

# Non-Hodgkin lenfomalı olgularda standart prognostik faktörlerin 50 ve 60 yaş üstü-altı için değerlendirilmesi ve pik yaşı

Evaluation of standart prognostic factors according to age cut-off values (60 years and 50 years) and peak age in our non-Hodgkin's lymphomas patients

Sevil KILÇIKSIZ,<sup>1</sup> Bahriye PAYZIN,<sup>2</sup> Burak Umut ÇAĞLAR,<sup>3</sup> Tümay GÖKÇE,<sup>1</sup> Özlem YERSAL,<sup>3</sup> Süheyla DENİZ<sup>4</sup>

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Kliniği, <sup>2</sup>Hematoloji Kliniği, <sup>3</sup>İç Hastalıkları Kliniği, <sup>4</sup>İstatistik Bölümü

## AMAÇ

Güncel non-Hodgkin lenfoma (NHL) çalışmalarında tedavi kararını prognostik özellikler de belirlemektedir. Çalışmamızda prognostik faktörleri hasta topluluğumuzda değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2001-Nisan 2004 dönemine ait 225 NHL'lı hasta (131 erkek, 94 kadın; ort. yaş 51) geriye dönük olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, histolojik tip, tutulum yeri, 'bulky' hastalık ve ektranodal tutulum varlığı; karaciğer, akciğer, dalak, kemik iliği tutulumu; B semptomu varlığı, 'ECOG' performans skoru, evre ve "Uluslararası Prognostik İndeks" (UPI) değerlendirildi. Olgularımız 60 ve 50 yaşa göre gruplandırıldı. Prognostik özellikler karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Görülme piki %23.6 ile 61-70 yaşta; ardından %19.6 ile 51-60 yaşta idi. UPI ve ECOG-PS, 50 yaşa; 60 yaşa göre gruplandırıldığında; daha yaşlı gruplar aleyhine anlamlı farklıydı (UPI için sırasıyla p=0.000, p=0.001; ECOG için sırasıyla p=0.003, p=0.006). UPI skoru 0-1 olan grup ve UPI >2 olan gruplarda ortalama yaşlar sırasıyla 44.95±15.28 ve 52.14±16.09 idi (p=0.002, t-test). Cinsiyet, evre, 'bulky' kitle, B semptomu varlığı, tutulum yeri, ektranodal tutulum v.d. açısından anlamlı farklılık yoktu.

## SONUÇ

Elli ve 60 yaş üstü gruplarda kötü prognostik özelliklerin benzerliği; NHL kötü prognostik sınırın 60'dan daha genç yaşlarda olabileceğini düşündürmektedir. Belirgin farklılığın UPI (hatta ECOG-PS'da) bulunması ülkemizin düşük sosyoekonomik durumuyla uyumlu görünmektedir. Non-Hodgkin lenfomada prognostik faktörlerin ve tedavi protokollarının ülkemize göre değerlendirilmesi gereklidir.

**Anahtar sözcükler:** İnsidans; lenf nodu; lenfoma, non-Hodgkin/sınıflama/epidemioloji/mortalite; prognoz; sağkalım oranı.

## OBJECTIVES

Recently prognostic factors have gained importance in determining treatment decision in non-Hodgkin lymphomas (NHL). In this study PFs were examined in NHL patients.

## METHODS

The records of 225 NHL patients (131 males; 94 females; mean age 51 years) applying to our hospital between January 2001 and April 2004 were evaluated retrospectively. Age, sex, histologic type, localization of disease, bulky tumor, extranodal involvement, involvement of liver, lung, spleen, bone marrow, presence of B symptoms, ECOG-PS, stage, IPI were investigated as PFs. Patients were divided into two groups according to two age cut-off values (60 years and 50 years). Thus subgroups were compared with respect to these PFs.

## RESULTS

Peak ages were 61-70 (23.6% of patients), and then 51-60 (19.6%). IPI and ECOG-PS were significantly worse for older subgroups in both age groups (IPI; p<0.001, p=0.001 for 50 and 60 age cut-off values, respectively. ECOG-PS; p=0.003 and p=0.006 for 50 and 60 age cut-off values, respectively). Mean ages were 44.95±15.28 and 52.14±16.09, respectively for groups IPI <2 and IPI >2 (p=0.002; t-test). There was no significant difference in the other factors between the age subgroups.

## CONCLUSION

The presence of similar characteristics of the patients when divided using both cut-off values with respect to PFs suggests that the cut-off age for the worsening of prognosis can be younger than 60 years in our country. The apparent difference being in IPI (even only in ECOG-PS) is in accordance with the low socioeconomic condition of the patients. It seems that prognostic factors and treatment policy in NHL would rather be revised considering our patient characteristics.

**Key words:** Incidence; lymph nodes; lymphoma, non-Hodgkin/classification/epidemiology/mortality; prognosis; survival rate.

İletişim (Correspondence): Dr. Sevil Kılçıktaş. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği, 35350 Basinsitesi, İzmir, Turkey.

