

UDK 616.42-006.44

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.65-73

PROGNOСТИČKI ČINIOCI KOD OBOLELIH OD DIFUZNOG KRUPNOĆELIJSKOG B-LIMFOMA

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA

Snežana Sretenović (1), Biljana Mihaljević (2), Nebojša Anđelković (1), Boško Anđelić (2), Ljuba Jaković (2), Snežana Janković (2), Ružica Jančić-Nedeljkov (2)

(1) KLINIČKI CENTAR KRAGUJEVAC, CENTAR ZA HEMATOLOGIJU, KRAGUJEVAC, (2) KLINIČKI CENTAR SRBIJE, KLINIKA ZA HEMATOLOGIJU, BEOGRAD

Sažetak: Uvod: Difuzni B krupnoćelijski limfom (DBKL) predstavlja difuznu proliferaciju velikih neoplastičnih B limfocita koja je veoma heterogena, kako na kliničkom tako i na genetskom i molekularnom nivou. Cilj rada: 1) Utvrditi i uporediti ukupan terapijski odgovor, odnosno preživljavanje u naših bolesnika u odnosu na pol, starost i prisustvo, odnosno odsustvo, opštih simptoma. 2) Utvrditi uticaj vrednosti laktat-dehidrogenaze, hemoglobina i sedimentacije u trenutku dijagnostikovanja na ukupno preživljavanje bolesnika. 3) Utvrditi i uporediti ukupan terapijski odgovor, odnosno preživljavanje u bolesnika sa DBKL u zavisnosti od kliničkog stadijuma određenog prema Ann Arbor klasifikaciji. Materijal i metode: Ispitivanje je sprovedeno po principu retrospektivne studije u periodu januar, 2000. – oktobar, 2006. godine. Podaci su prikupljeni iz pisane medicinske dokumentacije Instituta za hematologiju KC Srbije u Beogradu. Ispitano je 119 bolesnika sa nodalnom i ekstranodalnom lokalizacijom non-Hodgkin limfoma (NHL), tipa DBKL. U obradi podatka korišćene su metode analitičke statistike: Hi-kvadrat test (X²) i Mann-Whitney U test, a analiza preživljavanja je učinjena Kaplan-Meierovom metodom. Long-Rank test je poredio preživljavanje između ispitivanih grupa. Kriterijum za statističku značajnost je $p < 0,05$. Rezultati rada: U odnosu na pol nije uočena statistički značajna razlika (Long Rank test; $p=0,779$), nema značajne razlike u preživljavanju starijih i mlađih od 60 godina /Long Rank test; $p=0,226$ /. Značajna razlika je uočena između ispitanika sa A i B simptomima, tj. pacijenti sa B simptomima su živeli znatno kraće (Long Rank test; $p=0,0008$). Vrednost hemoglobina nije statistički značajno uticala na preživljavanje (Long-Rank test; $p=0,108$), dok je LDH značajno uticala na preživljavanje (Long Rank test; $p=0,0437$). Međugrupna analiza obolelih od NHL DBKL, KS I i II s jedne strane i KS III i IV, sa druge, pokazuje statistički značajnu razliku u pogledu preživljavanja (Long Rank test; $p=0,0002$). Bolesnici u nižem kliničkom stadijumu su duže živeli u odnosu na one u odmaklom kliničkom stadijumu. Zaključak: Ovo je prva analiza prognostičkih činilaca i ukupnog preživljavanja u bolesnika sa DBKL na ovim prostorima, a koja nije pokazala odstupanja u odnosu na literaturne podatke sa drugih prostora.

Ključne reči: difuzni krupnoćelijski B limfom (DBKL), prognozni činioci, ukupno preživljavanje

Summery: INTRODUCTION: Diffuse large B-cell lymphoma /DBCL/ is a diffuse proliferation of large neoplastic B-lymphocytes, which is very heterogeneous, both in the clinical and the genetic and molecular levels. OBJECTIVES: 1) to compare the overall treatment response and overall survival (OS) in our patients with respect to sex, age and B symptoms, 2) to assess the impact of lactate dehydrogenase /LDH/ serum level, hemoglobin /Hb/ concentration and sedimentation rate at diagnosis on OS of our patients, 3) to determine and define the overall therapeutic response, i.e. survival of DBCL patients depending on the clinical stage /CS/ according to Ann Arbor classification. MATERIAL AND METHODS: this is a retrospective study performed between January 2000 and October 2006. The data were collected from written medical records of the Institute of Hematology, the Clinical Centre of Serbia, Belgrade. The study included 119 patients with nodal and extranodal localization of non-Hodgkin lymphoma (NHL), DBCL type. The methods of analytical statistics were used for data processing: Hi² – and Mann-Whitney U test /Rank sum test/. The survival analysis was performed by Kaplan-Meier method; Long- Rank test compared the OS between the two groups. $p < 0.05$ was considered as statistically significant. RESULTS: There was no relationship between the patients' sex and age (<and ≥ 60 years) on the one hand and OS on the other ($p=0,779$ and $p=0,226$, respectively). Besides, the patients with B symptoms exhibited worse OS as compared to the patients with A symptoms (Long-Rank test, $p=0.0008$). Moreover, hemoglobin level did not have an impact on OS (Long-Rank test, $p=0,108$); conversely, the LDH

level significantly affected the patients' outcome (Long-Rank test, $p=0.0437$). The patients with the advanced disease (CS III+CS IV) had a significantly worse OS (Long Rank test; $p=0.0002$) as compared to the patients with NHL, DBKL, CS I and CS II. The patients in earlier clinical stage lived longer than those in later clinical stage. **CONCLUSION:** This is the first analysis of prognostic factors and overall survival in DBCL patients in our country. Our results are in line with reports from other countries.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, prognostic factors, overall survival

