

Non-Hodgkin Lenfoma Vakalarımızın Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Gülsüm E. PAMUK*, Ferda HARMANDAR**, Orbay HARMANDAR**,
Burhan TURGUT*, Emre TEKGÜNDÜZ*, Muzaffer DEMİR*, Özden VURAL*

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

Non-Hodgkin lenfomalı (NHL) 114 hastamızın klinik özellikleri, histopatolojik tipleri, tedavileri ve yanıtları, ve sağkalım analizi değerlendirildi. Tanıda Cotswold'a göre %10'u evre I, %14'ü evre II, %30'u evre III ve %46'sı evre IV'tü. Olguların 101'ine (%89) tedavi uygulandı. 57 olguda (%56) CHOP ve 17 olguda (%17) rituksimab (R)-CHOP verildi. En yüksek tam remisyon oranı R-CHOP grubundaydı (%83). Hastaların medyan sağkalımı 52 aydı. 3 yıllık sağkalım %54, 5 yıllık sağkalım %46 idi. Çok agresif NHL'lilerin sağkalımı (3 ay), agresif (41 ay) ve indolentlerden (86 ay) kısaydı (p'ler <0.05). Tanıda evre IV olguların medyan sağkalımı (26 ay), evre I (ulaşamadı), evre II (86 ay) ve III (96 ay) olgulardan kısaydı (p'ler <0.05). Tanıda B semptomlu, ektranodal ve kemik iliği tutulumu saptananlarla, ilk tedaviye yanıtız, IPI>2 olanların sağkalımları diğerlerinden kısaydı (p'ler<0.05). Cox regresyon analizinde, ilk tedaviye cevapsızlığın (OR:11.6, p=0.001) bağımsız kötü prognostik faktör olduğu saptandı. İlk tedavide rituksimabla kombine kemoterapiyle yüksek tam remisyon oranı dikkat çekiciydi.

Anahtar Kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, Prognoz, CHOP, Rituksimab

ABSTRACT

The Evaluation of the Clinical Features of Patients with non-Hodgkin Lymphoma

The clinical features, histopathological types, treatment modalities and response, and survival analysis were evaluated in our 114 patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL). At initial diagnosis, 10% had stage I, 14% stage II, 30% stage III, and 46% stage IV disease according to Cotswold classification. Therapy was administered to 101 (89%) NHL subjects at initial diagnosis. CHOP was given to 57 (56%) and rituximab (R)-CHOP to 17 (17%) cases. The highest rate of complete remission was in R-CHOP group (83%). The median survival of NHL subjects was 52 months. 3-year survival was 54%, 5-year survival was 46%. Survival of very aggressive lymphoma patients (3 months) was shorter than that of aggressive (41 months) and indolent (86 months) patients (p values<0.05). The median survival of stage IV subjects at initial diagnosis (26 months) was shorter than stage I (not reached), stage II (86 months) and stage III (96 months) cases (p values <0.05). Survival of patients with B symptoms, extranodal and bone marrow involvement, unresponsive to first-line therapy, IPI > 2 at initial diagnosis was shorter than others (p values <0.05). Cox regression analysis showed that unresponsiveness to first-line therapy (OR:11.6, p=0.001) was an independent poor prognostic factor. It was interesting that combined chemotherapy with rituximab achieved a high rate of complete remission when given as first-line therapy.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma, Prognosis, CHOP, Rituximab

GİRİŞ

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) yeni tanılı kanser vakalarının %4'ünü oluşturmaktadır ve hem kadın hem de erkeklerdeki yeni tanılı kanser sebepleri arasında altıncı sırada yer almaktadır. NHL sıklığı gittikçe artmaktadır. Bunun sebebi kısmen human immunodeficiency virus (HİV) ile infeksiyonun artmasıdır. NHL'li hastaların medyan yaşı da, elli yaşlardan altmışlı yaşların başlangıcına kadar yükselmiştir.

Son dönemde NHL tanısı, sınıflandırılması, evrelemesi ve tedavisinde büyük ilerlemeler ve yenilikler kaydedilmiştir. Bu durumda belirli merkezlerin kendi tedavi sonuçlarını değerlendirmeleri önem kazanmaktadır. Ayrıca, NHL'li hastalarda farklı coğrafi bölgelerde farklı özellikler gözlenebilir ve belirli alt gruplar ön planda olabilir (1,2). Dolayısıyla farklı bölgelerde hastaların özelliklerinin belirlenmesi, farklı prognostik parametrelerin tanımlanması oldukça önemlidir.