Tel: +90 - 232 - 246 97 48 e-posta (e-mail): sevilkilciksiz@yahoo.com

Lenfomalar lenforetiküler sistemden kaynaklanan heterojen grup neoplazmlardır. Lenfomanın temel hücreli bileşeni lenfosittir; lenfomalar lenfoid dolaşımın olduğu dokular gibi lenfoid topluluğun olduğu her yerde gelişebilirler. Lenfomalar kabaca Hodgkin lenfoma (HL) (%40), non-Hodgkin lenfoma (NHL) (%60) olarak ayrılırlar. Non-Hodgkin lenfomalar çok heterojen bir hastalık grubudur; B ve T lenfosit veya her ikisinin anormal klonal proliferasyonu ile karakterizedir. En çarpıcı farklılık NHL'da kemik iliği ve mezenterik lenf nodu tutulum görülme sıklığının HL'ye göre belirgin yüksekliğidir.<sup>[1,2]</sup>

Batı ülkelerinde beşinci yaygın kanser grubu ve altıncı ölüm nedenidir.<sup>[3]</sup> Uluslararası NHL insidans oranları farklı olup; en yüksek oranlar ABD, Avrupa ve Avustralya'da; en düşük oranlar Asya'da bildirilmiştir.<sup>[4-8]</sup> Non-Hodgkin lenfomalar 1970'lerden sonra bilinmeyen nedenle giderek artan sıklıkta görülmektedir; ABD'deki insidansı, yılda %3-4 hızında artmaktadır.<sup>[1]</sup>

Histolojik alt grupların görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da %85-95 NHL, B-hücreli lenfomadır.<sup>[9]</sup> T-hücreli lenfoma (NK/TLL) görece olarak Japonya'da, Asya ve Afrika'da daha sık görülmektedir. Kuzey Amerika'da görülen en yaygın NHL tipleri, foliküler küçük çentikli hücreli lenfoma (%20-30) ve yaygın büyük hücreli lenfomadır (%30-40). İlki düşük değerli bir lenfoma, diğeri ise orta dereceli lenfomadır.<sup>[1]</sup> Sitogenetik anormallikler, NHL biyopsilerinin %85'inde saptanabilir. Küçük hücreli lenfoblastik lenfoma (SLL) yaşlılarda görülür. Foliküler lenfoma (FNHL) orta-erişkin yaşlarda belirgindir. Lenfoblastik lenfoma erkek adölesan ve genç erişkin çağda görülme eğilimindedir. Burkitt lenfoma çocuklar ve genç erişkinlerde görülür.<sup>[2]</sup> Histolojik subtiplerin görülmesinde coğrafi farklılıklar bilinmektedir.<sup>[9-11]</sup>

**Patolojik sınıflama:** Gözden geçirilmiş Avrupa-Amerikan lenfoma sınıflaması, lenfoid maligniteleri, yapısal özellikleri yerine sitolojiyi vurgulayarak ve geniş bir morfolojik ölçü ve klinik saldırganlık cetvelinde, B-hücreli, T-hücreli ve HD şeklinde üç ana kategoride tanımlar.<sup>[1]</sup>

Non-Hodgkin lenfomanın ortalama tanı yaşı 65 olarak bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Non-Hodgkin lenfoma insidansı yaşla artar ve 80-84 yaş grubunda en üst seviyeye ulaşır (pik yapar).<sup>[1]</sup> Afrika kökenli Amerikalılarda 55-64 yaşında pik görülmektedir.<sup>[13]</sup> Japonya ve bazı gelişmekte olan ülkelerde daha erken pik belirtilmektedir.

Evre önemli bir prognostik faktör olsa da, pek çok diğer faktörler NHL'lı hastalarda sonucu etkilemektedir. Evre 1, 2, 3, 4 foliküler lenfoma hastaları için 10-yıllık nedene-özgü (cause-specific) sağkalım sırasıyla %68, %56, %42, %18'dir.<sup>[1]</sup>

**Genel sağkalımı etkileyen beş önemli faktör belirlenmiştir:** yaş ( $\leq 60$  yaş veya 60 yaş üstü), serum LDH ( $\leq$  normal veya normalden fazla), performans durumu (0-1 veya 2-4), evre (1-2 veya 3-4) ve ekstrasnodal tutulum ( $\leq 1$  veya birden fazla). İki veya üç risk faktörlü hastalar, %50 beş yıllık sağkalım şansına sahiptirler.<sup>[1]</sup> Kemik iliği, dalak, karaciğer, merkezi sinir sistemi, akciğer veya gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalar daha yüksek bir relaps riskine sahiptir.

Yaşlı hastalar, genç hastalardan daha kötü bir prognoza sahip olma eğilimindedir.<sup>[14-17]</sup> Erkek cinsiyet düşük dereceli NHL'lı hastalarda bağımsız bir kötü prognostik faktördür. B semptomlarının varlığı genellikle, ileri hastalık, büyük tümör hacmi, yüksek LDH seviyesi, yüksek tümör yükü göstergeleriyle ilişkilidir.<sup>[1]</sup>

Tümör hacmi ve yükü NHL'da en önemli prognostik faktörlerden biridir. Tek başına radyoterapi (RT) ile tedavi edilen evre 1A, 2A orta ve yüksek dereceli NHL'lı hastaların 5 cm'den küçük tümör çapı olanların %39'u yinelerken, 5 cm'den büyük tümör hacmi olanların %62'si yinelemiştir. 10 cm'den büyük tümör çapı, kemoterapi ile tedavi edilen evre 3-4 hastalarda da en önemli faktörlerden biridir.