UVOD

Difuzni krupnoćelijski B limfom (DBKL) predstavlja difuznu proliferaciju velikih neoplastičnih B limfocita. Ovaj entitet je veoma heterogen, kako u kliničkom tako i u genetskom i molekularnom pogledu. Različitost je uslovljena stanjem bolesnika, proširenošću bolesti, podtipom DBKL i molekularnim podgrupama definisanim profilom genske ekspresije i genetskim aberacijama. Dve procentualno najbrojnije kategorije non-Hodgkin limfoma (NHL) su folikularni limfom -FL-22% i DBKL - 31% (1). Klinički prognostički faktori, uključeni u internacionalni prognostički indeks (IPI), koriste se za procenu ishoda kod bolesnika sa DBKL već više od deset godina. Postoje pokušaji modifikacije standardnog IPI u pogledu godina starosti – "IPI-age adjusted" (2,3) i u pogledu faktora rizika, tj. "revidirani IPI" – R-IPI (4). Uvođenje monoklonskog anti-CD 20 antitela rituksimaba u terapiju DBKL dovelo je do značajnog poboljšanja rezultata lečenja, a R-CHOP (rituximab + endoksan + adriablastin + oncovin + pronison) protokol učinilo standardnom terapijom prve linije za DBKL (5,6).

CILJ RADA

1. Utvrditi i uporediti celokupan terapijski odgovor, odnosno ukupno preživljavanje naših bolesnika u odnosu na pol, starost i prisustvo (B), odnosno odsustvo (A) opštih, konstitucionih simptoma.
2. Utvrditi uticaj vrednosti laktat dehidrogenaze u serumu /LDH/, koncentracije hemoglobina /Hb/ i brzine sedimentacije /SE/ u trenutku dijagnostikovanja na ukupno preživljavanje bolesnika.
3. Utvrditi i uporediti ukupan terapijski odgovor kod bolesnika sa DBKL u zavisnosti od kliničkog stadijuma (KS).
4. Utvrditi i uporediti ukupan terapijski odgovor u bolesnika sa difuznim B krupnoćelijskim limfomom (DBKL), lečenih sa dva terapijska modaliteta: konvencionalnom hemioterapijom i imunoemioterapijom.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno po principu retrospektivne studije u periodu od januara 2000. do oktobra 2006.

Podaci su prikupljeni iz pisane medicinske dokumentacije (istorije bolesti, lekarski izveštaji i zdravstveni kartoni) Instituta za hematologiju Kliničkog Centra Srbije (KCS) u Beogradu. Ispitano je 119 bolesnika sa nodalnom i ekstranodalnom lokalizacijom NHL, tipa DBKL. U svih bolesnika dijagnoza je postavljena na osnovu patohistološke analize uzoraka tkiva, dobijenih hirurškom intervencijom. Patohistološki tip limfoma određen je na osnovu morfološkog izgleda ćelija i imunofenotipa, prema kriterijumima klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije (7). Analizirali smo sledeće karakteristike bolesnika: pol, starosnu dob, KS bolesti prema Ann Arbor klasifikaciji, prisustvo B simptoma, vrednost hemoglobina i ishod bolesti. Za određivanje kliničkog stadijuma NHL DBKL korišćena je opšteprihvaćena klasifikacija iz Ann Arbor iz 1971. godine, koja je prvobitno predložena za Hočkinovu bolest. Prisustvo B simptoma (opšti simptomi) podrazumeva postojanje bar jednog od sledećih simptoma: gubitak u telesnoj težini veći od 10% za poslednjih šest meseci, povišena telesna temperatura i profuzno noćno znojenje. Od laboratorijskih parametara analizirane su vrednosti hemoglobina (Hb) i LDH u serumu i sedimentacija eritrocita. Vrednost Hb dobijena je automatski na brojaču za krvne elemente (AL 816), a vrednost LDH određivana je biohemiskim analizom Beckman Synchron cx5, originalnim testovima, a bolesnici su podeljeni u dve grupe prema vrednosti LDH > 450 U/l i < 450 U/l. U ispitivanoj grupi bolesnika analizirano je lečenje: hemioterapija (HT) i imunoemioterapije (R-HT) sa ili bez hirurške intervencije i sa ili bez zračne terapije (RT). Bolesnici su tretirani hemioterapijom po protokolu CHOP/Endoxan, Adriablastin, Onkovin i pronison/ili CVP/ istog sastava kao CHOP, ali bez kardiotsičnog adriablastina i EPOCH/Etposid, Endoxan, Adriablastin, Onkovin i pronison/. U drugoj grupi je primenjena imunoemioterapija po protokolima prethodno navedenim uz dodatak - rituksimaba u standardnoj dozi od 375mg/m². Terapijski odgovor nakon inicijalne terapije je procenjen kao: 1. kompletna remisija (KR) što podrazumeva nestanak i najmanjih bioloških i radioloških abnormalnosti vidjenih na prezentaciji. 2. parcijalna remisija (PR) regresija svih parametara za više od 50% (50-75%). 3. stabilna bolest (SB) bez prome-

na ili regresija $\leq 50\%$ u odnosu na stanje bolesti u trenutku dijagnoze 4. Progresija bolesti (PB), novi moment ili porast/ uvećanje tumorske mase za najmanje 25% u odnosu na prezentaciju. U obradi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike: mere centralne tendence (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (interval varijacije i standardna devijacija) i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike korišćene su: metode identifikacije empirijskih raspodela i metode za procenu značajnosti razlike: Hi-kvadrat test (X^2) i Mann-Whitney U test (test sume rangova).