ABD'deki en sık üç NHL tipi: diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) (%31), folliküler lenfoma (FL) (%22), ve small (küçük) lenfositik lenfoma (SLL)/ kronik lenfositik lösemidir (KLL) (%6) (3). KLL'de modifiye Rai sınıflaması klinik olarak faydalı olup, önemli prognostik bilgi verir. Düşük riskli hastaların sağkalımı, benzer yaştaki kontrollerle aynıdır. Orta riskli hastaların sağkalımı, özellikle kötü prognostik faktörler varsa, daha kısadır. Yüksek riskli hastaların prognozu kötü olup, ilk tanı esnasında tedavi edilmeleri gereklidir. Lokalize hastalıkta, ya tutulan alana radyoterapi uygulanabilir ya da hasta gözlenebilir. İleri evre hastalıktaki sistemik kemoterapi seçenekleri: alkilleyici ajan, pürin analogu±ritüksimab, veya alkilleyici ajan bazlı kombine kemoterapidir. Nüks veya refrakter KLL'de alemtuzumab kullanılabilir. Ayrıca, pentostatin±siklofosfamid±ritüksimabın da etkinliği vardır (4,5). Grade 3 FL'li hastalar, DBBHL gibi tedavi edilirler. Follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) kriterleri, düşük, orta ve yüksek riskli hastaları saptamak için kullanılmaktadır (6). Grade 1, 2 hastalar eğer evre I, II ise tutulan alan radyoterapisi, veya kemoterapi sonrası radyoterapi veya genişletilmiş alan radyoterapisi ile tedavi edilebilirler. Karında bulky kitle olan evre II hastalar ve evre III, IV hastalar eğer semptomları, uç organ hasarı, lenfomaya sekonder sitopeni, bulky

hastalık, veya hastalık progresyonu varsa tedavi edilebilirler. GELF kriterleri, tedavi endikasyonu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. İlk basamak tedavi olarak, lokal radyoterapi, tek ajanlı veya kombinasyon kemoterapisi uygulanabilir. İkinci basamak tedavi seçenekleri, radyoimmünoterapi, kemotimmünoterapi, olog veya allojeneik kök hücre transplantasyonudur (7,8). DBBHL'li hastalar eğer erken evreyse, bulky kitle ve kötü risk faktörü yoksa 3-4 siklus CHOP±ritüksimab+tutulan alana radyoterapi ile tedavi edilirler. Kötü risk faktörleri International Prognostic Index (IPI) olarak bilinen 5 kötü prognostik parametreyi içermektedir. Erken evre, bulky kitlesi olmayan, ancak kötü prognostik faktörü olan hastalarda 6-8 kür CHOP uygulanır. Evre III, IV hastalara 6-8 kür CHOP±ritüksimab verilir. İkinci basamak tedavi olarak, ICE, DHAP, MINE, ESHAP veya miniBEAM gibi rejimler kullanılmaktadır (9,10).

Çalışmamızda son 8 yıllık dönemde merkezimizde NHL tanısı konulan hastaların klinik özellikleri, uygulanan tedavileri, tedavi yanıtları ve prognozları değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1998-2005 tarihleri arasında NHL tanısı koyduğumuz 114 hastanın genel klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları, sağkalımları, sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörlerin önemi retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta dosyalarından hastaların tanı sırasındaki demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), laktik dehidrogenaz (LDH), beta-2 mikroglobulin düzeyleri), görüntüleme yöntemi sonuçları, histopatolojik bulguları, uygulanan tedaviler ve sonuçları kaydedildi. Ayrıca, tanı sırasındaki ekstrasnodal tutulum, bulky hastalık ve B semptomlarının varlığı kaydedildi. Bulky hastalık için hastalık tutulumunun en büyük çapının >10 cm olması alındı. B semptomları için, ateş >38°C, belirgin gece terlemesi ve başlangıca göre son 6 ayda >%10 kilo kaybı olması esas alındı.

Hastaların klinik evrelemesinde Cotswold sınıflandırılması kullanıldı (11). Histolojik sınıflandırma için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kriterleri esas alındı (12). Burkitt ve lenfoblastik lenfomalı hasta-

larımız, çok agresif lenfoma olarak değerlendirildi. Her hasta için IPI hesaplandı.

Evreleme işlemi sırasında rutin olarak PA akciğer grafisi, abdominopelvik ultrasonografi, toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografiler (BT) değerlendirildi ve kemik iliği biyopsi ve aspirasyonları yapıldı (82 hasta). Hastalığın lokal oluşum alanından uygun şekilde biyopsiler alındı ve lenfoma sınıflandırma tecrübesi olan patologlar tarafından örnekler değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalar, tedavi sonrasında tekrar değerlendirilerek tedaviye yanıtları değerlendirildi. Bu dönemde hastaların fizik muayeneleri yapıldı, radyolojik incelemeleri, biyokimyasal değerleri yenilendi. Yanıt kriterlerinin değerlendirilmesinde WHO önerileri dikkate alındı (13). Tam remisyon (TR), tüm lezyonların en azından 4 hafta süreyle kaybolması şeklinde tanımlandı. Parsiyel remisyon (PR), yeni bir lezyon olmaksızın, en azından 4 hafta süreyle, bütün ölçülebilir tümör kitlelerinin perpendiküler en büyük çaplarının çarpımının %50 veya daha üzerinde azalması şeklinde tanımlandı. Diğer durumlarda hastalar tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi.