Tümör yükünün bir yansıması olan yükselmiş serum LDH'si, kötü bir prognostik faktördür.<sup>[1,18,19]</sup> Tutulan bölge sayısı, kemoterapi veya kombine model ile tedavi edilen hastalarda hastalısız ve genel sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktördür. Malign hücrelerin %60'ından fazlasında Ki-67 ekspresyonu ile belirlenen, yüksek prolifere-

ratif aktivite, bağımsız, kötü bir sağ kalım göstergesidir.<sup>[1]</sup>

Hasta yaşına, serum LDH seviyesine, hastanın performans durumuna ve tutulan ektranodal bölge sayısına dayanan “Uluslararası Prognostik İndeks” (UPI), NHL’da prognozu tahmin edebilen basit ve klinik tabanlı bir yöntemdir. Doxorubicin tabanlı kemoterapi ile ( $\pm$ RT) tedavi edilen hastalarda beş yıllık sağ kalım oranları, düşük risk grubu (0-1 kötü faktör) için %73, düşük-orta grup (2 kötü faktör) için %51, yüksek-orta grup (3 kötü faktör) için %46 ve yüksek riskli grup (4 veya 5 kötü faktör) için %26’dır.<sup>[17]</sup>

“Uluslararası Prognostik İndeks” agresif histolojik hastalık için (ilk DLBCL) geliştirmesine karşın; düşük dereceli NHL’lara da uygulanmıştır; fakat daha az kullanışlı görünmektedir. Güncel olarak araştırmalar lenfomada genetik özellikler üzerinde yoğunlaşmıştır.<sup>[1]</sup>

Çalışmamızda NHL’nin prognostik faktörleri hasta topluluğumuzda değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Hematoloji Kliniği’nde Ocak 2001 ve Nisan 2004 tarihleri arasında NHL tanısı konulan ve tedavi gören 225 hasta (131 erkek, 94 kadın; ort. yaş 51) geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, histolojik tip, tutulum yeri, ‘bulky’ hastalık ve ektranodal tutulum varlığı; karaciğer, akciğer, dalak, kemik iliği tutulumu; B semptomu varlığı, ECOG performans skoru, evre, ‘International Prognostic Index’ (IPI) değerlendirildi. Ek olarak hastaların geliş laboratuvar bulguları (hemoglobin, absöly lenfosit sayısı, platelet sayısı, sedimentasyon hızı, albümin, LDH, AST, ALT, GGT, ALP, fibrinojen, hepatit markerleri, IgG, IgA, IgM, B2 mikroglobulin, direkt coombs) kaydedildi. Radyolojik bulgu (çoğunlukla tomografi, ayrıca USG) ve dosya klinik bulguları geriye dönük değerlendirildi.

Olgularımız önce 60 yaş altı ve üstü olarak; daha sonra 50 yaş altı ve üstü olarak gruplandı. Yukarıda değerlendirildiği belirtilen parametre/prognostik faktörlere her yaş gruplaması için ayrı kar-

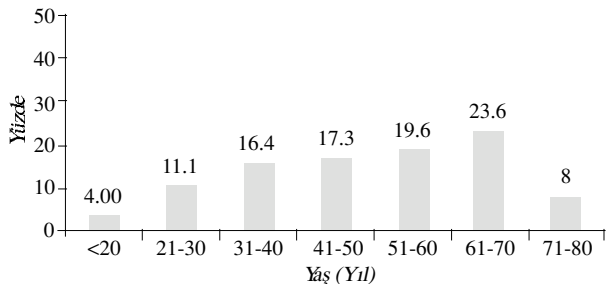
şılaştırıldı. Daha sonra ‘IPI’ skoruna göre IPI 0-1 ve ‘IPI’ 2 ve üzeri iki gruba ayrılıp yaş ortalamalarına bakıldı.

İstatistiki değerlendirmesinde Ki-kare testi ve Fisher’s Exact Test analizleri kullanıldı (%95 CI;  $p < 0.05$ ). Veriler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Tüm testler ‘SPSS 10.0 for Windows’ programında %95 güvenle yapıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi. ‘IPI’ indeksi 0-1 ve 2 üzeri iki grup için farklılığın analizinde Independent Samples T-testi kullanıldı.

## BULGULAR

Hastalarımızın yaşı 16-77 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması  $49.60 \pm 16.16$ ; ortalama yaş 51 olarak bulundu (225 hasta üzerinden). 94’ü kadın 131’i erkekti (Şekil 1). Onar yıllık yaş dilimlerine göre tanı yaşı gruplandığında dağılımın farklı olup ( $p=0.000$ ); yirmili yaşlarda belirginleşen artışın 61-70 arası pik yapıp; 71-80 yaşta düştüğü gözlemlendi (Şekil 1). Yirmi yaş altında %4 olan hasta oranı 21-30 yaşta yaklaşık üç kat artışla %11.1’e çıkmıştı. 31-40 yaşta %16.4 ve 41-50 yaş arası %17.3; 51-60 yaş arası %19.6 gibi yakın oranlarda seyredip; 61-70 yaş arası %23.6 ile tepe yapıp sonra %8’e düşmekte idi.

