

# Tek Merkez Deneyimi: Folliküler Lenfomalı Olgularımızın Retrospektif Değerlendirmesi

SINGLE CENTER EXPERIENCE: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FOLLICULAR LYMPHOMA

Abdullah KATGI<sup>1</sup>, Aybüke OLGUN<sup>2</sup>, Selda KAHRAMAN<sup>1</sup>, Özden PİŞKİN<sup>1</sup>, Mehmet Ali ÖZCAN<sup>1</sup>,  
Güner Hayri ÖZSAN<sup>1</sup>, Fatih DEMİRKAN<sup>1</sup>, Bülent ÜNDAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Folliküler lenfoma, ikinci en sık görülen lenfoma türü olup, bütün non hodgkin lenfomaların %20-25'ini, yavaş seyirli (indolen) lenfomaların ise %70'ini oluşturur. Ortalama yaşam beklentisi yaklaşık 10 yıldır. Fakat beklenen yaşam süresi monoklonal antikorların keşfi ile uzamıştır.

**Yöntemler:** Bu çalışmada, folliküler lenfomalı 28 hastanın klinikopatolojik özellikleri, tedavi modaliteleri ve yanıt oranları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların %39,3'ünde B semptomları ve %35,7'sinde kemik iliği tutulumu mevcuttu. FLIPI skorlarına göre hastaların %37,5'i düşük, %21,4'ü orta ve %39,3'ü ise yüksek risk grubundaydı. Hastaların %32,1'i hastalığın erken evrelerinde idi. Hastaların %46,4'ünde evre 1 ve %14,3'ünde evre 3 patolojik hastalık mevcuttu. %78,6 hasta kemoterapi almıştı ve en çok kullanılan rejim de CVP (%53,6) idi. %14,3 hastada radyoterapi uygulanmış ve hastaların %7,1' i tedavisiz izlenmişti. 9 hastada rituksimab ilk sırada kullanılmış, 5 hastada ise ilk nükste kemoterapi ile birlikte uygulanmıştı. İlk sıra kemoterapi sonrası; toplam remisyon oranı %74 olmakla birlikte hastaların %46,4'ünde tam yanıt, %25'inde ise kısmi yanıt gözlemlendi. Ortanca izlem süresi 32,8 ay (5-101 ay) ve ortanca hastaliksız sağ kalım 22,5 aydı (1-67 ay).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, folliküler lenfomada başlangıç tedavisinde rituksimablı kemoterapi rejimleri ve remisyon sağlanan olgularda idame rituksimab tedavisinin akılcı bir hasta yönetimi olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** Folliküler lenfoma, immünoterapi, tek merkez, retrospektif analiz

### SUMMARY

**Objective:** Follicular lymphoma is the second most common lymphoma comprising 20-25% of all non hodgkin lymphomas and 70% of low grade lymphomas. Median survival is around 10 years but survival rates were improved since the discovery of monoclonal antibodies.

**Methods:** In this study, the clinicopathological features, the treatment modalities and the response rates of 28 patients with follicular lymphoma were retrospectively analyzed.

**Results:** 39.3% of patients had b symptoms and the bone marrow involvement rate was 35.7%. FLIPI scores; 35.7% of patients were in low risk group, 21.4% were in intermedi-

Abdullah KATGI  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Erişkin Hematoloji BD  
35340 İnciraltı, İZMİR

ate risk group and 39.3% were in high risk group. 32.1% of patients were in early stages of disease. 46.4% of patients had grade 1 and 14.3% had grade 3 pathologic disease. 78.6% of patients were treated with chemotherapy and the leading regimen was CVP (53.6%) 14.3% of patients were treated with radiotherapy and 7.1% of patients were followed without treatment. 9 patients had rituximab as a firstline therapy and 5 patients had rituximab after first relapse with adjunct to the chemotherapy. 4 patients had rituximab as a maintenance therapy after remission. After firstline chemotherapy, with a total remission rate of 71.4%, 46.4% of patients had complete remission and 25% had partial remission. Median follow up time was 32.8 months (5-101 months) and median disease free survival was 22.5 months (1-67 months).

**Conclusion:** We may conclude that the combination of rituximab with the firstline therapies and maintenance of rituximab after the first response is a rational way of management of follicular lymphoma with regard to the analysis of data obtained from this study.