Grupların kategorik özelliklerinin karşılaştırılmasında chi-square, uygun durumda Fisher exact test, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında eşlenmiş t testi kullanıldı. Sağkalım değerlendirilmesi Kaplan-Meier metoduna göre yapıldı ve sağkalım eğrileri, oranları arasındaki farklılıklar log rank testi ile karşılaştırıldı. Sağkalıma etki eden bağımsız prognostik faktörlerin belirlenmesi için yapılan çok değişkenli analizde, Cox regresyon modeli kullanıldı. Tek değişkenli analizde $p \leq 0.1$ düzeyinde anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli analize alındı.

SONUÇLAR

Genel klinik özellikler

NHL tanısı alan 114 hastanın 68'i (%60) erkek, 46'sı ise (%40) kadındı (E/K=1.5). Hastaların median yaşı 64 (sınır: 15-86) idi. Hastaların tanı sırasındaki genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. NHL'li hastaların her iki cinste de klinik özellikleri benzerdi. İlk tanıda yüzeysel lenfadenopati hastaları oranı erkeklerde (%63), kadınlardan (%46) daha fazla olma eğilimindeydi ($p=0.063$). WHO sınıflan-

dırmasına göre, olguların çoğunu agresif NHL'liler oluşturuyordu (%64). NHL'lilerin çoğu B hücreliydi (%86). Tanı sırasında Cotswold evreleme sistemine göre 11 olgu evre I (%10), 16 olgu evre II (%14), 34 olgu evre III (%30) ve 53 olgu ise (%46) evre IV'tü.

Merkezimizde saptanan en sık NHL histopatolojik alt tipini DBBHL oluşturuyordu (52 olgu, %46). Sık rastlanan diğer alt tipler: SLL (14 olgu, %12) ve FL (13 olgu, %11) idi. Çalışmada saptadığımız histopatolojik alt tiplerin dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

TEDAVİ

Değerlendirilen 114 hastanın 7'si tanıdan hemen sonra takip dışında kalırken, 2 olgunun takipleri başka bir merkezde devam etti. Genel durumları bozuk olan 4 olgu ise tanı konulduktan sonra tedavi edilemeden kaybedildi. Sonuçta, NHL tanısı konulan olguların 101'ine (%89) tedavi uygulandı. Tedavi uygulanan hastaların 9'u evre I (%10), 15'i evre II (%15), 29'u evre III (%32) ve 48'i (%43) evre IV'tü. Uygulanan tedavi modaliteleri 57 hastada CHOP, 12 hastada COP, 10 hastada CHOP+Bleomisin, 17 hastada R-CHOP, ve 5 hastada diğer tedavilerdi.

Toplam 20 hastaya radyoterapi uygulandı. Radyoterapi uygulanan hastalarımızın dağılımı şöyleydi: 6 indolent lenfoma (1'i evre I, 3'ü evre III, 2'si evre IV), 12 agresif lenfoma (3'ü evre I, 2'si evre II, 2'si evre III, 5'i evre IV), ve 2 tane çok agresif lenfoma (evre IV). Radyoterapi alan indolent lenfomalı 6 hastanın 4'ü, agresif lenfomalı 12 hastanın 11'i, ve çok agresif lenfomalı 2 hasta aynı zamanda kemoterapi de almışlardı.

Radyoterapi alan hastaların özellikleri şöyleydi. Erken evre FL'lı (grade I), bulky kitlesi olan bir hastaya kombine kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. İleri evre SLL'li çok yaşlı ve performansı bozuk 2 hasta sadece radyoterapi aldı. İleri evre indolent lenfomalı 2 hastaya (biri SLL, diğeri FL-grade II) kemoterapiye yanıtızlık nedeniyle, birine de kemoterapi sonrası bulky kitlesinde rezidü kaldığı için radyoterapi verildi. İleri evre agresif lenfomalı hastaların tümü DBBHL idi. Bunların 3'ünde bulky kitle nedeniyle kemoterapi+radyoterapi kombinasyonu uygulandı. Hastaların birisi kemoterapiye ref-

Tablo 1. NHL tanılı hastalarımızın genel klinik özellikleri.

	Erkek (n, %)	Kadın (n, %)
Cinsiyet	68 (60)	46 (40)
Yaş (Ort±SD)	59.5±16.3	60.3±15.2
Yaş (≤50 yaş)	18 (27)	9 (20)
Yaş (>70 yaş)	22 (32)	10 (22)
İndolent	16 (25)	13 (30)
Agresif	44 (68)	29 (67)
Çok agresif	5 (8)	1 (2)
Sınıflandırılmayan	3 (4)	3 (7)
T hücreli	5 (8)	4 (9)
B hücreli	60 (92)	39 (91)
Sınıflandırılmayan	3 (4)	3 (7)
Evre I	6 (9)	5 (11)
Evre II	11 (16)	5 (11)
Evre III	18 (26)	16 (35)
Evre IV	33 (49)	20 (43)
B semptom varlığı	31 (46)	18 (39)
Yüzeyel lenfadenopati*	43 (63)	21 (46)
Splenomegali	22 (32)	15 (33)
Bulky hastalık	15 (22)	13 (29)
Kemik iliği tutulumu**	15 (32)	16 (46)
Ekstranodal tutulum	39 (57)	26 (47)