Sonuçlarda prognostik parametrelerden ‘IPI’ ve ECOG performans durumu gerek 50 yaş altı ve üstü; gerek 60 yaş altı ve üstü için benzer biçimde daha yaşlı gruplar aleyhine istatistiki anlamlı olarak farklıydı. ‘IPI’ için sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.001$ . ECOG için sırasıyla  $p=0.003$  ve  $p=0.006$ ). Diğer prognostik parametrelerde ve özelliklerde (cinsiyet, evre, ‘bulky’ kitle, B semptomu varlığı, tutulum yeri, ektranodal tutulum; karaciğer, akciğer, dalak, kemik iliği tutulumu) anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1) (Şekil 2a,b; 3a,b;



Şekil 1. Hastaların onar yıllık yaş gruplarına göre dağılımı.

Tablo 1

Hastaların özellikleri ve prognostik faktörler

	50 yaş altı	50 yaş ve üstü	<i>p</i>	60 yaş altı	60 yaş ve üstü	<i>p</i>	<i>Toplam</i>
Cinsiyet							
Kadın	45 (42.1)	49 (41.5)	0.936	61 (41.5)	33 (42.3)	0.907	94
Erkek	62 (57.9)	69 (58.5)		86 (58.5)	45 (57.7)		131
‘Bulky’							
Var	21 (19.6)	19 (16.4)	0.670	27 (18.5)	13 (17.1)	0.943	40
Yok	86 (80.4)	96 (83.5)		119 (81.5)	63 (82.9)		182
KC tutulumu							
Var	16 (15.0)	15 (12.9)	0.829	22 (15.1)	9 (11.8)	0.650	31
Yok	91 (85.0)	100 (87.0)		124 (84.9)	67 (88.2)		191
AC tutulumu							
Var	5 (4.7)	12 (10.3)	0.174	11 (7.5)	6 (7.9)	0.924	17
Yok	102 (95.3)	103 (89.6)		135 (92.5)	70 (92.1)		205
Dalak tutulumu							
Var	19 (17.9)	28 (24.1)	0.317	33 (22.8)	14 (18.4)	0.565	47
Yok	87 (82.1)	87 (75.7)		112 (77.2)	62 (81.6)		174
B semptomu							
Var	62 (58.5)	61 (53.0)	0.415	81 (55.9)	42 (55.3)	0.932	123
Yok	44 (41.5)	54 (47.0)		64 (44.1)	34 (44.7)		98
Ekstranodal tutulum							
Var	55 (51.4)	56 (47.5)	0.555	70 (46.7)	44 (56.4)	0.209	114
Yok	52 (48.6)	62 (52.5)		77 (52.4)	34 (43.6)		111
‘IPI’							
Düşük	47 (51.1)	26 (25.0)	0.000*	58 (45.3)	15 (22.4)	0.001*	73
Düşük-Orta	33 (35.9)	40 (38.8)		49 (38.3)	24 (35.8)		73
Orta-Yüksek	9 (9.8)	27 (26.2)		16 (12.5)	20 (29.9)		36
Yüksek	3 (3.3)	10 (9.7)		5 (3.9)	8 (11.9)		13
Evre							
I	24 (23.1)	16 (13.9)	0.148	27 (18.9)	13 (17.1)	0.857	40
II	22 (21.2)	18 (15.7)		26 (18.2)	14 (18.4)		40
III	18 (17.3)	27 (23.5)		27 (18.9)	18 (23.7)		45
IV	40 (38.5)	54 (47.0)		63 (44.1)	31 (40.8)		94
ECOG							
0	36 (34.6)	17 (15.0)	0.003*	43 (30.1)	10 (13.5)	0.006*	53
1	50 (48.1)	55 (48.7)		71 (49.7)	34 (45.9)		105
2	14 (13.5)	34 (30.1)		22 (15.4)	26 (35.1)		48
3	3 (2.9)	6 (5.3)		6 (4.2)	3 (4.1)		9
4	1 (1.0)	1 (0.9)		1 (0.7)	1 (1.4)		2
Tutulmuş yeri							
Süperfisyal	49 (45.8)	62 (52.5)	0.217	74 (50.3)	37 (47.4)	0.000*	111
İntraabdominal	16 (15.0)	26 (22.0)	0.123	24 (16.3)	18 (23.1)	0.355	42
Mediastinal	4 (3.7)	1 (0.8)	0.180	4 (2.7)	1 (1.3)	0.180	5
Tonsil	12 (11.2)	6 (5.1)	0.157	13 (8.8)	5 (6.4)	0.059	18
Nazofarengial	3 (2.8)	9 (7.6)	0.083	4 (2.7)	8 (10.3)	0.248	12
Diğerleri	23 (21.5)	12 (10.2)	0.063	27 (18.4)	8 (10.3)	0.001*	35
Bilinmeyen	0	2 (1.7)	–	1 (0.7)	1 (1.3)	1.000	2

