

HODGKİN DIŞI LENFOMALI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hülya KARAOĞLU¹, Mahmut GÜMÜŞ¹, Haluk SARGIN¹, Yener KOÇ¹, Şenol GÜLER¹,
Aslıhan TOPAL¹, Mustafa TEKÇE¹, Taflan SALEPÇİ¹, Ali YAYLA¹

Çalışmamızda hastanemizde izlenen "high grade" Hodgkin dışı lenfoma (HDL) hastalarının klinik ve patolojik özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve sağkalım sürelerini değerlendirdik. 1997-2000 yılları arasında onkoloji polikliniğimizde izlenen 26 (kadın/erkek: 16/10) HDL hastasını retrospektif olarak değerlendirdik. Median izlem süresi 22 ay idi. Median yaş 60.5 (15-79) yılı. Hastalarımızın 10'u (%38.5) evre I, 10'u (%38.5) evre II, 3'ü (%11.5) evre III, 3'ü (%11.5) ise evre IV idi. Hastalara 6 kür CHOP (siklofosamid, adriyamin, vinkristin, prednizolon) kemoterapisi uygulandı. 14 (%53.8) hastaya ek olarak radyoterapi (RT) verildi. Tedavi sonrası objektif yanıt oranı %73.1 (19 olgu) idi. Yanıtsız veya daha sonrasında progresyon gösteren 7 hastaya 2. seri kemoterapi (KT) uygulandı. İzlem süresince 8 (%38.8) hasta öldü. 18 (%69.2) hasta izlenmeye devam edilmektedir. Survi analizinde median hastaliksız yaşam süresi 43 ay, 3 yıllık hastaliksız yaşam % 60.1, median genel sağkalım süresi 52 ay, 3 yıllık genel sağkalım ise %66.4 olarak bulundu. Hastalar "International Prognostic Index" (IPI)'e göre sınıflandırıldığında, IPI ile hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.002, p=0.003, log-rank test). HDL tanısıyla takip edilen hastaların 3 yıllık verileri değerlendirildiğinde literatürle uyumlu bulundu.

Anahtar kelimeler: Hodgkin dışı lenfoma, kemoterapi, sağkalım

EVALUATION OF CLINICAL DATAS AND TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

We studied the clinical and pathological data, staging, treatment and survival of patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. We studied 26 high-grade non-Hodgkin's lymphoma patients who were followed by oncology outpatient clinic of the internal medicine clinic between the years 1997-2002. Median follow-up was 22 months. Median age was 60.5 (15-79) years. Ten (38.5%) patients were stage I, 10 (38.5%) were stage II, 3 (11.5%) were stage III, 3 (11.5%) were stage IV. Six cycles of CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone) regimen was applied to the patients. In addition to CHOP chemotherapy, radiotherapy was applied for 14 (53.8%) cases. After the treatment, objective response was observed in 19 (73.1%) cases. For 7 patients who did not respond or who showed progression, second line chemotherapy was applied. In the follow up, 8 (38.8%) cases were died. Eighteen (69.2%) patients are still followed up. The median disease-free survival is 43 months. Three years disease free survival rate is 63.1%. Median overall survival is 52 months. Three-year overall survival rate is 66.4%. When the cases were classified according to IPI (International Prognostic Index), there was a significant relationship between disease-free survival and overall survival rates (p=0.002, p=0.003, log-rank test). The data obtained from patients that were diagnosed and followed up, as high-grade lymphoma in our hospital is similar to the data in the existing literature.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, survival

Hodgkin dışı lenfoma (HDL), esas olarak lenfoid sistemi oluşturan hücrelerden ve ektranodal organlardan da kaynaklanabilen ve farklı davranış paternleri gösterebilen malign bir hastalıktır¹. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik hastalıklar, çevresel ajanlar ve enfeksiyöz ajanlar lenfoma gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. HDL'nin ailesel geçişi tartışmalı olmakla birlikte, lenfomalı ya da diğer hematolojik hastalığı olan kardeşler ya da birinci derece akrabalarda HDL oluşma riskinin yüksek olduğu bir kaç çalışmada gösterilmiştir²⁻⁴. Bazı kalıtsal hastalıklar HDL ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar şiddetli kombine immün yetmezlik, hipogamaglobulinemi, "common variable" immün yetmezlik, Wiscott-Aldrich sendromu, ataksia-telenjektazi olarak belirtilmiştir^{5,6}. Ayrıca romatoid artrit, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi, sistemik lupus eritamatozus ve çölyak sprue gibi otoimmün kökenli hastalıklarda da HDL'ya yatkınlık gözlenmiştir⁷⁻¹³. Enfeksiyöz ajanlardan Epstein Barr virusü endemik Burkitt lenfomayla %95 ilişkili bulunmuş, sporadik Burkitt lenfoma ile daha az birliktelik