(*): p= 0.063, (**): 82 hastada değerlendirildi.

rakter olduğundan bulky kitleye radyoterapi yapıldı. Diğer hasta ise kemoterapi almayı kabul etmediği için semptomatik radyoterapi uygulandı. Radyoterapi alan ileri evre agresif lenfomalı hastaların 2'si mediastinal DBBHL idi ve süperior vena kava sendromu ile başvurmuşlardı. İki hastada mantle cell lenfoma vardı: bunların her 2'si de kemoterapiye yanıtı olmadığından bası semptomları nedeniyle birine splenik, diğerine nodal radyoterapi verildi. DBBHL'lı 2 hastaya kemoterapi sonrası bulky kitlede rezidü kaldığı için, bir hastaya da kranial tutulum

olduğu için radyoterapi uygulandı. Çok agresif lenfomalı hastalardan biri Burkitt lenfomalı kemoterapiye yanıtı olmayan bir hastaydı; diğeri ise B-hücreli lenfoblastik lenfomalı profilaktik olarak kranial radyoterapi alan bir hastaydı.

İlk tanıda tedavi verilen olguların 84'ünde tedaviye yanıt değerlendirildi. Diğer 17 hastada, tedavi etkinliğini değerlendirebilmek için yeterli süre geçmemişti. İlk tedavilere yanıtın değerlendirilebildiği olguların %25'inde parsiyel, %52'sinde ise tam remisyona ulaşıldı. İlk basamak olarak uygulanan te-

Tablo 2. Merkezimizdeki NHL olgularının histopatolojik alt tipleri.

Histopatolojik alt tipler	N (%)
Küçük B hücreli lenfositik lenfoma	14 (12)
Mantle hücreli lenfoma	5 (4)
Foliküler lenfoma	13 (11)
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	52 (46)
Splenik marjinal zon lenfoma	4 (4)
Primer mediastinal B hücreli lenfoma	2 (2)
T hücreden zengin B hücreli lenfoma	2 (2)
Periferik T hücreli lenfoma	6 (5)
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	1 (1)
Burkitt lenfoma	2 (2)
MALToma	1 (1)
B hücreli lenfoblastik lenfoma	3 (3)
Nodal marjinal zon lenfoma	1 (1)
Nazal T hücreli lenfoma	1 (1)
Sınıflandırılmayan	7 (6)

davi modaliteleri ve tedaviye yanıtları Tablo 3'te görülmektedir. Tedavi yöntemleri arasında R-CHOP, tam remisyon oranının en yüksek (%83) olduğu gruptu.

Tanıdaki evreye göre tedavi yanıtları değerlendirildiğinde evre ilerledikçe tam yanıt oranının belirgin gerilediği gözlemlendi. Evre I olgularda tam yanıt oranı %88, evre II olgularda %77, evre III olgularda %52, evre IV olgularda ise %36 olarak bulundu.

İzlem ve sağkalım değerlendirilmesi

Hastaların 9'u izlem dışında kaldı. Takip edilenlerin medyan izlemi 18 aydı (sınır: 1-122). İzlemede 49 hasta (31 erkek, 18 kadın) öldü. Ölenlerin 31'i evre IV, 14'ü evre III, 4'ü evre II idi.

Tüm NHL'lilerin medyan sağkalım süresi 52 aydı (sınır: 1-99 ay). Hastalarımızın 3 yıllık sağkalımı %54'tü. Medyan hastalısız sağkalım süresi 28 ay, 3 yıllık hastalısız sağkalım oranı ise %17 idi.