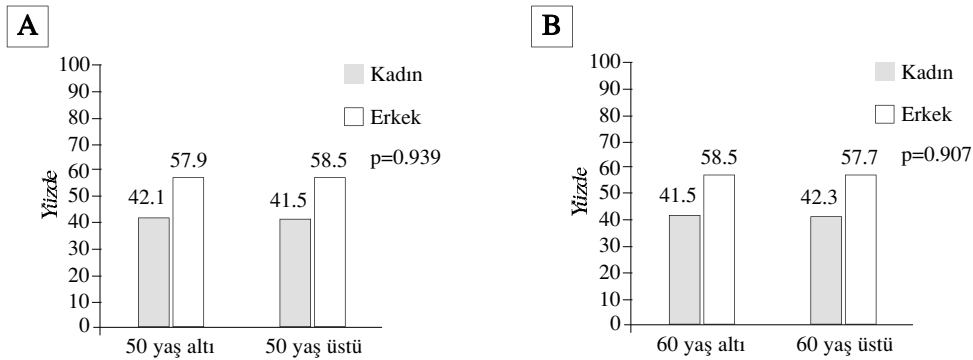
Ki-kare testi, \**p*<0.05.

**Tablo 2**

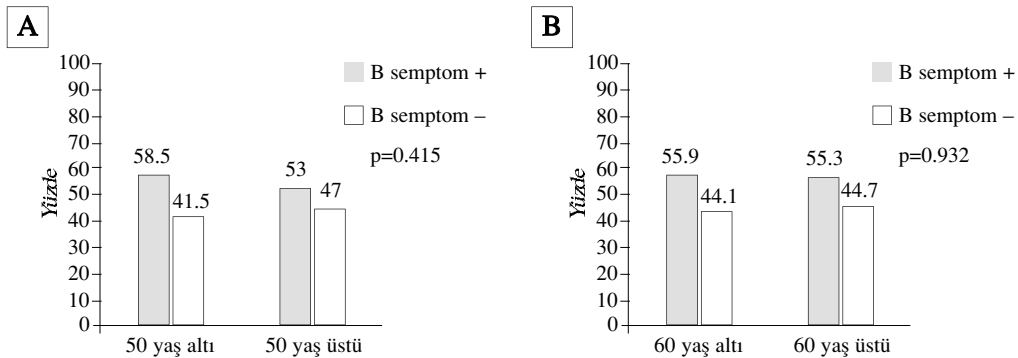
Hastaların non-Hodgkin lenfoma histolojik alt gruplarına göre dağılımı

Tip	50 yaş altı	50 yaş ve üstü	p	60 yaş altı	60 yaş ve üstü	p	Toplam
DLBCL	71 (66.4)	78 (67.8)	0.566	95 (65.1)	54 (71.1)	0.001*	149
MCL	1 (0.9)	2 (1.7)	–	2 (1.4)	1 (1.3)	–	3
SLL/CLL	5 (4.7)	16 (13.9)	0.016*	13 (8.9)	8 (10.5)	0.275	21
PMLBCL	3 (2.8)	0	–	3 (2.1)	0	–	3
MALtype	2 (1.9)	1 (0.9)	–	3 (2.1)	0	–	3
FNHL	3 (2.8)	5 (4.3)	0.480	5 (3.4)	3 (3.9)	0.480	8
TLL	7 (6.5)	0	–	7 (4.8)	0	–	7
PTCL	7 (6.5)	5 (4.3)	0.782	7 (4.8)	5 (6.6)	0.564	12
ALCL	7 (6.5)	5 (4.3)	0.564	9 (6.2)	3 (3.9)	0.083	12
DLTCL	0	1 (0.9)	–	0	1 (1.3)	–	1
TRBCL	1 (0.9)	2 (1.7)	–	2 (1.4)	1 (1.3)	–	3

Ki-kare testi, \*p<0.05.



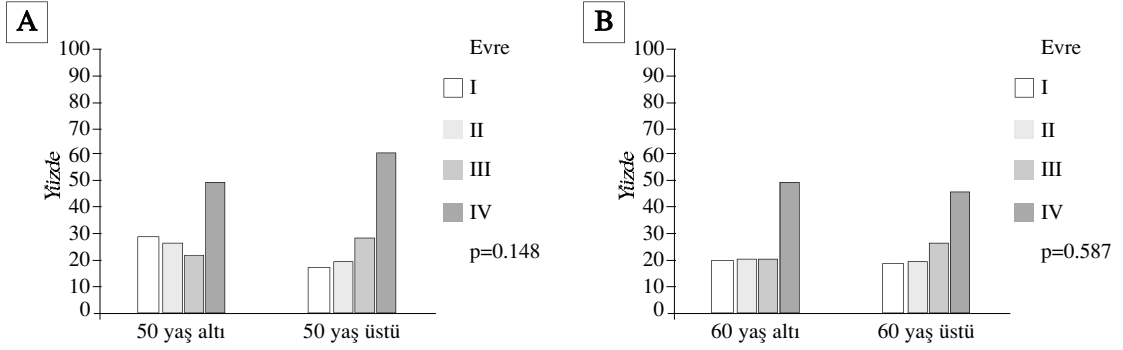
**Şekil 2. (A, B) Cinsiyetlere göre yaş gruplarında dağılım.**