**Key words:** Follicular lymphoma, immunotherapy, single center, retrospective analysis

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında B hücreli neoplaziler başlığı altında incelenen Folliküler lenfoma, Amerika ve batı avrupada nonhodgkin lenfomalar içinde ikinci sıradadır ve tüm NHL ların %20-25'ini, yavaş seyirli (indolent) lenfomaların ise %70'ini oluşturmaktadır (1). Ülkemizde ise nonhodgkin lenfomaların %9'u folliküler lenfomadır. Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte insidansi batıya göre Asya'da belirgin olarak daha düşüktür. Tanı için ortalama yaş 60 olup hafifçe kadın hakimiyeti vardır (2).

Folliküler lenfomalar başlangıçta indolent (yavaş) bir seyir izler. Ancak %25-35 olguda diffüz büyük hücreli lenfomaya olmak üzere, agresif hastalığa dönüşüm göstermektedir ve ilerlemiş vakalarda mevcut tedavilere yarıtsız kalabilmektedir (3). Beklenen ortalama yaşam süresi klasik olarak 10 yıl olmakla beraber, anti-CD 20 monoklonal antikor tedavinin kullanıma girmesi ile beraber yaşam süreleri anlamlı olarak uzamıştır (4).

Bu çalışmada tedavi ve takiplerine merkezimizce devam edilen toplam 28 Folliküler lenfomalı olgunun; klinikopatolojik özellikleri, aldıkları tedavi rejimleri ve bu tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 2001 İle 2011 yılları arasında Folliküler lenfoma tanısı ile merkezimizce izlenmiş olan 28 hastanın sonuçları geriye dönük incelendi. Tüm hastalarda önemli prognostik belirteçler olan; yaş, cins, ann arbor evre, ektranodal tutulum alanları, kemik iliği tutulumu, B semptom varlığı, serum LDH, albumin, hemoglobin dü-

zeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı incelendi. İstatistik analizde SPSS 11 programı kullanıldı.

## BULGULAR

Tanı anında hastaların %60,7'si kadın, % 39,3'ü erkek ve ortalanca yaşları 60 (35-83 yıl) idi. Hastaların tanı anındaki karakteristik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** Hastaların karakteristik özellikleri

	Sıklık	(%)
<b>Cins</b>		
Kadın	17	60,7
Erkek	11	39,3
<b>Yaş</b>		
<60	14	50
>60	14	50
<b>Semptom süresi</b>		
<3 ay	14	50,0
>3 ay	8	28,6
<b>B semptomu</b>		
Var	11	39,3
Yok	15	53,6
<b>Kİ tutulumu</b>		
Var	10	35,7
Yok	16	57,1
<b>FLİPİ</b>		
Düşük (0-1)	10	35,7
Orta (2)	6	21,4
Yüksek (>=3)	11	39,3
<b>Evre</b>		
I	7	25,0
II	2	7,1
III	8	28,6
IV	11	39,3
<b>Grade</b>		
I	13	46,4
II	6	21,4
III	4	14,3

Sonuçlar incelendiğinde; tanı anında B semptomu olan hasta sayısı (%39,3), kemik iliği tutulumu saptanan hasta sayısı ise (%35,7) idi. Hastaların %35,7'si düşük, %21,4 orta ve %39,3 yüksek FLIPI skoruna sahipti. Patolojik karakterleri incelendiğinde, Grade I %46,4, Grade II %21,4 ve Grade III %14,3 olarak saptandı. Evreleri incelendiğinde; evre I hasta %25, evre II %7,1, evre III %28,6 ve IV %39,3 olmak üzere çoğunun evre IV olduğu gözlemlendi. Tanıdan önceki semptom süreleri incelendiğinde; büyük oranda (%50) 3 aydan kısa süredir semptomlarının olduğu görüldü. Hastaların 17,9' unda bulky hastalık, %14'ünde splenomegali, %14'ünde hepatomegali ve %50'sinde mediasten tutulumu saptandı.

Hastaların laboratuvar özellikleri incelendiğinde, çoğunda Hb seviyeleri, trombosit sayıları, serum albumin ve LDH düzeyleri ile sedimantasyon hızları normal olarak izlendi.

Tanı aldıkları lenf nodları incelendiğinde; en sık (%32,1) servikal bölgeden, en az da mediastinal lenf nodundan tanı aldıkları gözlemlendi (Tablo II). Hiçbir olgu ektranodal bölgeden tanı almamıştı.

