

HODGKIN DIŞI LENFOMALI 153 HASTADA TEDAVİ SONUÇLARI, PROGNOZ VE SÜRÜVİ

Uz.Dr. Meliha NALÇACI (*) • Prof. Dr. Tanju ATAMER (*) • Prof.Dr. Deniz SARGIN (*) • Doç. Dr. Mehmet AĞAN (**)

Prof.Dr. Yüksel PEKÇELEN (*) • Prof. Dr. Yücel TANGÜN (*)

ÖZET: Bu yazıda, Hodgkin dışı lenfomali (HDL) hastalarda 12 yıl içinde elde ettiğimiz tedavi sonuçları değerlendirildi. 153 hastanın prognoz ve yaşam süresi yönünden (35 low grade, 60 intermediate grade, 16 high grade, 42 sınıflandırılmayan HDL) incelemesi yapıldı. Low grade (LG) lenfoma için 5 yıllık yaşam şansı % 48, intermediate grade (IG) lenfoma için 5 yıllık yaşam şansı % 35 bulunurken, high grade (HG) lenfoma için 1 yıllık yaşam şansı % 20 olarak bulundu.

SUMMARY: Results of treatment, prognosis and survival in the nonHodgkin's lymphoma: Analysis of 153 patients. This report summarizes our treatment results over the past 12 years in nonHodgkin's lymphoma (NHL). 153 patients with nonHodgkin's lymphoma (35 low grade, 60 intermediate grade, 16 high grade and 42 unclassified) were evaluated for prognosis and survival. The low grade lymphoma (LG) group has a predicted 5 years survival of % 48, the intermediate grade lymphoma (IG) group has a predicted 5 years survival of % 35, the high grade lymphoma (HG) group has a predicted 1 year survival of only % 20.145 patients have been treated with chemotherapy. Of 145 patients evaluable for response, 23(%15.8) achieved a complete remission, 28 (%19.3) had a partial remission, and 94(%64.8) did not respond to treatment.

GİRİŞ

HDL'nin klinik seyri histopatolojik tipe uygun olarak değişiklikler gösterir. Nispeten sessiz seyirli LG lenfomaların yanı sıra, HG lenfomaların ağırsız seyrettiği bilinmektedir (5,7). Kemik iliği tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu, ektranodal multipl hastalık, büyük tümör kitleleri ve yüksek LDH düzeyi olması kötü prognoz kriterleridir (7,14,15).

HDL'nin tedavisi klinik evre, histopatolojik tip, yaş ve hastanın genel durumuna göre değişiklikler göstermektedir (8,15). HDL'de tedavinin esası genellikle kemoterapi şeklindedir (7). Sürvi histopatolojik tip ve uygulanan tedavi şekline göre değişebilir (8,9,10,15).

MATERYEL VE METOD

Hematoloji Bilim Dalımızca 1980-1991 yılları arasında kalan 12 yıl içinde HDL tanısı ile izlenen 153 hastanın tedavi sonuçları, prognoz ve sürvi özellikleri retrospektif olarak

* İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

** İstanbul Tıp Fakültesi, Patolojik Anatomi Anabilim Dalı

TABLO 1: HİSTOPATOLOJİK TİPE GÖRE
KEMOTERAPİ SONUÇLARI

	Hasta sayısı				
	LG	İG	HG	Diğer	Toplam(%)
Tam remisyon	6	12	2	3	23(15.8)
Kısmi remisyon	8	7	-	13	28(19.3)
Cevapsız	19	39	14	22	94(64.8)
Toplam	33	58	16	38	145

TABLO 2: UYGULANAN KEMOTERAPİYE GÖRE ELDE EDİLEN
TEDAVİ SONUÇLARI

Tedavi şekli	LG		İG		HG		Diğer	
	a	b	a	b	a	b	a	b
Alkilleyici ajan(±RPD)	8	1	2	-	-	-	5	-
COPP/COP	24	5	38	8	11	1	29	2
CHOP	-	-	9	2	1	-	2	1
CHOP-Bleo	1	-	7	2	1	-	1	-
mBACOD	-	-	1	-	2	-	1	-
ProMACE CytaBOM	-	-	1	-	-	-	-	-
BOMPAC	-	-	-	-	1	1	-	-
Toplam(145)	33	-	58	-	16	-	38	-

a) Hasta sayısı

b) Remisyona giren hasta sayısı

değerlendirildi. 145 hastaya kemoterapi uygulandı. 3 hasta tedavi başlanmadan kaybedildi. İyi durumda olan 4 hasta tedavisiz izlemeye alındı. 1 hastaya ise sadece radyoterapi yapıldı. Hastalardan 66 sının tedavisi hastaneye yatırılarak başlatılırken, 79 hastanın tedavisi ayaktan uygulandı.