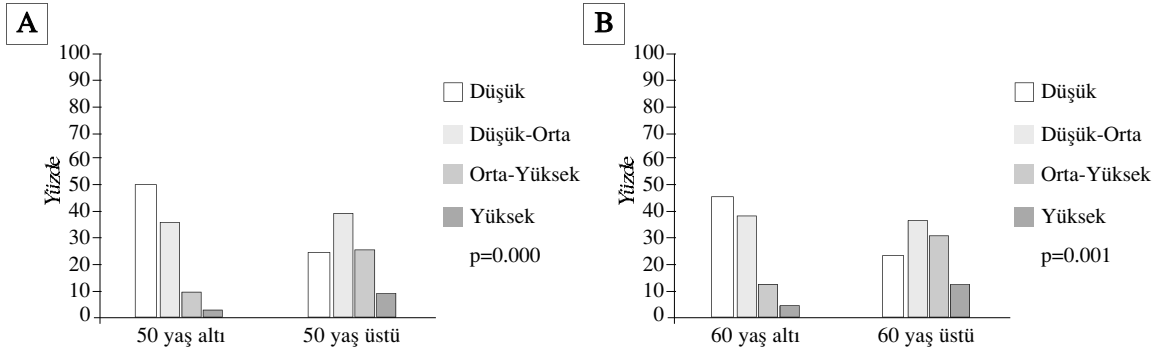
**Şekil 3. (A, B) B semptomlarına göre yaş gruplarında dağılım.**

4a,b; 5a,b; 6a,b; 7a,b). Yalnızca tutulum yeri yönünden yüzeyel tutulum 60 yaş altı lehine anlamlı yüksekti (p=0.000). Elli yaşa göre ayırmda bu farklılık gözlenmedi.

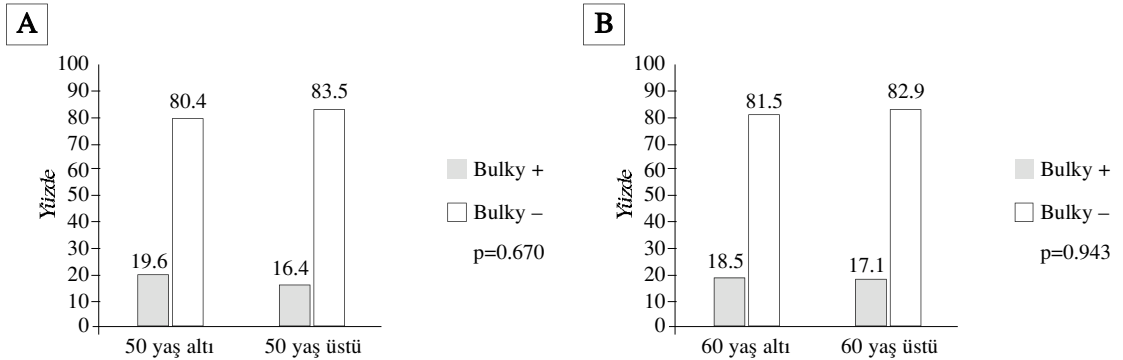
Histolojik tiplerden SLL/CLL 50 yaş üstü lehine anlamlı olarak daha yüksek (p=0.016); yaygın büyük hücreli lenfoma (DLBCL) 60 yaş üstü lehine anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001) (Tablo 2).



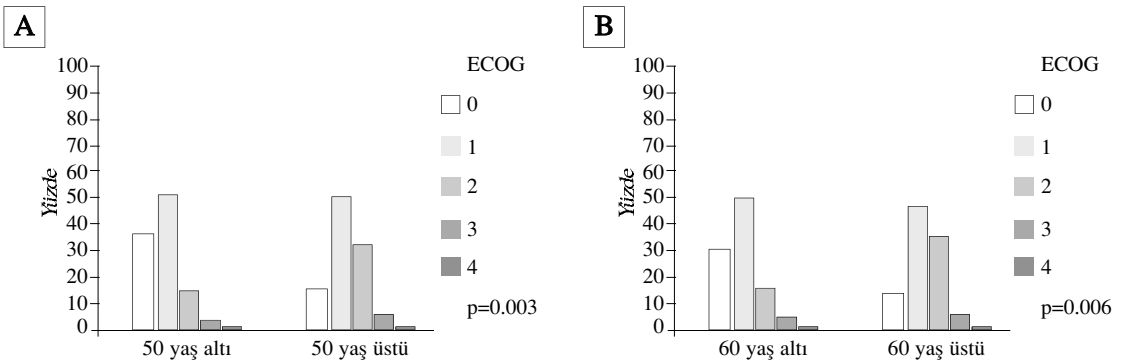
Şekil 4. (A, B) Evrelere göre yaş gruplarında dağılım.



Şekil 5. (A, B) 'IPI'ye göre dağılım (p her iki yaş gruplamasında ileri anlamlı farklı).



Şekil 6. (A, B) Bulky kitle varlığına göre yaş gruplarında dağılım.



Şekil 7. (A, B) ECOG Performans Ölçeği'ne göre yaş gruplarında dağılım.