**Tablo II.** Hastaların tanı aldıkları lenf nodları

	Sıklık	(%)
Servikal	9	32,1
Axiller	8	28,6
İnguinal	8	28,6
İntraabdominal	2	7,2
Mediastinal	1	3,6

Hastaların aldıkları ilk tedaviler Tablo III'de gösterilmiştir. Çoğunda (%78,6) kemoterapi uygulanmış olup, en sık kullanılan rejim CVP (%53,6) idi. Hastaların çok az kısmının tedavisiz izlendiği (%7,1) ve ya sadece radyoterapi aldığı (%14,3) saptandı.

İlk kemoterapi yanıtları incelendiğinde; hastaların %14,4'ünde yanıt belirlenememekle beraber, tam yanıt %46,4, kısmi yanıt %25 ve stabil hastalık %14,2 iken progresif hastalık izlenmedi.

**Tablo III.** Hastaların başlangıç tedavileri

	Sıklık	(%)
<b>Bekle ve izle</b>	2	7,1
<b>Radyoterapi</b>	4	14,3
<b>Kemoterapi</b>	22	78,6
CVP	15	53,6
CHOP	5	17,9
Chlorambucil	2	7,2
<b>Ritüksimab</b>	9	40,0

Remisyona giren hastalardan 5 hastada (%18) relaps izlendi. Bu olgularda kullanılan ikinci kemoterapi rejimleri incelendiğinde; olguların %40'ı CVP, %40'ı ESHAP ve %20'si ise CHOP kemoterapisi almışlardı. Bu tedavilerle alınan yanıtlar ise; %40 tam yanıt, %20 kısmi yanıt ve %40 stabil hastalık olarak değerlendirildi.

İmmünoterapi: Başlangıç tedavisinde 9 (%40), relapsta ise 5 hasta (%100) olmak üzere toplam 14 hastanın kemoterapi + ritüksimab ve remisyon sonrası 4 hastanın da (%14,3) idame ritüksimab aldığı görüldü.

Hastalarımızdan hiçbirine olog ve ya allogeneik nakil yapılmamıştı.

Hastaların toplam izlem süresi ortalama 32,8 ay (5 -101 ay) ve remisyon sonrası hastaliksız sağ kalımları ise ortalama 22,5 ay (1-67 ay) olarak bulundu.

Hastalarımızdan 23'ü (%82,2) halen kliniğimizde izlenmekte olup, 5 hasta (%17,8) takibimiz dışında kaldığından son durumları bilinmemektedir.

## TARTIŞMA

İndolant non-hodgkin lenfomalar içinde en sık görüleni olan folliküler lenfoma, Amerika ve Batı Avrupa'da NHL'lerin %20-25'ini, Türkiye'de %9'unu kapsamaktadır. Merkezimizde ise bu oran %14 olarak bulunmuştur.

Tipik olarak nodal hastalık olmakla beraber, tanı anında hastaların %70'inde kemik iliği tutulumu saptanır ve diğer organ tutulumları sık değildir (5).

Bu literatür bilgisinin aksine, bizim hastalarımızın tamamı nodal hastalıkla prezante olmuş ve nodal biyopsi ile tanı almışlardı. Ayrıca ifade edilen %70 oranındaki kemik

iliği tutulumunun aksine, unilateral örneklem yaptığımız hastalarımızın sadece %35'inde kemik iliği tutulumu vardı.

Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın tanı anında ortalama yaşı 60 olup kadınların sayısı biraz daha fazla idi (2).

Folliküler lenfomalı olguların yaklaşık %85'inde t(14:18) saptanır ve bu translokasyon tümör hücrelerine yaşam avantajı sağlayan anti apoptotik BCL-2 proteininin aşırı ekspresyonuna neden olur.

Genel olarak folliküler lenfomalı hastalarda tanı anında B semptomu %20'ler civarında saptanmaktadır (5,6). Ancak bizim olgularımızda bu oran anlamlı olarak daha yüksekti ve %39,3'ünde saptandı. Ayrıca hastalarımızın tanı anında LDH ve ESR değerlerinin normal olması, hastaların izleminde bu parametrelerin tek başına kullanılmalarının güvenilir olmadığını göstermektedir.

Folliküler lenfoma WHO sınıflamasında sentroblast sayısına göre grade 1, 2 ve 3 olarak ayrılır. Grade 1'de 0-5 sentroblast (follicular small cleaved), grade 2'de 6-15 sentroblast (folliküler mixt) ve grade 3'de >15 sentroblast (follicular large cell) bulunmaktadır. Grade 3 vakalar, 3a ve 3b olmak üzere ikiye ayrılır. Grade 3a'da 15'in üzerinde sentroblast ile sentrosit karışımı varken, grade 3b geniş solid sentroblast alanları ile karakterizedir ve sentrosit içermez. Grade 3a, grade 1 ve 2 ile benzer klinik davranış gösterirken, grade 3b denovo diffüz büyük B hücreli lenfomaya benzer (7).