Kemoterapi uygulanan 145 hastanın 28'ine (%20) tedavilerinin değişik dönemlerinde palyatif amaçlı radyoterapi yapılması gerekti. Lokal radyoterapi uygulanan bölgeler krani- spinal alan (8 hasta), mediasten (6 hasta), krani- spinal alan+mediasten (2 hasta), batin (4 hasta), epidural kitle (3 hasta), nazofarinks + tonsilla (2 hasta), testis (2 hasta), kemik (1 hasta) idi.

Hastalara uygulanan kemoterapi şemaları alkilleyici ajanlar (±prednizolon), COP, CHOP, CHOP-Bleo, mBACOD, ProMACE CytaBOM, BOMPAC şeklinde sıralanabilir.

5 yıllık yaşam şansı hesapları ölen, kontrolden çıkan ve halen takip edilmekte olan vakalar dikkate alınarak yaşam şansını % olarak veren "acturial survival" yöntemi ile hesaplandı. Burada ölen hastalar için tanı tarihinden ölüm tarihine dek, yaşayan hastalar için ise son kontrol tarihine dek geçen süre esas alındı (4).

BULGULAR

Klinik uygulamada Working sınıflamasına göre sınıflandırılabilen 111 hastadan 35'i LG (:% 31.5), 60'ı İG (%54), 16'sı HG lenfoma (%14.4) olarak bulundu. 42 hastanın bu sınıflamaya göre ayrımı yapılmadı. Hastaların 65'inde (%42) başlangıçta kemik iliği tutulumu vardı. Sistemik semptomlar hastaların % 39'unda mevcut olup, % 91.5'unda klinik evre III. ve IV. klinik evre idi.

Kemoterapi başlanan 145 hastadan 8'i tedaviyi yarıda keserek kontrolden çıktı, bu hastalar cevapsız olarak değerlendirildi. Kemoterapi ile elde edilen sonuçlar tablo 1. ve 2'de özetlendi. Hastaların % 15.8'inde tam remisyon, % 19.3'ünde kısmi remisyon elde edilirken, % 64.8'i tedaviye cevapsız buldu. LG lenfomalı 33 hastanın 6'sında (% 18), İG lenfomalı 58 hastanın 12'sinde (% 20) tam remisyon sağlandı. HG lenfomada remisyon sağlanan 2 hastanın (% 12.5)

henüz 6 aylık remisyon süresi dolmadı. Sınıflandırılmayan HDL 11 hasta grubunda ise 38 hastanın 3'ünde (% 7.8) tam remisyon sağlandı.

Tedavi komplikasyonları tablo 3'de özetlendi. Vinkristin nöropatisi ve viral infeksiyon hastalıkları başta gelen komplikasyonlardı.

Kemoterapi ile remisyon sağlanan 23 hastadan 3'ünde (% 13) nüks saptandı. Üçünde de nüks yeri başlangıç tutulumuna göre farklı idi. Meninks tutulumu ortaya çıkan hasta kaybedilirken, kemik iliği ve deri tutulumu şeklinde nükse- den diğer iki hastada 2. remisyon sağlandı.

"Acturial survival" yöntemine göre yaşam şansının histopatolojik tiplere göre gösterdiği değişiklikler tablo 4'de gösterildi. Buna göre LG lenfomada yaşam şansının daha iyi olduğu belirlendi. HG lenfomada 12 hasta 1 yıl içinde eksitus olduğu, 2 hasta kontrolden çıktığı, 2 hastanın ise henüz 1 yıllık takibi tamamlanmadığı için 5 yıllık sürvi hesaplanamadı. Bu grupta 1 yıllık sürvi hesabı yapıldı ve yaşam şansının az olduğu görüldü.