Hastaların ECOG performans ölçeği ve 'IPI' dışında cinsiyet, 'bulky' kitle, B semptom, evrelerine göre dağılımlarının ve diğer gerek 50 yaş altı ve üstü için; gerek 60 yaş altı ve üstü için anlamlı farklı olmaması ( $p>0.05$ ) analizi 'IPI' ve içeriğindeki yaş üzerinde yoğunlaştırdı. Sonucu desteklemek için 'IPI' skoru 0-1 olan iyi prognostik grup ve 'IPI'  $>2$  olarak iki grup oluşturularak ayrıca ortalama yaşlara bakıldı. Ortalama yaşlar sırası ile 'IPI' 0-1 için  $44.95\pm 15.28$ , minimum: 16, maksimum: 77; 'IPI' 2 ve üstü için  $52.14\pm 16.09$  idi (minimum: 17, maksimum: 76;  $p=0.002$ , Independent Samples T-test).

Bulunan ortalama yaş değerleri ('IPI'da yer alan) yaş faktörü açısından bizim hasta grubumuzda Avrupalı ve beyaz Amerikalılarda 60 üzeri olarak belirtilen kötü prognostik değerlerin bizim toplumumuzda 50 yaşın üzeri olabileceği kanısını uyandırdı.

## TARTIŞMA

Non-Hodgkin lenfomanın histolojik alt gruplarının görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da %85-95 NHL, B-hücreli lenfomadır.<sup>[1,2]</sup> T-hücreli lenfoma (NK/TLL) görece olarak Japonya'da daha sık görülmesi, onkogenik retrovirüs, HTLV 1 ile ilişkilendirilmiştir. Benzer biçimde Asya ve Afrika'da daha sıktır. Kuzey Amerika'da görülen en yaygın NHL tipleri, foliküler küçük çentikli hücreli lenfoma (%20-30) ve yaygın büyük hücreli lenfomadır (%30-40). İlki düşük dereceli bir lenfoma, diğeri ise orta dereceli lenfomadır.<sup>[1]</sup> Bizim NHL olgularımızda DLBCL oranı bütün yaş gruplarında %65'in üzerindeydi ve 60 yaş üzerinde anlamlı olarak daha sıktı. Küçük hücreli lenfositik lenfoma (SLL) 50 yaş üstü lehine anlamlı olarak fazlaydı.

Non-Hodgkin lenfoma bizim de çalışmamızda gözlemlendiği gibi erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Yaşlara göre yaptığımız dağılımlarda da erkek olgu sıklığının fazlalığı korunmaktadır. Anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Avrupa ve Kuzey Amerika kökenli yayınlarda 60 yaş üzeri daha kötü prognostik faktör olarak bulunmuş olup; aynı yaşlarda ve üstünde görülme

sıklığında pik bildirilmektedir. Bu yayınlarda 75-79, 80-84 yaşlarda; Afrikalı Amerikalılarda 55-64 yaşlarda pik bildirilmektedir.<sup>[1,2,13]</sup> Asya kökenli yayınlarda daha genç yaşlarda (40-50 yaşlar) pik bildirilmektedir. Olgularımızda 10'ar yıllık yaş dilimlerine göre en sık görülme yaşı %23.6 ile 61-70 yaş arası; ikinci sıklıkta %19.6 ile 51-60 yaş arası idi. Beyaz Amerikalı ve Avrupalı NHL olgularında bildirilen 80-84 yaş diliminden çok; Afrikalı Amerikalılarda bildirilen 55-64 yaş pikiyle daha uyumluydu.<sup>[12,13]</sup> İlk grupta ortalama tanı yaşı 65 olarak belirtilmiş olup, bizim hasta grubumuzda 51 yaştı.

Non-Hodgkin lenfomada tedavi planlamasında daha sıklıkla evre ve histoloji, 'bulky' hastalık ve B semptomları dikkate alınmaktaydı. Non-Hodgkin lenfomada daha iyi prognostik model geliştirmek için yapılan uluslararası organizasyonda (NHL Prognostic Factors Project) 2031 saldırgan NHL'lı hasta incelenerek iki indeks geliştirildi: "IPI" ve "yaşa uyarlanmış" (age adjusted: sAAIPI) 'IPI'. Bu çalışmada yaş yüksek istatistiksel anlamlı prognostik değişken ( $>60$  yaş vs.  $\leq 60$  yaş) olarak bulundu. İncelenen yedi faktör; yaş, performans durumu, evre (I/II vs. III/IV), tümör çapı, ekstrasnodal tutulum alanı sayısı, B semptomları ve LDH idi. İçlerinden beşi anlamlı bulundu: yaş, performans durumu, evre, ekstrasnodal tutulum sayısı, LDH.<sup>[17,19]</sup>

Hastalar yaşa göre gruplandığında üç faktör bağımsız istatistiksel anlamlı kalmıştı; performans durumu, evre ve LDH. Hastaların gidişi prognostik faktörlere göre bölümlendiğinde en göze batan değişken yaşı. Sağ kalım 60 yaş üstü için altına göre düşüktü.

Bizim olgularımız önce 60 yaş, altı ve üstü olarak; daha sonra 50 yaş, altı ve üstü olarak gruplandı. Yukarıda değerlendirildiği belirtilen parametre/prognostik faktörlere göre karşılaştırıldı. Sonuçlarda prognostik parametrelerden 'IPI' ve ECOG performans durumu gerek 50 yaş, altı ve üstü; gerek 60 yaş, altı ve üstü için benzer biçimde daha yaşlı gruplar aleyhine anlamlı olarak farklıydı ('IPI' için sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.001$ ; ECOG için sırasıyla  $p=0.003$  ve  $p=0.006$ ). İstatistiksel ileri anlamlı olan bu sonuç özellikle agresif

## KAYNAKLAR

NHL'larda tedavi protokolü seçiminde standarda girmekte olan 'IPI'nin yaşla uyumlu prognostik öneminin literatürle uyumu basitçe doğrulanmamıştı. Diğer prognostik parametrelerde ve özelliklerde (cinsiyet, evre, 'bulky' kitle, B semptomu varlığı, tutulum yeri, ektranodal tutulum; karaciğer, akciğer, dalak, kemik iliği tutulumu) anlamlı farklılık yoktu.

