prognostik önemi olan faktörler de söz konusudur (13-16). Bu çalışmada, kendi hasta popülasyonumuzdaki, prognostik parametreleri tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda yaş, performans durumu, ektranodal tutulum alanlarının sayısı, evre ve LDH düzeyi gibi IPI içerisinde yer alan faktörler ile birlikte tedavi öncesi Hb, Alb, β 2-mgb, ESR, Plt değerleri, B semptomlarının varlığı, kemik iliği tutulumu, bulky hastalık varlığı, cinsiyet gibi IPI içerisinde yer almayan parametreleri de prognostik faktör olarak inceledik. Yaşam süresi analizine göre yapılan değerlendirmelerde yaşın 60'ın üzerinde olması, LDH yüksekliği, anemi, performans durumunun düşüklüğü, albumin düşüklüğü ve B semptomlarının varlıklarını birbirinden bağımsız olarak kötü prognostik faktörler olarak tespit ettik. Bu parametreler içerisinde tedavi öncesi Alb düzeyi ile performans durumunun yaşam süresine etkileri oldukça belirgin idi.

Tablo 2. Prognostik Değeri İstatistiksel Düzeyde Anlamalı Bulunmayan Parametreler				
Veri		Ortalama genel sağkalım ve standart sapması (ay)	n (%)	p*
Cinsiyet	Erkek	22± 4	75 (%65,8)	0,78
	Kadın	19± 5	39 (%34,2)	
β2-mgb	Normal	27± 6	28 (%41,2)	0,16
	Yüksek	17± 4	40 (%58,8)	
Plt	Düşük	23± 8	18 (%15,8)	0,95
	Normal	20± 3	96 (%84,2)	
ESR	Normal	27± 6	36 (%31,5)	0,27
	Yüksek	18± 3	78 (%68,5)	
Kemik iliği tutulumu	Var	21± 6	29 (%29,5)	0,8
	Yok	23± 4	69 (%69,5)	
Bulky hastalık	Var	20± 6	25 (%22)	0,68
	Yok	21± 3	89 (%78)	
Ekstranodal tutulum alan sayısı	0-1	23± 4	86 (%75,5)	0,17
	2 ve üstü	13± 4	28 (%24,5)	
* : Log-rank testi uygulanmıştır				

Andrew ve arkadaşlarının çalışmasında histolojik tip, evre, yaş, Hb, LDH, bulky hastalık ve B semptomlarının varlığı belirgin olarak yaşam sürelerini etkileyen prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (17). Shipp ve arkadaşlarının çalışmasında yaş, B semptomları, performans durumu, LDH düzeyi, ekstranodal tutulum alanlarının sayısı, bulky hastalık ve evre prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (8). Yine Martin ve arkadaşlarının Norveç’de yaptıkları diğer bir çalışmada hastanın yaşı, performans durumu, Hb ve LDH düzeyleri bağımsız prognostik faktörler olarak gösterilmiştir (16). Bizim çalışmamızda prognostik faktör olarak tespit ettiğimiz parametreler farklı ülkelerden yapılan

birçok yayın ile paralellik göstermektedir. Ancak diğer merkezlerden farklı olarak Alb düşüklüğü bizim hasta grubumuzda daha ön plana çıkmıştır. Bunun, performans durumu düşük (ECOG 3 ve 4 olan) ve ileri evre olan hastalarda Alb düzeyinin daha düşük olmasıyla açıklanabileceğini düşünürüz.

Sonuç olarak hastalara antikanser tedavi yaklaşımının ve relaps riskinin belirlenmesinde tedavi öncesi prognostik faktörlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bizim hasta grubumuzda yaş, LDH, Alb, Hb düzeyleri, performans durumu, ve B semptomları prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Cancer. Principles and Practice of Oncology: Third edition 1989:Ed. Vincent T de Vita Jr, Samuel Helman.
2. Temel iç Hastalıkları: Non Hodgkin lenfoma. 1.baskı Yamaç K, İliçin G, Ünal S. Ankara. 1996;1298-1312.
3. Dinçol D, Akbulut H, İçli F, et al. Results of cyclophosphamide, doxorubisin, vincristine and prednisone (CHOP) ± bleomycin treatment and evaluation of prognostic factors in Turkey. *Oncology* 1997;54:376-379.
4. Kuzu I. Hodgkin dışı lenfoma sınıflamasında son gelişmeler. *Hematoloji-Onkoloji*. 2000; 2: 256-267.
5. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has high risk disease?. *Blood* 1994; 83:1165-1173.
6. Sarpel SC, Paydaş S, Tuncer I, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas in Turkey. *Cancer* 62:1653-1657, 1988.
7. Firat D. Cancer Statistics in Turkey. Ankara, Turkey: Turkish Association for Cancer Research and Control, 1982;23.
8. El-Akkad SM, Amer MH, Lin GS, et al. Pattern of cancer in Saudi Arabs referred to King Faisal Specialist Hospital. *Cancer* 58:1172-1178, 1986.
9. Azar Ha. Cancer in Lebanon and the Near East. *Cancer* 15:66-78, 1962.
10. Nasr LA, Tawfik HN, El-Einen MA. Lymphoreticular tumors and leukemias in Egypt. *J Natl Cancer Inst* 50:1619-1621, 1973.
11. American Cancer Society. Cancer statistics. *CA* 36:9-25, 1986.
12. Yuen AR. Progress in the non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 10 (Suppl 6):19-22, 1999.
13. Fedrico M, Vitolo U, Zinzani PL. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Blood* 95:783-789, 2000.
14. Gallacher CJ, Gregory WM, Jones AE, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 4:1470-1474, 1986.
15. Litam P, Swan F, Cabanillas F, et al. Prognostic value of beta-2-microglobulin in low grade lymphoma. *Ann Intern Med* 114:855-858, 1991.
16. Bremnes RM, Bremnes Y, Donnem T. High grade NHL treated in Northern Norway. *Acta Oncol* 38:117-124, 1999.
17. Maksymiuk AW, Bratvold JS, Ezzat W. Non Hodgkins Lymphoma in Saskatchewan. *Cancer* 73(3):711-719, 1994.

Yazışma Adresi:

Dr. Doğan Uncu
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği
Samanpazarı
ANKARA

Tel: (0.312) 310 30 30 / 3124
e-mail: doganuncu@yahoo.com