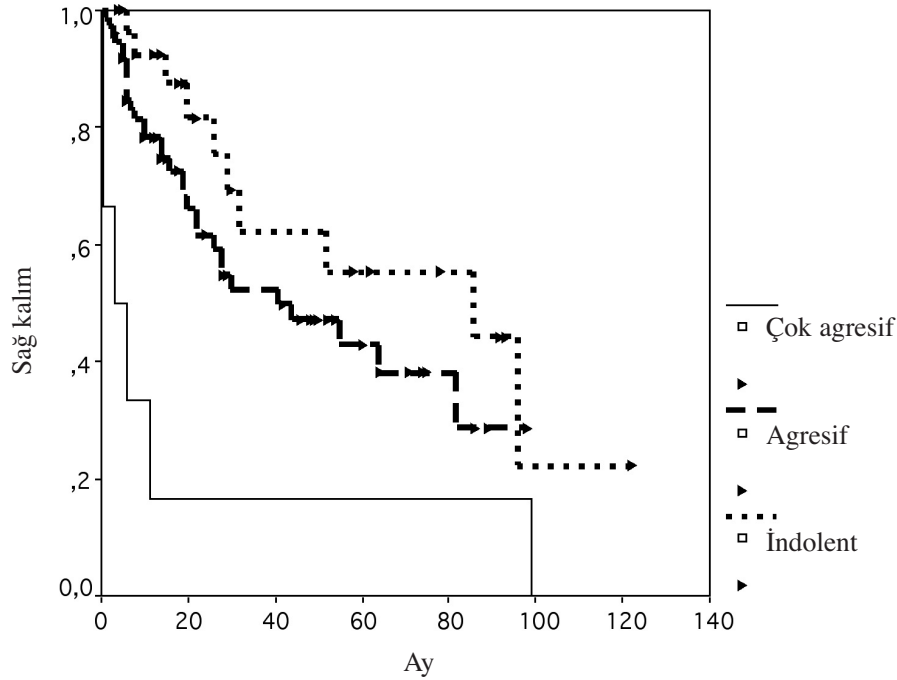
Çok agresif NHL'lilerin sağkalımı (3 ay), agresif (41 ay) ve indolent NHL'lilerden (86 ay) anlamlı kısaydı (p'ler sırasıyla 0.012 ve 0.004). Medyan sağkalım agresif NHL'lilerde de indolent NHL'lilerden kısa olma eğilimindeydi (p=0.16). WHO sınıflandırmasına göre NHL'lilerin sağkalım eğrileri Şekil 1'de görülmektedir. Ayrıca, hastalısız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde çok agresif lenfoma grubunda yeterli hasta olmadığı görüldü. Agresif lenfomaların medyan hastalısız sağkalım süresinin (24 ay), indolent lenfomalılardan (29 ay) anlamlı kısa olduğu gözlemlendi (p=0.002).

Tablo 3. Tanıda tedavi uygulanan ve tedaviye yanıtın değerlendirildiği olgularda farklı tedavi yöntemlerine göre yanıtların dağılımı.

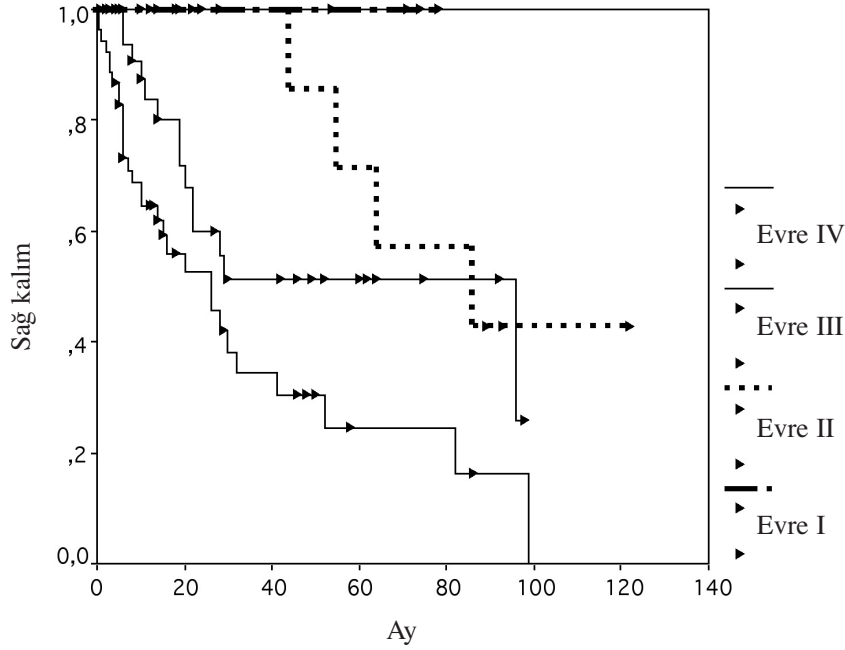
	Tedaviye yanıtızsız	Parsiyel remisyon	Tam remisyon
CHOP	12 (27)	12 (27)	21 (46)
CHOP+Bleomycin	2 (25)	3 (37)	3 (38)
COP	2 (20)	2 (20)	6 (60)
R-CHOP	2 (11)	1 (6)	14 (83)
Diğer	1 (25)	3 (75)	0
Total	19 (23)	21 (25)	44 (52)

Tablo 4. Tek değişkenli analizde farklı prognostik grupların medyan sağkalım süreleri.

	Medyan sağkalım	p
Erkek/Kadın	52 vs 30 ay	AD
İleri yaşı (>60 vs ≤ 60)	41 vs 86 ay	0.1
Splenomegali (var/yok)	26 vs 82	0.057
Tanıda B semptomları (var/yok)	28 vs 86 ay	0.017
Ekstranodal tutulum (var/yok)	26 vs 86 ay	0.008
LDH (yüksek/N)	32 vs 82 ay	0.1
Beta-2 mikroglobülin (yüksek/N)	41 vs 96 ay	0.08
Kemik iliği tutulumu (var/yok)	28 vs 64 ay	0.02
İlk tedaviye yanıtız/PR	19 vs 44 ay	0.014
İlk tedaviye yanıtız/TR	19 vs 99 ay	<0.001
PR/TR	44 vs 99 ay	0.008
IPI (>2/£2)	20 vs ulaşılamadı	<0.001



Şekil 1. WHO sınıflandırmasına göre hastalarımızın sağkalım eğrileri.