saptanmıştır^{14,15}. "Human T-cell lymphotropic virus" tip 1 (HTLV-1) ile infekte kişilerde adult T-hücreli lenfoma (ATL) gelişiminin arttığı gözlenmiştir¹⁶. Ayrıca HIV, Human Herpes virus 8 ve Hepatit C virusu suçlanan diğer enfeksiyöz ajanlardır¹⁷. Hodgkin dışı lenfoma erkek popülasyonda daha sık görülmekte olup, ortalama yaş 65'tir. İnsidansı yaşla birlikte artmakta ve 80-84 yaşlarında pik yapmaktadır^{18,19}.

HASTALAR VE YÖNTEM

1997-2002 yılları arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Dahiliye Kliniği'nde takip edilen ve patolojik değerlendirmede "high grade" lenfoma tanısı almış olan 26 olgu (kadın/erkek 16/10) retrospektif olarak analiz edildi. Olgulara 6 kür CHOP kemoterapisi infüzyon şeklinde, 21 günde bir olmak üzere uygulandı ve ek olarak 14 olguya RT verildi. Tedavi sonrasında hastalar cevap açısından WHO kriterlerine göre değerlendirildi. Hastalara RT (30-40 Gy) dozunda uygulandı. Hastalar IPI skorlamasına göre sınıflandırıldı. IPI skoru ile sağkalım ve hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki araştırıldı.

¹ Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Dahiliye Kliniği
Başvuru tarihi: 5.11.2003, Kabul tarihi: 23.8.2004



BULGULAR

Median izlem süresi 22 ay idi. Median yaş 60.5 (15-79) yıldı. Olguların 10'u (%38.5) evre I, 10'u (%38.5) evre II, 3'ü (%11.5) evre III, 3'ü (%11.5) ise evre IV idi. Olgulara CHOP kemoterapisi 6 kür olarak uygulandı. 14 (%53.8) olguya ek olarak RT verildi. Tedavi sonrası objektif yanıt oranı %73.1 (19 olgu) idi. Yanıtsız veya daha sonrasında progresse olan 7 hastaya 2. seri KT uygulandı. İzlem süresince 8 (%38.8) olgu öldü. 18 (%69.2) olgu izlenmeye devam edilmektedir. Olguların sağkalım analizinde median hastaliksız yaşam süresi 43 ay, 3 yıllık hastaliksız yaşam %60.1 olarak bulundu. Median genel sağkalım süresi 52 ay, 3 yıllık genel sağkalım ise %66.4 olarak bulundu. Olgular IPI'ya göre sınıflandırıldığında, IPI ile hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.002$, $p=0.003$, log-rank test).

TARTIŞMA

Birçok malign tümörler ilerleyen yaşlarda ortaya çıkar. HDL yaşlı hastalarda sıklıkla görülen bir malignite olup tanı anındaki ortalama yaş 60 yıldı. HDL'nin görülme sıklığı son yıllarda gittikçe artmaktadır²⁰. Bremnes ve ark.²¹ yaptıkları bir çalışmada, "high grade" HDL'li hastalarda yaş ortalamasını 65 yıl bulmuşlardır. İskoçya ve Newcastle lenfoma grubunun yaptığı çalışmada ise, ortalama yaş 58 yıldı²². Çalışmamızda irdedeğimiz olguların yaş ortalaması 60,5 yıl idi.