U cilju analize preživljavanja bolesnika korišćena je Kaplan-Meierova metoda, kao i Long Rank test za poređenje preživljavanja između ispitivanih grupa. U svim primenjivanim analitičkim metodama kriterijum za statističku značajnost bila je verovatnoća $p < 0,05$.

REZULTATI

U Institutu za hematologiju KCS u periodu od januara 2000. do oktobra 2006. je lečeno i kontrolisano 119 bolesnika sa nodalnom i ektranodalnom lokalizacijom DBKL. Od ispitivanih bolesnika, njih 61 (51,3%) su bili muškog, a 58 (48,7%) ženskog pola. U odnosu na pol nije uočena statistički značajna razlika (Long Rank test; $p=0,779$) u preživljavanju tokom perioda praćenja od 79 meseci kod muškaraca i 70 meseci kod žena. Jednogodišnje preživljavanje kod pripadnika muškog pola je bilo 81,0%, trogodišnje-71,31%, petogodišnje-59,42% koliko je i ostalo do kraja perioda praćenja. Kod žena, jednogodišnje preživljavanje je bilo 87,9%, trogodišnje-72,6%, a petogodišnje-66,06% i na tom nivou je ostalo do kraja perioda praćenja (Grafikon 1).

U odnosu na godine života, medijana životnog doba je iznosila 53,95 godina, sa rasponom od 21 do 91 godine. Mlađih od 60 godina je bilo 72 (60,5%), a starijih od 60 godina 47 (39,5%). Mlađih od 30 godina je bilo 17 (14,3%), a starijih od 30 godina - 102 (85,7%).

Nije uočena statistički značajna razlika u pogledu preživljavanja ispitanika starijih i mlađih od 60 godina /Long Rank test; $p=0,226$ /. Ukupna dužina praćenja u grupi mlađih ispitanika bila je 79 meseci a starijih 63 meseca. Analizom dobijenih verovatnoća preživljavanja, zapažamo da su tokom prve dve godine bolesti verovatnoće preživljavanja bile približno iste za obe grupe, dok je trogodišnje i petogodišnje preživljavanje u grupi mlađih ispitanika bilo značajno duže. Preživljavanje posle godinu dana u grupi ispitanika mlađih od 60 godina bilo je 83,33%, posle tri godine 75,49%, koliko je bilo i posle pet godina, odnosno do kraja vremena praće-

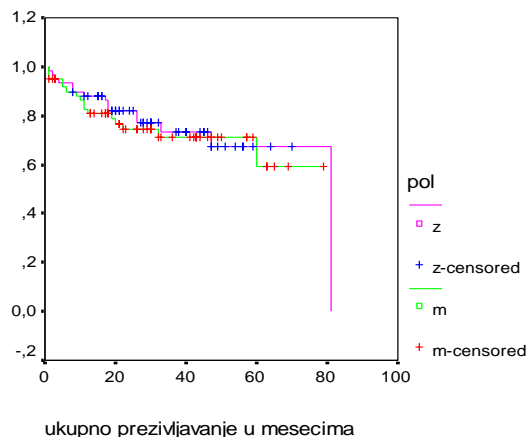
nja. Kod ispitanika starijih od 60 godina jednogodišnje preživljavanje bilo je 86,38%, trogodišnje 66,03% i petogodišnje 28,3% (Grafikon br. 2).

Između ispitanika sa DBKL, mlađih i starijih od 30 godina nije uočena statistički značajna razlika u pogledu dužine preživljavanja (Long Rank test; $p=0,808$). Najduže praćenje ispitanika mlađih od 30 godina bilo je 65 meseci a ispitanika starijih od 30 godina 79 meseci. U grupi ispitanika mlađih od 30 godina, preživljavanje posle godinu dana bilo je 76,47%, posle tri godine - 69,52%, koliko je bilo i posle pet godina, odnosno do kraja perioda praćenja. Jednogodišnje preživljavanje kod ispitanika starijih od 30 godina bilo je 85,82%, trogodišnje - 72,63%, petogodišnje - 57,5% i nije se menjalo do kraja perioda praćenja u ukupnom trajanju od 79 meseci. Ishod na kraju praćenja je bio: živih 89 (74,8%), umrlih - 30 (25,2%).