Şekil 2. Cotswold evrelemesine göre hastalarımızın sağkalım eğrileri.

Cotswold evrelemesine göre tanıda evre IV olan olguların medyan sağkalımı (26 ay), evre I (ulaşılamadı), evre II (86 ay) ve evre III (96 ay) olan olgulardan anlamlı kısaydı (p'ler sırasıyla 0.002, 0.004 ve 0.03). Evre III olguların medyan sağkalımı da evre I'den anlamlı kısaydı (p=0.026). Cotswold evrelemesine göre NHL'lilerin sağkalım eğrileri Şekil 2'de görülmektedir. Hastalısız medyan sağkalım süreleri açısından farklı Cotswold evrelerindeki hastalar arasında fark saptanmadı (Evre I, 27 ay; evre II, 28 ay; evre III, 24 ay; evre IV, 22 ay).

Prognoza Etki Eden Faktörler:

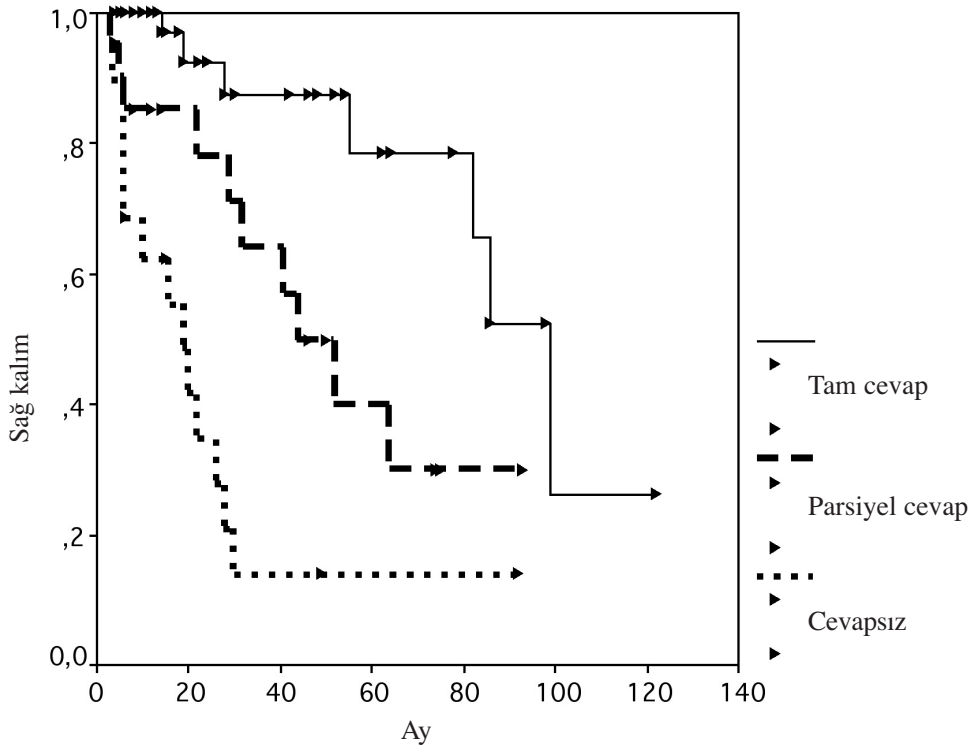
WHO sınıflandırması ve Cotswold evrelemesi dışındaki diğer prognostik faktörlerin tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4'te görülmektedir. Tanıda B semptomları olan (p=0.017), ektranodal tutulum (p=0.008), kemik iliği tutulumu (p=0.02) saptanan NHL'lilerle, ilk tedaviye yanıtı olmayan olgular (p<0.001) ve IPI skoru >2 olan (p<0.001) hastaların medyan sağkalımları diğer olgulardan anlamlı kısa bulundu. İlk tedaviye yanıtı olmayan olguların medyan sağkalımı (19 ay), PR sağlananlardan (44 ay) (p=0.014) ve TR

sağlanan (99 ay) olgulardan anlamlı kısaydı (p<0.001). Ayrıca, ilk tedavide TR elde edilen olgularda medyan sağkalım (99 ay) PR elde edilenlerden de anlamlı (44 ay) uzundu (p=0.008). İlk tedaviye yanıtı göre olguların sağkalımı eğrileri Şekil 3'te görülmektedir.