Günümüzde "high grade" HDL tedavisinde CHOP kemoterapisi ilk tedavi rejimi olarak oldukça geniş bir şekilde kullanılmaktadır²³. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, özellikle erken evredeki hastalarda CHOP tedavi rejiminin kür sayısı azaltılarak RT ile kombine bir şekilde uygulanmasının yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir²⁴. HDL'li hastalarda tam iyileşme ilk kez RT ile sağlanmıştır. 1950'li yıllar sonrasında antrasiklinli kemoterapotiklerin keşfi ile RT sahasının dışındaki alanlardaki nükslerin KT ile tedavi edilmeleri mümkün olmuş, KT primer tedavi olarak uygulanmaya başlamıştır. 1980 yılında yayımlanan randomize çalışmalarda, tek başına RT uygulaması ile kombinasyon kemoterapisi arkasından uygulanan RT karşılaştırılmış, kombine RT ve KT uygulamasının olgularda hastaliksız ve tüm sağkalımda üstünlük sağladığı bildirilmiştir. Günümüzde de RT esas olarak, evre I ve evre II olan hastalarda adjuvan tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan randomize 2 çalışmada (ECOG ve SWOG), KT sonrası tutulum bölgelerine uygulanacak RT'nin tüm sağkalımı ya da hastaliksız sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da evre I ve II olgularda tedavi planı, 4-6 kür KT sonrası tutulum bölgelerine rezidüel kitle kalıp kalmamasına göre dozu değişen (30-40 Gy) RT uygulamasıdır.

Daha ileri evrelerde (evre III ve IV) RT'nin yeri tartışmalı olup, başlangıçta bulky hastalığı olan bölgelere uygulanacak RT'nin hastalık kontrolü üzerinde katkısı olabileceği şeklindedir. Yapılan tüm çalışmalarda özet olarak, kombinasyon kemoterapisi ve adjuvan RT evre I ve II lokalize diffüz büyük hücreli lenfomada standart tedavidir. Kombinasyon KT rejimleriyle ilgili olarak ABD'de 899 hastayla yapılan geniş bir çalışmada CHOP, m-BACOD, proMACE/CytaBOM ve MACOP-B rejimleri karşılaştırıldığında herhangi bir rejimin diğerine üstünlüğü saptanmamış, fakat özellikle m-BACOD ve MACOP-B'de artmış toksisite bildirilmiştir²⁵. Sonuç olarak; CHOP kombinasyon kemoterapisi hem lokalize, hem de yaygın hastalıkta daha az komplikasyon geliştirmesi, daha az mali yükü nedeniyle en yaygın kullanılmakta olan tedavi seçeneğidir.

Lokalize hastalıkta RT dozu kemoterapinin kür sayısı ve kitlenin oluşturduğu büyüklük (bulking) ile ilişkilidir. Bulking yapan mediastinel ya da abdominal kitlesi olan ve birden fazla bölge tutulumu olan hastaların kötü prognozu nedeniyle 6 kür CHOP ile kombine RT almaları gerektiği tavsiye edilmiştir²⁶⁻²⁸. RT dozu 30 Gy olarak belirlenmiş, bulky kitlesi olanlar için 35-40Gy önerilmiştir²⁹. Yaygın hastalıkta tek bir üstün tedavi saptanmamış, ancak CHOP diğer nedenlerden dolayı en sık kullanılan rejim olmuştur. Yeni yaklaşımlarda ise CHOP ile kombine monoklonal antikor rituksimab kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Otuzüç hastada yapılan erken bir çalışmada, %73 tam cevap oranı gösterilmiştir³⁰. Ayrıca yeni çalışmalarda yüksek doz KT uygulanan hastalarda da başarılı sonuçlar bulunmuştur^{31,32}.

Güneybatı Onkoloji Grubu'nun (SWOG) yaptığı bir çalışmada evre I, II HDL'li hastalara CHOP tedavisi 8 kür uygulanmış, bu hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %64, genel sağkalım %72 bulunmuştur³³. Tirelli ve ark.³⁴ yaptıkları bir çalışmada, 70 yaş ve üstü vakalara CHOP tedavisi uygulamışlar ve tedavi sonunda objektif yanıt oranını %77, genel sağkalım oranını %65, 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranını ise %55 bulmuşlardır. Bremnes ve ark.²¹ yaptığı çalışmada, median sağkalım süresi 57 ay bulunurken, 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %64, 5 yıllık sağkalım oranı ise %48 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tüm olgulara CHOP tedavisi uygulanırken, 14 olguya ek olarak RT verilmiştir. Median sağkalım süresi 52 ay, 3 yıllık genel sağkalım oranımız %66,4 olmuştur. Objektif yanıt oranı %73 olup, literatürdeki diğer sonuçlar ile uyumlu bulunmuştur.