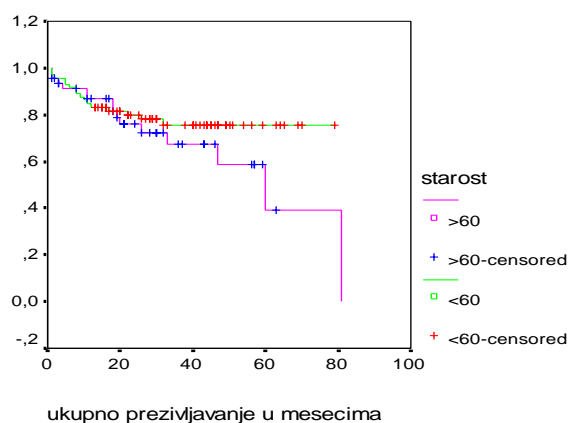
Uočen je statistički značajan uticaj KS bolesti na dužinu preživljavanja naših ispitanika (Long Rank test; $p=0,0003$). Naime, dužina preživljavanja ispitanika sa KS I nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na ispitanike sa KS II (Long Rank test; $p=0,871$). Sa druge strane, dužina preživljavanja bolesnika u KS I je bila statistički značajno duža u poređenju sa ispitanicima u KS III (Long Rank test; $p=0,025$) i KS IV (Long Rank test; $p=0,015$). Isto tako, ispitanici u KS II su značajno duže preživljavali u odnosu na ispitanike u KS III (Long Rank test; $p=0,013$) i KS IV (Long Rank test; $p=0,002$). Između ispitanika u KS III i KS IV nije uočena statistički značajna razlika (Long Rank test; $p=0,571$) u pogledu dužine preživljavanja. Ukupno preživljavanje ispitanika u KS I bilo je 65 meseci. Preživljavanje posle godinu dana u ovoj grupi ispitanika bilo je 100% a posle tri godine 92,31%, koliko je bilo i posle pet godina.

Dužina praćenja bolesnika u KS II bila je 63 meseca. Jednogodišnje preživljavanje bilo je 96,43%, trogodišnje 89,01% koliko je bilo i petogodišnje preživljavanje bolesnika u ovoj grupi. Praćenje bolesnika sa KS III je bilo 57 meseci. Jednogodišnje preživljavanje bilo je 87,12%, posle tri godine 66,26%, dok je na kraju praćenja bilo 44,17%. Ispitanici sa KS IV su praćeni 79 meseci. Jednogodišnje preživljavanje bilo je 71,38%, trogodišnje 57,63% i petogodišnje 46,11%. Svrstavanjem obolelih sa NHL DBKL u I i II KS u jednu grupu i obolelih u KS III i IV u drugu grupu ispitanika i međugrupnim poređenjem dužine preživljavanja, uočena je statistički značajna razlika (Long Rank test; $p=0,0002$). Naime, ispitanici sa manje uznapredovalom bolešću (KS I i II) imali su statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa uznapredovalom bolešću (KS III i KS IV).

Grafikon br. 1 - Preživljavanje ispitanika sa DBKL u zavisnosti od pola



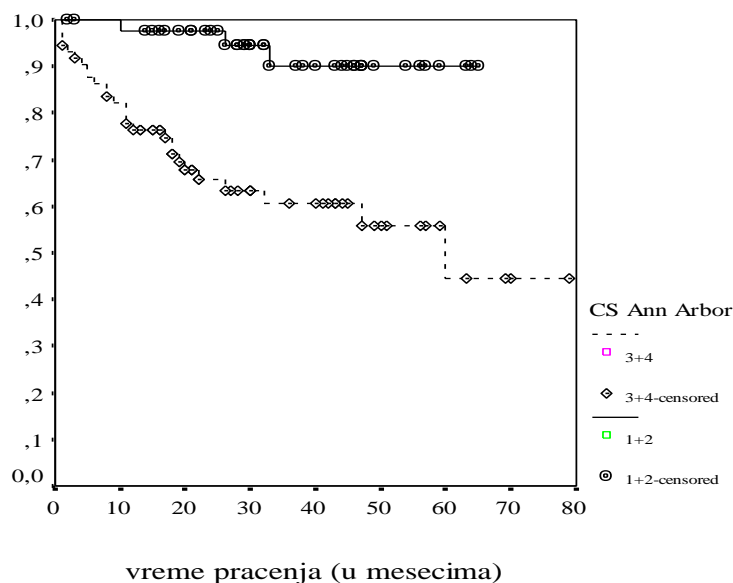
Grafikon br. 2 - Preživljavanje ispitanika sa DBKL u zavisnosti od starosti (> 60 i < 60)



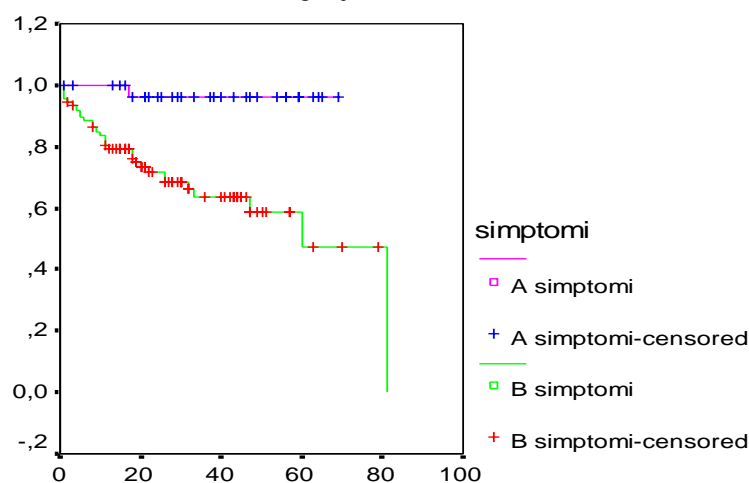
Ukupna dužina praćenja ispitanika sa KS I i II bila je 65 meseci a sa KS III i IV 79 meseci. Jednogodišnje preživljavanje ispitanika prve grupe bilo je 97,67%, trogodišnje - 90,12% koliko je bilo i petogodišnje. Do perioda od 65 meseci nije zabeležen nijedan novi smrtni slučaj u ovoj grupi. Kod ispitanika sa KS III i IV, preživljavanje posle godinu dana bilo je 76,4%, posle tri godine - 60,47%, a posle pet godina - 44,65%, koliko je ostalo i do kraja perioda praćenja od 79 meseci (Grafikon br. 3).