Cox çok değişkenli regresyon analizindeyse sadece ilk tedaviye cevapsızlığın (OR: 11.6, %95CI: 2.7-49.9, p=0.001) sağkalıma etki eden bağımsız kötü prognostik faktör olduğu saptandı. Aynı modelde, hastalısız sağkalım süresine etki eden bağımsız tek faktörün ilk tanı esnasındaki IPI skoru olduğu gözlemlendi (OR:3.7, %95CI:1.3-10.5, p=0.016).

TARTIŞMA

NHL'li olguların klinik özellikleri, dünyada coğrafi faktörlerle ilgili olarak değişiklik göstermektedir (2,14). NHL tanısı konulan hastalarımızda erkek hasta oranı fazlaydı (E/K:1.5). Bildirilen diğer serilerde de benzer şekilde erkek ağırlığı dikkati çekmektedir (1,2). NHL'li olgularımızın medyan yaşı 64 olarak bulundu. Bu son dönemde ülkemizden bildirilen 2 çalışmadan (51 ve 43 yaş) daha yüksek-



Şekil 3. İlk tedaviyle parsiyel ve tam remisyona giren olgularla tedaviye yanıtız olguların sağkalım eğrileri.

tir (1,15). Çalışmamıza benzer ileri yaşta hastalık prezantasyonu bir Norveç çalışmasında bildirilmiştir (16).

Çalışmada en sık gözlenen NHL histolojik alt tipi diffüz büyük B hücreli tipti (%46). Birçok çalışmada bu tipin en sık NHL tipi olduğu bildirilmekle birlikte (1,14,17) folliküler tipin en sık olduğunu bildiren veriler de bulunmaktadır (14). Çalışmamızda folliküler lenfoma sadece %11 olguda saptandı. NHL'li olgularımızda B hücre histolojisi (%87), literatüre benzer şekilde T hücreden sıklı (1,18). Ayrıca, agresif lenfomalar da en sık grubu oluşturuyordu (%68).

Hastalarımızda TR (%52) ve PR (%25) oranları, ülkemizden yeni bildirilen bir çalışmaya benzer (15), diğer klinik çalışmalara oranla iyi bulundu (19). 2031 hastayı içeren geniş bir meta-analizde çalışmamıza benzer oranda (%53) TR bildirilmiştir (20). Ancak, daha yüksek oranlarda TR bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (16,21). Tedavi yanıtları

konusunda çalışmamızın en dikkat çekici sonucu ise, hasta sayısı yeterli olmamakla birlikte R-CHOP grubunda %83 oranında TR oranı elde edilmesidir. Bu sonuç literatürle uyumluydu. Sonuçta rituksimab eklenmesinin klasik tedaviye önemli katkıda bulunduğu görülmektedir. Rituksimabın folliküler ve diffüz büyük hücreli lenfomalarda sağkalımda olumlu düzelme sağladığı gösterilmiştir (22).

Radyoterapi, NHL'daki önemli tedavi şekillerinden birisidir. Özellikle, evre I-II agresif lenfomalarda CHOP kemoterapisine eklenen tutulmuş alan radyoterapisinin sağkalımı artırdığı gösterildi. Ayrıca, erken evre indolent lenfomada da tedavi sekli radyoterapidir (3,10). Çalışmamızda NHL'li olgularımızın 20'sine radyoterapi uygulanmıştı. Hasta sayısı yeterli olmadığı için radyoterapinin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendiremedik.

Merkezimizde NHL tanısıyla izlenen olgularımızın medyan sağkalımı (53 ay), ülkemizden bildirilen Alıcı ve ark.'nın medyan sağkalımına (50 ay) olduk-

ça benzerdi. Ancak bu çalışmada NHL'li olguların medyan yaşlarının (51 yaş) bizden (64 yaş) oldukça düşük olması dikkat çekiciydi. International NHL Prognostic Factor Project'in 1993 yılında yaptığı ve medyan yaşı bize daha yakın olan 2031 hastalık meta-analiz sonuçları da benzer medyan sağkalım bildiriyordu (20).

Sağkalım değerlendirmemizde, Cotswold'a göre ileri evre olma ve WHO sınıflandırmasına göre agresif ve çok agresif lenfoma subgrubuna ait olmanın kötü prognostik parametreler olduğu gözlemlendi. Çalışmaların genelinde benzer şekilde ileri evre NHL'lilerde kötü prognoz olduğu bildirilmektedir (15,19,20).