KAYNAKLAR

1. Oguchi M, Gomi K, Shikama N. Non-Hodgkin's lymphoma. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2002; 62(5): 206-14.
2. Clarke CA, Glaser SL. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. *Cancer* 2002; 94(7): 2015-23.
3. Lynch HT, Marcus JN, Lynch JF. Genetics of Hodgkin and non-Hodgkin's lymphoma: A review. *Cancer Invest* 1992; 10: 247.
4. Zhu K, Levine RS, Gu Y, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and family history of malignant tumors in a case-control study. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 77.
5. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies; genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52: 5465.
6. Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin Diag Pathol* 1997; 14: 35.
7. Kinlen L. Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders. *Cancer Res* 1992; 52: 5474.
8. Mellekjaer L, Linet MS, Gridley G, et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1753.
9. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, et al. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites and are not associated with viruses. *Blood* 1997; 90: 766.
10. Valesini G, Priori G, Bavoillot D, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24: 2376.
11. Ansel SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 316.
12. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1050.
13. Pricolo VE, Mangi AA, Aswad B, Bland KI. Gastrointestinal malignancies in patients with celiac sprue. *Am J Surg* 1998; 176: 344.
14. Magrath I. Molecular basis of lymphomagenesis. *Cancer Res* 1992; 52: 5529.
15. Zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Science* 1991; 254: 1167.
16. Manss A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotrophic virus type I infection. *Lancet* 1999; 353: 1951.
17. Rosen ST, Molina A, Winter JN, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma. In: Pazdur R, Coia RL, Hoskins WJ, Wagman LD (eds). *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. New York, The Oncology Group, 2003: 668.
18. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, 1999.
19. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1997; 80: 2311.
20. Peters FP, Ten Haaf MA, Schouten HC. Intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Leuk Lymphoma* 1999; 33(3-4): 243-52.
21. Bremnes RM, Bremnes Y, Donnem T. High grade non Hodgkin's lymphoma treated in northern Norway treatment, outcome, and prognostic factors. *Acta Oncol* 1999; 38(1): 117-24.
22. Cameron DA, White JM, Proctor SJ, et al. CHOP-based chemotherapy is as effective as alternating PEEC/CHOP chemotherapy in a randomised trial in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Scotland and Newcastle Lymphoma Group. *Eur J Cancer* 1997; 33(8): 1195-2001.
23. Giles FJ, Shan J, Advani SH, et al. A prospective randomized study of Chop versus Chop plus alpha-2B interferon in patients with intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma: The International Oncology Study Group NHL1 Study. *Leuk Lymphoma* 2000; 40(1-2): 95-103.
24. Margaret A, Shipp, Nancy L, Harris. Non-Hodgkin's lymphomas In: Lee Goldman, J. Claude Bennet (eds). *Cecil textbook of medicine* 21st edition, Philadelphia, Saunders, 2000: 962-9.
25. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma (see comments). *N Engl J Med* 1993; 328: 1002.
26. Mauch P, Leonard R, Skarin A, et al. Improved survival following combined radiation therapy and chemotherapy for unfavorable prognosis stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1301.
27. Prestidge BR, Horning SJ, Hoppe RT. Combined modality therapy for stage I-II large cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 633.
28. Velasquez WS, Fuller LM, Jagannath S, et al. Stage I and II diffuse large cell lymphomas: Prognostic factors and long-term results with CHOP-bleo and radiotherapy. *Blood* 1991; 77: 942.
29. Dubey P, Ha CS, Besa PC, et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1087.
30. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 1999; 10: 195(abst).
31. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Comparison at autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: A study of 464 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2543.
32. Santini G, Salvagno L, Leoni P, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: Results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796.
33. Yamazaki T, Kura Y, Sawada U. Treatment of intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Nippon Rinsho* 2000; 58(3): 695-8.
34. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al. CHOP is the standart regimen in patients ≥ 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 27-34.