B simptome je ispoljilo 87 (73,1%) bolesnika: noćno znojenje je bilo prisutno kod 73 (61,3%), febrilnost kod 76 (63,9%) i gubitak u telesnoj težini kod 63 (52,9%), dok je bez simptoma bilo 32 (26,9%) bolesnika. Statistički značajna razlika je uočena između ispitanika sa A i B simptomima tokom posmatranog perioda praćenja (Long Rank test; $p=0,0008$). Naime, ispitanici sa A statusom, tj. bez simptomima, statistički su značajno duže preživljavali.

Grafikon br. 3 – Preživljavanje bolesnika sa DBKL u odnosu na proširenost bolesti: neproširena bolest (klinički stadijumi I i II) i uznapredovala, proširena bolest (klinički stadijumi III i IV)



Grafikon br. 4 - Preživljavanje bolesnika sa DBKL u odnosu na prisustvo simptoma (kategorija A i B)



ukupno preživljavanje u mesecima

U grupi sa B simptomima, preživljavanje posle godinu dana bilo je 78,83%, posle tri godine 62,9%, posle pet 43,55%, koliko je bilo i na kraju perioda praćenja tj. posle 79 meseci. Jednogodišnje preživljavanje ispitanika sa A simptomima bilo je 100% a trogodišnje i petogodišnje isto, tj. 96,3%. U ovoj grupi, sem jednog smrtnog slučaja koji je nastupio 17 meseci od postavljanja dijagnoze, ni jedan smrtni slučaj se nije dogodio tokom 69 meseci praćenja (Grafikon br. 4).

Bolesnici sa vrednostima Hb < 110 g/L su živeli u proseku 70 meseci dok su bolesnici sa vrednostima Hb ≥ 110 /l živeli 79 meseci, mada nije uočena statistički značajna razlika između ovih vrednosti. Jednogodišnje preživljavanje ispitanika sa Hb < 110g/l bilo je 81,4%, trogodišnje - 66,29% i petogodišnje 44,19% a do kraja praćenja nije zabeležen niti jedan smrtni slučaj u ovoj grupi ispitanika. Kod ispitanika sa Hb ≥ 110 g/l, preživljavanje posle go-dinu dana je bilo 86,08%, posle tri godine 77,5% koliko je bilo i posle pet godina, odnosno do kraja perioda praćenja u trajanju od 79 meseca. Na ovom nivou nema statistički značajne razlike u pogledu preživljavanja niti u jednom periodu praćenja.

Vrednosti LDH u serumu statistički značajno su uticale na preživljavanje naših ispitanika (Long Rank test: $p=0,0437$). Međugrupnom analizom zapažamo da su ispitanici sa manjim vrednostima LDH u serumu u trenutku postavljanja dijagnoze imali statistički značajno duže preživljavanje. Vreme praćenja kod ispitanika sa većim

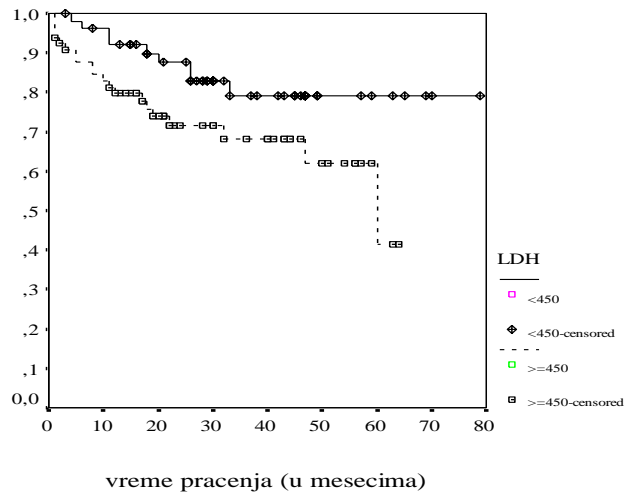
vrednostima LDH bilo je 64 meseca, a u grupi sa ma-njim vrednostima 79 meseci. Jednogodišnje preživljavanje ispitanika sa vrednostima LDH ≥ 450 U/l bilo je 79,65%, trogodišnje 68,19% i petogodišnje 41,33%. U grupi obolelih sa vrednostima LDH < 450 U/l, preživljavanje posle godinu dana bilo je 92,08%, posle tri godine 78,95% koliko je bilo i posle pet godina (Grafikon br. 5).