NHL oldukça heterojen bir hastalık grubu olduğu için evreleme dışında prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi, kötü prognozlu hasta gruplarının tanımlanması oldukça önemlidir. Bu nedenle birçok çalışmada NHL'lilerde tanı esnasında kötü prognoza işaret eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır (19,23). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz prognostik parametrelerden, WHO sınıflandırması ve evreleme dışında tanıda B semptomu, ektranodal ve kemik iliği tutulumu varlığı, IPI skorunun >2 olması ve ilk tedaviye yanıtızlığın kötü prognozla ilişkili parametreler olduğu tek değişkenli analizde saptandı. Ancak Cox çok değişkenli regresyon analizinde sadece ilk tedaviye yanıtız olmanın kötü prognozla bağımsız ilişkili faktör olduğu belirlendi. Muhtemelen tek değişkenli analizde diğer prognostik parametrelerin birbirleriyle ilişkileri nedeniyle çok değişkenli analizde anlamlarını kaybetmişlerdi. Benzer şekilde ülkemizden bildirilen yeni bir çalışmada da tanıdaki düşük yaş ve iyi performans statüsü yanında, ilk tedaviyle tam remisyon elde edilmesinin bağımsız olumlu prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir (15). İlk tedaviyle tam remisyona girilmesi uzun dönem tek değişkenli için önemli bir gerekliliktir. Üstte bahsettiğimiz çalışmada da tam remisyona giren olgularda 5 yıllık sağkalımı %59 bulunurken, tam yanıt elde edilemeyen olgularda bu oranın %27'de kaldığı bildirilmektedir (7). Çalışmamızda da ilk tedaviye yanıtız olgularda medyan sağkalımın (19 ay), parsiyel yanıt (44 ay) ve tam yanıt (99 ay) gruplarına göre anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir.

Maligniteli hastalarda sağkalım yanında hastaliksız sağkalım da tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

açısından önemlidir. Çalışmamızda agresif lenfomaların medyan hastaliksız sağkalım süreleri indolentlerden anlamlı kısa bulundu. Tanı sırasındaki evreler arasında ise hastaliksız sağkalım süreleri açısından, muhtemelen hasta sayısı yeterli olmadığı için, belirgin farklılık gözlenmedi. Ayrıca, Cox regresyon analizinde başlangıç IPI skorunun, genel sağkalım analizinin tersine, hastaliksız sağkalım süresini anlamlı etkileyen tek bağımsız faktör olduğunu saptadık.

Sonuçta, hastanemizde son 8 yılda NHL tanısı koyduğumuz hastaların histopatolojik dağılımının ülkemizdeki diğer serilere benzer olduğunu, ancak medyan yaşın ülkemizdekinden daha çok Batılı verilere yakın olduğunu saptadık. NHL'li olgularımızın sağkalımı da diğer serilerden belirgin farklılık göstermiyordu. Ancak, bağımsız prognostik tek faktör olarak ilk tedaviye yanıtın belirlenmesi ve hasta sayısı çok olmamakla birlikte ilk basamak tedavide ritüksimablı tedavi modalitesiyle yüksek oranda tam remisyon sağlanması dikkat çekici bulguları.

KAYNAKLAR

1. Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik O, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol* 83:265-9, 2004.
2. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30 (Suppl. 1):S3-S12, 2003.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2005: Non-Hodgkin's Lymphoma.
4. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1750-1757, 2000.
5. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19:1414-1420, 2001.
6. Solal-Celigny P, Pascal R, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104:1258-1265, 2004.
7. MacManus MP, Seymour JF. Management of localized low-grade follicular lymphomas. *Australas Radiol* 45:326-334, 2001.
8. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study

- of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 21:5-15, 2003.
9. Czuczman MS, Fallon A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin Oncol* 29:36-40, 2002.
 10. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncol* 5:341-353, 2004.
 11. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31:1860-1861, 1971.
 12. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. (eds): *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France, IARC Press, 2001.
 13. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47:207-214, 1981.
 14. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphomas: Distribution of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol* 9:717-720, 1998.
 15. Alici S, Bavbek SE, Kaytan E, et al. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated at the Institute of Oncology, Istanbul: Treatment, outcome, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 25:502-508, 2002.
 16. Bremnes RM, Bremnes Y, Donnem T. High-grade non-Hodgkin's lymphoma treated in Northern Norway. *Acta Oncol* 38:117-124, 1999.
 17. Krol ADG, Le Cessie S, Snijder S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the Netherlands: Results from a population based registry. *Leuk Lymphoma* 44:451-458, 2003.
 18. Bai LY, Yang MH, Chiou TJ, et al. Non-Hodgkin lymphoma in elderly patients: Experience at Taipei Veterans General Hospital. *Cancer* 98:1188-1195, 2003.
 19. Osterman B, Jonsson H, Tavelin B, Lenner P. Non-Hodgkin's lymphoma in northern Sweden. Prognostic factors and response to treatment. *Acta Oncol* 5:507-515, 1993.
 20. The international NHL prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987-994, 1993.
 21. Llanos M, Tabernero J, Brunet J, et al. CHOP chemotherapy of intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 33:935-939, 1994.
 22. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235-242, 2002.
 23. Ansell SM, Falkson G, van der Merwe R, Uys A. Chronological age is a multifactorial prognostic variable in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 3:45-50, 1992.

Yazışma Adresi:

Dr. Gülsüm Emel Pamuk
Eski Yıldız Cad. Park Apt.
No: 24 Daire: 18
Beşiktaş
İSTANBUL

Tel: (0.284) 235 00 01
E-mail: gepamuk@yahoo.com