Genel olarak folliküler lenfomalı olguların sadece %15-30 kadarı erken evrede (evre I-II) ve %10'dan azı patolojik grade I/II de tanı alır (8). Bizim hastalarımızın ise Ann-Arbor evreleri literatürle benzer özellikte olup %32,1'i erken evre hastalığı (evre I %25, evre II %7,1). Bununla birlikte patolojik gradeleri incelendiğinde, büyük çoğunluğu (%46,1) grade I olup çok az bir kısmı (%14,3) grade III idi ve bu durum literatürden anlamlı oranda farklıydı. Hastaların patolojik gradeleri ile B semptomlarının arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, yüksek grade olanlarda B semptom sıklığı da daha yüksekti (grade I olguların %25'inde, Grade III olgularda %50).

Folliküler lenfoma tedavisinde 'bekle ve gör' tedavi

yaklaşımından, allogeneik kök hücre transplantasyonuna varabilen tedaviler uygulanmaktadır. Başlangıç tedavisi verilmeyen hastaların %20'sinde geçici süre ile spontan regresyon olabilirse de tedavi ihtiyacı olan hastalarda optimal tedavi belirlenirken öncelikle iyi ve kötü prognozlu vaka ayrımı yapılmalıdır (9). Bu amaçla iki önemli parametre vardır; folliküler lenfoma international prognostic index (FLIPI) ve tümör grade derecesi. Bu skorlama ile üç gruba ayrılan hastaların (düşük, orta ve yüksek) 10 yıllık toplam sağ kalım oranları sırasıyla %71, %51 ve %36'dır (10).

Bizim hasta grubumuzda hastaların FLIPI skorlarına bakıldığında %35,7'si düşük, %21,4'ü orta ve %39,3'ü yüksek skorluydu. Patolojik grade derecelerine benzer şekilde, FLIPI skorları ile B semptomlarının arasındaki korelasyonda da, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, yüksek FLIPI skorlularda B semptom sıklığı da daha yüksekti (FLIPI 0-1 olguların %20'sinde, FLIPI skoru 3-5 olgularda %57).

Folliküler lenfoma tedavisinde genel yaklaşım, kür elde edilebilen evre I/II hastalarda tedavi önerilmekte, ancak ileri evre hastalarda tedavi endikasyonu (semptom varlığı, end-organ fonksiyon bozukluğu, sitopeninin varlığı, bulky hastalık, devamlı progresyon varlığı ve hasta tercihi) yokluğunda, progresyon kanıtı olana kadar ertelenebileceği yönündedir (11).

Erken evre sınırlı hastalığı olan olgularda kabul edilen güncel yaklaşım tutulu alan radyoterapisidir. Guadagnolo ve ark yaptığı sadece radyoterapi uygulanan erken evre sınırlı hastalıklı 106 olgunun sonuçları incelendiğinde, 10 yıllık toplam sağ kalım %75, ortalama sağ kalım ise 19 yıldır (12). Bizim olgularımız incelendiğinde 9 hasta (%32,1) erken evre olmakla beraber sadece 4 hasta (%14,3) radyoterapi almıştı. Diğer tüm hastalar (%78,6) kemoterapi almıştı.

Tedavi endikasyonu olan hastalarda NCCN Practice Guidelines'a göre, önerilen başlangıç kemoterapisindeki tüm rejimlerde rituksimablı kombinsayonlar önerilmektedir. Ancak ülkemiz koşullarında şu an geri ödeme kurumu politikalarından dolayı evre IB ve evre IIB ile tanı alan hastalarda bu tedavileri uygulamak mümkün olmamaktadır.

Benzer FLIPI skoruna sahip (düşük-orta ve yüksek risk gruplu) folliküler lenfomalı hastalarda, rituksimab içeren ve içermeyen konvansiyonel kemoteropatik rejimlerin sonuçlarını karşılaştıran benzer 4 çalışma incelendiğinde, rituksimab içermeyen tedaviler ile hastaliksız sağ kalım 15 ay-35 ay arasında iken, rituksimab içeren tedaviler ile 18-60 ay olan izlem sürelerinde ortalama hastaliksız sağ kalım süresine ulaşamamıştır ve beklenen hastaliksız sağ kalım süreleri 50-80 ay olarak tahmin edilmiştir. Sonuç olarak rituksimab içeren tedavilerde yanıt oranları, hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım oranları anlamlı oranda daha yüksek olarak bulunmuştur (13).