Između terapijskog modaliteta primenjenog u lečenju HT kojom su lečeni 54 bolesnika i R-HT koja je primenjena kod 65 bolesnika, uočena je statistički značajna razlika u pogledu postizanja KR (X2 test; $p=0,006$). Ispitanici lečeni R-HT u statistički značajno većem broju su postizali KR. KR je postiglo 66% ispitanika lečenih HT i 87% ispitanika lečenih R-HT (Grafikon br. 6). Analizom dobijenih verovatnoća preživljavanja zapažamo znatno duže preživljavanje tokom posmatranog perioda u grupi onih koji su lečeni R-HT.

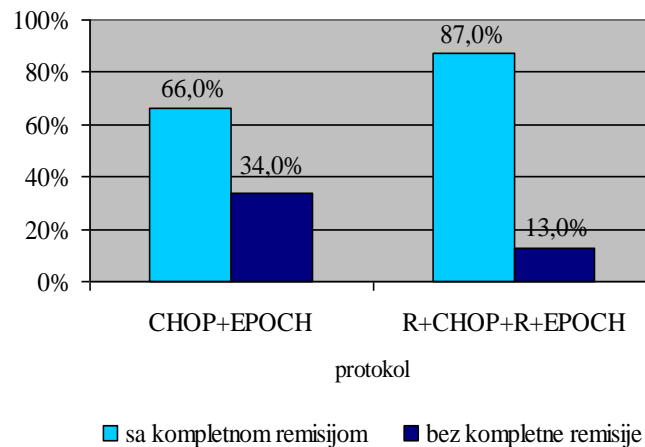
Jednogodišnje preživljavanje kod ispitanika lečenih HT bilo je 78,64%, trogodišnje-63,54%, petogodišnje 43,68% koliko je bilo i do kraja perioda praćenja.

U grupi ispitanika tretiranih R-HT, preživljavanje posle godinu dana bilo je 88,32%, posle tri godine - 78,88% koliko je bilo i posle pet godina, odnosno do kraja perioda praćenja od 70 meseci (Grafikon br. 7).

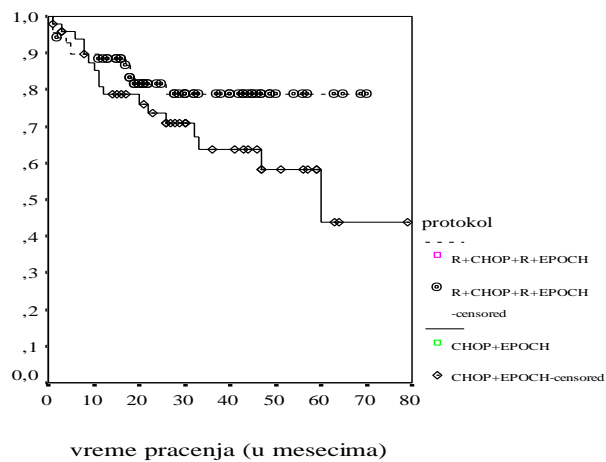
Grafikon br. 5 - Preživljavanje ispitanika sa DBKL u odnosu na vrednost LDH u serumu u trenutku postavljanja dijagnoze



Grafikon br. 6. Terapijski odgovor kod bolesnika sa DBKL u odnosu na primenjeni terapijski modalitet /hemioterapija vs imunohemioterapija/



Grafikon br. 7 - Preživljavanje ispitanika sa DBKL lečenih hemioterapijom (CHOP; EPOCH) vs imunohemioterapijom (R-CHOP ; R-EPOCH)



DISKUSIJA

DBKL predstavlja najčešći podtip nehoćkinskih limfoma, čineći oko 40% svih slučajeva nehoćkinovih limfoma (8). Dijagnoza DBKL se postavlja analizom hiruškog bioptata i detaljnom histopatološkom i imunohistochemijskom analizom uzorka. Potom je neophodno utvrditi stepen proširenosti bolesti, na osnovu određivanja KS prema Ann Arbor klasifikaciji. Na prezentaciji, oko 80% bolesnika ima uznapredovalu bolest u KS III ili IV (9,10), ali i tada osnovni cilj lečenja DBKL jeste postizanje izlečenja u što većem procentu. HT ima glavnu ulogu kao terapijski izbor dok RT u lečenju DBKL ima prevashodno palijativni karakter. Ranijih godina je CHOP protokol smatran zlatnim standardom, i od 1976. godine kada je i započeta njegova primena, izdržao je probu vremena i nije izgubio na značaju u odnosu na protokole druge i treće generacije (9,10). Ispitivanje Britanske grupe za limfome jasno je pokazalo da protokoli koji u sebi imaju kao osnovnu kombinaciju citostatike CHOP protokola, a uz dodatak Etopozida odnosno /etopozid + metilprednizolon + citarabin + cisplatina/ imaju bolji terapijski efekat, kako u pogledu dužine preživljavanja tako i u dužini preživljenja bez bolesti (DFS) u odnosu na protokole bez etopozida (11). Rezultati ispitivanja kooperativnih grupa na velikom broju bolesnika nisu takođe dokazali prednost intezivnijih kombinacija nad protokolom CHOP (12-14). Poslednjih godina lečenje DBKL se potpuno izmenilo primenom rituximaba. Njegovi efekti su kompleksni i uključuju komplementom posredovanu citolizu, ćelijski posredovanu citotoksičnost i indukciju apoptoze (15,16). Rituximab je postalo prvo monoklonsko antitelo u lečenju kancera, odobreno od strane US Food i Drug Administration (FDA), još 1997. godine (11). Pokazano je da rituximab ima sinergičko dejstvo sa hemioterapijskim režimima CHOP (17,18) i CVP (19). Tokom prethodnih godina sprovedena su brojna ispitivanja o najboljem modalitetu lečenja NHL, posebno agresivnih, ali su to uglavnom bile retrospektivne studije sprovedene na malom broju ispitanika. Rituximab u kombinaciji sa CHOP protokolom predstavlja novi „standard“ u terapiji DBKL. Uvođenjem rituximaba u terapiju obolelih od DBKL, po prvi put posle dvadeset godina, postignuto je produženje ukupnog preživljavanja (20) u mnogo većem broju obolelih u odnosu na primenu same hemioterapije. U vezi sa ovim, Nacionalni institut za zdravlje i dobru kliničku praksu (NICE) preporučio je rituximab kao farmako-ekonomski najopravdaniji onkološki lek