Takip sırasında hastaların 59'u kontrolden çıktı, 52'si öldü. 42 hastanın ise düzenli olarak takibi sürdürülmektedir. Ölümünün 33'ü (%63) ilk 1 yıl içinde oldu. Takip sırasında ölen 52 hastadan 25'inde geliş bulgusu olarak kemik iliği infiltrasyonu vardı. Ölüm nedeni bilinen 28 hastada ölümün hastalığın yaygınlığına bağlı olarak ortaya çıktı tespit edildi. Hastalarımızda belirlenebilen ölüm nedenleri tablo 5'de gösterildi. En sık görülen ölüm nedeninin sepsis olduğu bulundu.

TARTIŞMA

HDL da hastalığın seyri ve tedavisi histopatolojik tipe göre değişmektedir. Bu nedenle HDL tanısı konan hastalarda histopatolojik tip değerlendirilirken Working formülasyonuna göre LG, İG, HG lenfoma şeklinde gruplandırma yapılması hem tedavinin seçiminde, hem de tedavi sonuçlarının bildirilmesinde basit ve faydalı bir formül olduğu ifade edilmektedir (5,16).

Hastalarımız içinde 42 vakalık bir grupta Working formülasyonuna göre sınıflama yapılamadı. Bu grupta başta kemik iliği olmak üzere ektranodal tutulum ön planda idi. Bu grup ayrı olarak değerlendirildi. Çeşitli çalışmalarda da daha az oranda olmak üzere sınıflandırılmayan lenfomalı hasta grubu olduğu gözlemlendi (10).

HDL tanısı konan 1014 hasta Working formülasyonuna göre değerlendirildiğinde remisyon oranı LG lenfoma için % 61-73, LG lenfoma için % 56-69, HG lenfoma için % 48-69 arasında değişir bulunmuştur (16). Bizim vakalarımızda re-

TABLO 3: TEDAVİ KOMPLİKASYONU

- 1) Enfeksiyon hastalıkları
Akut viral hepatit (7 hasta)
Zona (5 hasta)
Menenjit (2 hasta: bakteriyel ve kriptokoksik)
- 2) Diğerleri
Vinkristin nöropatisi (16 hasta)
Hemorajik sistit (siklofoslamide bağlı)(1 hasta)
Diabetik ketoasidoz (steroide bağlı)(1 hasta)
- 3) Tümör lizis sendromu (2 hasta)

TABLO 4: HİSTOPATOLOJİK TİPE GÖRE VAKALARIMIZDA
YAŞAM ŞANSI

	LG	İG	HG
1 yıllık	%57.5	%52.5	%20
5 yıllık	%48	%35	-

TABLO 5: BELİRLENEBİLEN ÖLÜM NEDENLERİ

Ölüm nedeni	Kİ(+) olanlar	Kİ(-) olanlar
	Hasta sayısı	Hasta sayısı
Septik şok	12	5
Bakteriyel menenjit	1	-
Pnömoni	-	3
Gastrointestinal kanama	1	3
Serebral kanama	2	3
Serebral infiltrasyon	-	1
Toplam	16	12

(Kİ: kemik iliği)

misyon oranı daha düşük olarak tespit edildi. Burada hastaların çoğunun başlangıçta ileri evrede olması, kemik iliği infiltrasyonunun yüksek orandı bulunması, 1. kuşak gibi fazla ağırsız olmayan tedavilerin uygulanması ve hastaların bir kısmının tedavi planına düzenli uymaması etkili olmuş olabilir.

Tam remisyon sağlanan vakalarda histopatolojik tipler arasında belirgin bir fark tespit edemedik. Remisyon sağlanan vakalar içinde % 13 oranında tespit edilen nüks oranının düşük olması, remisyon sağlandıktan sonra bazı hastaların kontrolden çıkması ile açıklanabilir.

Histolojik tipe göre yaşam şansı da değişmektedir. LG lenfomada 5 yıllık yaşam şansı en fazla, median sürvi en uzundur (3,5,7,13). IG lenfoma daha ağırsız seyirli, ancak 2, veya 3. kuşak kemoterapilerle hastaların % 70-80 inde tam cevap alınmakta, %35-45 inde uzun süreli remisyon sağlanmaktadır (7,11). HG lenfomada ise median sürvi birkaç ay ile 2 yıl arasında değişmektedir. Bu gruptaki hastalara yoğun kemoterapi yapılması gerekmektedir (2,6,7).