Pek çok merkezde ilk tercih olarak başlangıç tedavi rejimleri olan R-CVP ve R-CHOP yanıt oranlarını inceleyen çalışmalarda, toplam yanıt (TY+KY) %80-95 arasında raporlanmış ve R-CVP'nin antrasiklin toksitesi olmaması nedeni ile iyi bir seçenek olduğu ifade edilmiştir (14).

Bizim hasta grubumuzda da ilk kemoterapi yanıtları incelendiğinde; tam yanıt %46,4, kısmi yanıt %25 olup toplam yanıt %71,4 ile literatürdeki çalışmalardan daha düşük olarak saptandı. Bunun olası nedeninin, hastalarımıza başlangıç tedavilerinde büyük oranda rituksimab içermeyen kemoterapilerin uygulanması olduğunu düşünmekteyiz.

Folliküler lenfomada başarılı bir indüksiyon tedavi sonrası idame rituksimab kemoterapisi oldukça etkili, güvenli ve kabul edilebilir toksisite profili ile beraberdir. İdame tedavi ile ilgili yapılan ilk randomize çalışmalarda PFS ve yanıt süresi üzerinde anlamlı oranda fayda sağladığı, ancak toplam sağkalım avantajı sağlamadığı ifade edilmişse de son randomize çalışmalar ve metaanalizlerde, özellikle relaps hastalarda önemli oranda sağkalım avantajı sağladığı ortaya konmuştur (15).

Bizim hasta grubumuzda ise toplam izlem süresi ortalama 32,8 ay (5 -101 ay) ve remisyon sonrası hastaliksız sağ kalımları ise ortalama 22,5 ay (1-67 ay) olarak bulundu. Ancak hasta sayımızın az olması nedeni ile, uygulanan ilk kemoterapi rejimlerinin ve bu rejimlerle beraber rituksimab alan hastalarla almayan hastaların yanıt oranları ve yine idame rituksimab tedavinin hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım üzerindeki etkileri değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak hastalarımızın demografik özellikleri incelendiğinde, hastalığın görülme yaşı, cinsiyet dağılımı, FLIPI skorları ve hastalık evreleri literatürle uyumlu iken, kemik iliği tutulumu anlamlı oranda daha düşüktü. Tedavi sonuçlarımız incelendiğinde, hem ilk kemoterapi yanıt oranları hem de hastaliksız sağkalım oranları benzer çalışmalardan daha düşük olarak bulundu.

Çalışmamızın sonuçları ve literatür bilgileri doğrultusunda, tedavi ihtiyacı olan folliküler lenfomalı olgularda başlangıç tedavisinde, rituksimablı kemoterapi rejimleri ve remisyon sağlanan olgularda idame rituksimab tedavinin akılcı bir hasta yönetimi olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-3918.
2. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-2795.
3. Ündar B, Sakallıoğlu B, Çetinkaya M. Hodgkin ve non-hodgkin lenfoma: Folliküler lenfoma. *AC.T Medikal İletişim Yayıncılık*, 2007;11-13.
4. Hitz F, Ketterer N, Lohri A, et al. Diagnosis and treatment of follicular lymphoma. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13247. doi: 10.4414/sm.w.2011;13247.
5. Fernández de Larrea C, Martínez-Pozo A, Mercadal S, et al. Initial features and outcome of cutaneous and non-cutaneous primary extranodal follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2011;153:334-340.
6. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Intergruppo Italiano Linfomi Blood* 2000;95:783-789.
7. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002;99:3806-3812.
8. Anderson T, Chabner BA, Young RC, et al. Malignant lymphoma. The histology and staging of 473 patients at

- the National Cancer Institute. *Cancer* 1982;50:2699-2707.
9. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984;311:1471-1475.
  10. Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma *J Clin Oncol* 2010;28:2902-2913.
  11. etin M, Kabuku Hacıođlu S. Follicular lymphomas. *Turkiye Klinikleri. J Int Med Sci* 2007, 3:69-72.
  12. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:928-931.
  13. Salles GA. Clinical Features, Prognosis and Treatment of Follicular Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007;216-225.
  14. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature. Ganguly Siddhartha, Patel Vijay J *Hematol Oncol* 2009;2:14.
  15. Arcaini L, Merli M. Rituximab maintenance in follicular lymphoma patients. *World J Clin Oncol* 2011;2:281-288.