(21). Bezbednost primene rituximaba dokazana je u preko 540 000 bolesnika širom sveta (22).

U ovom radu je po prvi put sprovedeno istraživanje među bolesnicima sa dijagnostikovanim, lečenim i kontrolisanim DBKL nodalne i ektranodalne lokalizacije u našoj zemlji, a koji su lečeni pomoću HT i R-HT u jednom centru. Kod 119 bolesnika sa DBKL su testirani starost, pol, KS, B simptomatologija, vrednost LDH u serumu, SE i Hb i tražena je korelacija sa preživljavanjem bolesnika. Takođe su analizirani kvalitet terapijskog odgovora i dužina preživljavanja prema primenom terapijskom modalitetu (konvencionalna HT vs R-HT). Prema literaturnim podacima, više od polovine bolesnika sa DBKL, prilikom postavljanja dijagnoze, stariji su od 60 godina (23, 24). U vezi sa ovim, u našem istraživanju prosečna starost ispitanika je bila 53,95 godina, a starijih od 60 godina je bilo 39,5%. Među našim ispitanicima nije postojala razlika u pogledu učestalosti oboljevanja u odnosu na pol, što nije u skladu sa literaturnim podacima, gde je 1,5 do 2 puta veća incidenca DBKL u pripadnika muškog pola (25). Analizom uticaja vrednosti Hb i SE na ukupno preživljavanje naših ispitanika došlo se do zaključka da te varijable nemaju uticaja ni na prognozu ni na ukupno preživljavanje bolesnika, što je u korelaciji sa literaturnim podacima (20). Sa druge strane, pokazali smo da su povišene vrednosti LDH u serumu loš prognostički parametar u pogledu preživljavanja, što je u skladu sa literaturnim podacima (20,23,26). Naime, nivo LDH predstavlja meru tumorske mase u organizmu bolesnika. Kod bolesnika sa prisutnim B simptomima je utvrđeno petogodišnje preživljavanje od 43,55%, koliko je bilo i na kraju perioda praćenja od 79 meseci. Kod bolesnika bez ovih opštih tegoba, kategorizovanih kao A, posle pet godina je preživljavanje bilo 96,3%, koliko je ostalo i do kraja perioda praćenja od 69 meseci, što u potpunosti odgovara podacima studije GELA i MinT (26, 27). Naše ispitivanje je pokazalo da postoji značajan statistički uticaj KS bolesti, procenjenog prema klasifikaciji iz Ann Arboroa na ukupan terapijski odgovor i dužinu preživljavanja bolesnika sa DBKL. Naime, međugrupnom analizom smo takođe pokazali da su niži klinički stadijumi (KS I i II) bolji prognostički faktor, za razliku od viših KS (III i IV), što je utvrđeno u studijama GELA i MinT na većem broju bolesnika. GELA studija je randomizovana studija faze III, u kojoj je učestvovalo 399 bolesnika preko 60 godina starosti, a MinT studija je randomizovala 824 bolesnika sa DBKL, mlađih od 60 godina (20, 26). Analizom primene R-HT u bolesnika mlađih od 60 godina (MinT studija) pokazana je jasna

statistički značajna prednost primene R-HT u odnosu na HT u pogledu dužine preživljavanja, analizirano trogodišnje preživljavanje R-HT vs HT 95% vs 86%, $p < 0,0002$, te je MinT studija prevremeno zatvorena, a R-HT postala širom sveta prihvaćen novi zlatni standard za lečenje bolesnika sa DBKL (6). Petogodišnjim praćenjem GELA studija je pokazala da rituximab u kombinaciji sa CHOP-om značajno produžava ukupno preživljavanje starijih bolesnika (OS) u odnosu na primenu samo hemioterapije (R-CHOP vs CHOP: 58% vs 45%, $p < 0,007$) (27). Dužina preživljavanja naših ispitanika, mlađe i starije životne dobi, nije pokazala statističku značajnost razlike u prve dve godine praćenja. Međutim, nakon tri i nakon pet godina praćenja, preživljavanje u grupi mlađih od 60 godina je iznosilo 75,49% dok je u grupi starijih od 60 godina preživljavanje posle tri godine bilo 66,3%, a posle pet godina 28,3%. Naša studija je pokazala postizanje boljeg terapijskog odgovora i češće KR u bolesnika lečenih R-HT u odnosu na one koji su lečeni samo HT. Preživljavanje bolesnika lečenih R-HT je takođe bilo duže od onih koji su lečeni samo HT, posmatrano na jednogodišnjem, trogodišnjem i petogodišnjem nivou. Prethodno navedeno je u skladu sa rezultatima studije GELA i MinT.