5 yıllık sürvi LG lenfoma için % 50-70, IG lenfoma için % 35-40, HG lenfoma için % 25-30 arasında bulunmaktadır (10,13,16). Biz LG lenfoma için 5 yıllık sürviyi % 48, IG lenfoma için % 35 olarak bulduk. Ancak HG lenfoma için 1 yılı aşan hasta olmadı için 5 yıllık sürvi hesaplanamadı.

Median yaşam süresi LG lenfoma için 5-7 yıl, IG lenfoma için 2-3 yıl, HG lenfoma için 1 yıl olarak bildirilmektedir (12,16). Biz LG ve IG lenfoma için median sürviyi 12 ay, HG lenfoma için 6 ay olarak çok kısa bulduk. Burada ilk 2 yıl içinde kontrolden çıkan hasta sayısının fazla olması da etkili olmuş olabilir.

Kemik iliği tutulumu, kötü genel durum, ektranodal hastalığın yaygın olması kötü prognoz işaretidir (5). Potansiyel

prognostik önemi olan faktörler yaş, seks, evre, sistemik semptomlar, patolojik subtip, tutulma yeri, serum LDH düzeyi, tam kan sayımı, tam cevap zamanı şeklinde sıralanabilir (5,9,14).

Hastalarımızda tam remisyon oranı, 5 yıllık yaşam şansı ve median yaşam süresinin kısa bulunması başvuru sırasında ileri evrede olma, kemik iliği infiltrasyonunun bulunması, sistemik semptomların varlığı ile açıklanabilir. Ayrıca hastaların tedaviyi düzenli sürdürmemesi de ilave bir neden olabilir.

KAYNAKLAR

- Conlan, M.G., Armitage, J.O., Bast, M., Weisenburger, D.D. Clinical significance of hematologic parameters in nonHodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer* 67: 1389, 1991
- Crowther, D., Wagstaff, J. Management of high grade nonHodgkin's lymphoma in adults. *Baillière's Clinical Haematology* 1:157, 1987.
- Gallagher, C.J., Gregory, W.M., Jones, A.E. et al. Follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 4: 1470, 1986
- Hill, A.B. Life Tables and survival after treatment. *Principles of Medical Statistics. The Lancet Lmt.* Ninth ed, 220, 1971, London
- Joensuu, H., Kleim, P.J., Söderström, K., Jalkanen, S. Comparison of S-phase fraction, Working formulation and Kiel classification in nonHodgkin's lymphoma. *Cancer* 68: 1564, 1991
- Juliusson, G., Abrahamsen, A.F., Cavallin-Stahl, E. et al. Management of nonHodgkin lymphoma in adults in Scandinavia, United Kingdom and the Netherlands. *Rev Oncol* 2:135, 1989
- Laster, E.P., Ultman, J.E. Lymphoma. *Hematology Ed Williams* 4. ed. McGraw-Hill comp. 1067, 1990
- Licht, J.D., Bosserman, L., Andersen, J. et al. Treatment of low grade and intermediate grade lymphoma with intensive combination chemotherapy results in long term disease-free survival. *Cancer* 66:632, 1990
- McMaster, M.L., Greer, J., Wolff, S. et al. Results of treatment with high intensity, brief duration chemotherapy in poor prognosis nonHodgkin's lymphoma. *Cancer* 68:233, 1991
- Newell, G.R., Cabanillas, F., Hagemeister, F. et al. Incidence of lymphoma in the US classified by the Working formulation. *Cancer* 59:857, 1987
- Perry, D.A., Bast, M., Armitage, J. et al. Diffuse intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer* 66:1995, 1990
- Portlock, C.S. NonHodgkin's lymphomas. *Cancer* 65:718, 1990
- Hosenberg, S.A. The low grade nonHodgkin's lymphoma: challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 3: 299, 1985
- Shipp, M.A., Harrington, D.P., Klatt, M.M. et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large cell lymphoma treated with MBACOD or MBACOD. *Ann Int Med* 104: 757, 1986
- Simon, R., Durrleman, S., Hoppe, R. et al. The nonHodgkin's lymphoma pathologic classification project. *Ann Int Med* 109: 939, 1988.
- The nonHodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer institute sponsored study of classifications nonHodgkin's lymphoma s: Summary and description of a Working formulation for clinical usage. *Cancer* 49: 2112, 1982