Literatürle benzer 60 yaş üstü gruplarda daha kötü prognostik faktörlerin, 50 yaş üstü aleyhine benzerliği; yaşa göre sayısal artışın 30'lu yaşlarda belirginleşmesi (60-70 yaştaki pike rağmen), ortalama yaşın 51 olması ülkemiz NHL nüfusunda kötü prognozda 60 yaş üstü olarak belirtilen sınırın daha genç yaşlarda olabileceği kanısını doğurmaktadır.

Belirgin farklılığın 'IPI' (hatta ECOG performans skorlamasında) bulunması Avrupa ve Kuzey Amerika'dan farklı olan ülkemizin sosyoekonomik durumuyla da uyumlu görünmektedir. Sonucu desteklemek için 'IPI' skoru 0-1 olan iyi prognostik grup ve 'IPI' >2 olan grupta ayrı ortalama yaşa bakılmıştı. Ortalama yaşların sırası ile 'IPI' 0-1 için 44.95±15.28 (minimum: 16, maksimum: 77); 'IPI' 2 ve üstü için 52.14±16.09 (minimum: 17, maksimum: 76); (p=0.002 Test: Independent Samples T-test) olması bu kanımızı desteklemektedir.

Batı dünyasında kanser sıklığında beşinci sıraya oturan NHL çok heterojen gruptur. Histolojik alt gruplarda görüldüğü gibi coğrafi bölgelere göre özellikleri (insidans, yaş, v.b. gibi) değişebilmektedir. 2000 yılından sonra yapılan çalışmalarda tedavinin yalnız histoloji ve evreye göre değil; aynı zamanda 'IPI' gibi prognostik faktörlerin durumuna göre düzenlenmesi önerilmekte ve uygulanmaktadır. Özellikle yüksek dereceli lenfomalarda tedavinin 'IPI' risk kriterlerine göre bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle NHL olgularında özellik ve prognostik faktörlerin ülkemizde de çok merkezli çalışmalarla kendi hasta topluluğumuzun özgünlüğüne göre değerlendirilmesine ve tedavi protokollerinin gözden geçirilmesine ihtiyaç vardır. Öncelikle ulusal kanser kayıt sisteminin hızla yapılandırılması gerekmektedir.

1. Prosnitz L, Mauch P. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Perez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ulrich R, editors. Principles and practise of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 2064-6.
2. Wagner N, Bartlett N. Lymphoma. In: Govindan R, Arqueta M, editors. The Washington Manual of Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 278-97.
3. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52(1):23-47.
4. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. Int J Cancer 1997;72(6):923-30.
5. Rabkin CS, Devesa SS, Zahm SH, Gail MH. Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma. Semin Hematol 1993;30(4):286-96.
6. Seow A, Lee J, Sng I, Fong CM, Lee HP. Non-Hodgkin's lymphoma in an Asian population: 1968-1992 time trends and ethnic differences in Singapore. Cancer 1996;77(9):1899-904.
7. Wang H, Seow A, Lee HP. Trends in cancer incidence among Singapore Malays: a low-risk population. Ann Acad Med Singapore 2004;33(1):57-62.
8. Bhurgri Y, Pervez S, Bhurgri A, Faridi N, Usman A, Kazi LA, et al. Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Karachi, 1995-2002. Asian Pac J Cancer Prev 2005;6(3):364-9.
9. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol 1998;9(7):717-20.
10. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. Lancet 1992;339(8797):834-5.
11. Shih LY, Liang DC. Non-Hodgkin's lymphomas in Asia. Hematol Oncol Clin North Am 1991;5(5):983-1001.
12. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1997;80(12):2311-20.
13. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic1363.htm>. Lymphoma, Non-Hodgkin: 04-2005 update. Author: Kieron M Dnleavy, MD, Fellow in Medical Oncology, National Cancer Institute.
14. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, et al. Age-adjusted



- International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;102(6):1989-96.
15. Grogan L, Corbally N, Dervan PA, Byrne A, Carney DN. Comparable prognostic factors and survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with standard-dose adriamycin-based regimens. *Ann Oncol* 1994;5 Suppl 2:47-51.
16. Maartense E, Le Cessie S, Kluin-Nelemans HC, Kluin PM, Snijder S, Wijermans PW, et al. Age-related differences among patients with follicular lymphoma and the importance of prognostic scoring systems: analysis from a population-based non-Hodgkin's lymphoma registry. *Ann Oncol* 2002;13(8):1275-84.
17. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
18. Oguchi M, Ikeda H, Isobe K, Hirota S, Hasegawa M, Nakamura K, et al. Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):161-8.
19. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood* 1994;83(5):1165-73.