Rezultati dobijeni u ovom radu su jasno ukazali na značajnost rane dijagnostike DBKL, utvrđivanja IPI indeksa već prilikom postavljanja dijagnoze i utvrđivanje KS. Ovaj rad je prva retrospektivna analiza obolelih od DBKL, koja analizom petogodišnjeg preživljavanja potvrđuje opravdanost primene R-HT i na našim prostorima u bolesnika sa DBKL.

ZAKLJUČAK

1. Bolesnici sa DBKL i povišenim vrednostima LDH u serumu imali su statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na bolesnike sa nižim vrednostima LDH u serumu.
2. Bolesnici sa uznapredovalom bolešću, odnosno KS III i IV po Ann Arbor klasifikaciji, imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na bolesnike u ranoj fazi bolesti.
3. Bolesnici sa prisutnom B simptomatologijom živeli su kraće u odnosu na one koji nisu imali opšte simptome bolesti.
4. Pol, starosna dob, vrednosti Hb i SE nisu uticali na dužinu preživljavanja.
5. Bolesnici lečeni R-HT postigli su bolji terapijski odgovor i imali duže preživljavanje bez bolesti u odnosu na one lečene konvencionalnom HT.

LITERATURA

1. Stein H. How to translate molecular prognostic markers into clinical practice? Hematology education: the education program for the annual congress. Copenhagen: European Hematology Association; 2008; 2: 336-38.
2. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma :who has „high -risk“ disease? Blood 1994; 83:1165-71.
3. 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; 102:1989-96.
4. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P et al. The revised International Prognostic Index (R-Ipi) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007; 109: 1857-61.
5. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. J Clin Oncol 2005; 23: 4117 - 26.
6. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K et al. CHOP - like chemotherapy plus rituximab versus CHOP -like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large - B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. Lancet Oncol 2006; 7: 379-91.
7. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B. Lymphoma Classification -The Gap Between Biology and Clinical Management Is Closing. Blood 1996; 88:408-09.
8. Coiffier B. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, eds. Text book of medical oncology. London: Martin Dunitz; 1997. p.265-87.
9. Laurence L, Coleman M, Allen SL. Combination Chemotherapy of Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma with Six-Drug COP-BLAM Regimen. Ann Int Med 1982; 97-190.
10. Fisher RI, De Vita VT Jr, Hubbard S. Diffuse Aggressive Lymphomas: Increased Survival After Alternating Flexible Sequences of Pro MACE and MOPP. Ann Int Med 1983; 98: 304-05.
11. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK. Rituximab chimeric anti CD 20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998; 16: 2825-33.
12. Gordon Li, Harrington DP, Andersen J. Comparasion of second generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standarad regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin, s lymphoma. N. Eng J Med 1992; 327: 1342-43.
13. Bezwoda WR, Rastogi RB. A Randomized Comparative Study of Cyclophosphamide, Vincristine, Mitoxantrone and Prednisolone in the Treatment of Intermediate - and High-Grade Lymphoma with 8 years'Follow - up. S emin Hematol 1994; 31 Suppl 3: 3-4.
14. Artron G, Waiter H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. Blood 2004; 104: 2635- 42.
15. Anderson DR, Grillo-Lopez A, Varns C. Target anti-cancer therapy using rituximab,a chimaeric anti CD 20 antibody (IDEC-C2B8)in the treatment of non-Hodgkin, s B-cell lymphoma. Biochem Soc Trans 1997; 25: 705-08.

16. Reff ME, Carner K, Chambers KS. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD 20. *Blood* 1994; 83:435-45.
17. Czuczman M, Weaver R, Alkuzweny B. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4711-16.
18. Hidemann W, Kneba M, Dreyling M. Fronte-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone-results of prospective randomised study of German low grade lymphoma study group (SLSG). *Blood* 2005; 106:3725-32.
19. Marcus R, Imre K, Belch A. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
20. Marcus R, Imre K, Belch A. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
21. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Final Appraisal Determination 2003.
22. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treatment Reviews* 2005 oct; 31 (6): 456-73.
23. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
24. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1997; 8 : 973-78.
25. Manns A, Sqambati M. Epidemiology and pathogenesis of lymphoid malignancies. In: Martin Dunitz. *Annual of lymphoid Malignancies*. London; 2001. p. 1-15.
26. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A. Randomised intergroup trial of first line treatment for patients <60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab - early stopping after the first interim analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: Abstract 6500.
27. Feuger P, Van Hoof A, Sebban C. Long term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma; a study by the Groupe d' Etude des lymphomes de l' Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-26.

Adresa autora:

Snežana Sretenović
Moravska br. 8/2
34 000 Kragujevac

e-mail : sretenovicsnezana@yahoo.com

Primljen:	29. 03 .2012.
Prihvaćen:	23. 09 .2012.
Elektronska verzija objavljena:	12. 11. 2012.