

CZYNNIKI ROKOWNICZE U CHORYCH DOROSŁYCH NA CHŁONIAKI NIEZIARNICZE

Edyta Jabłońska

Klinika Onkologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

1 WSTĘP

W Polsce w 1996 roku zarejestrowano 1747 nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze, co stanowiło 1,6% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe, i 1148 zgonów (1,4% ogółu). [1] W krajach Unii Europejskiej w 1990 roku chłoniaki nieziarnicze stanowiły około 3% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe i 3,5% ogółu zgonów.[2] Przedstawione dane sugerują, że udział chłoniaków nieziarniczych w występowaniu wszystkich nowotworów jest w Polsce niższy niż w krajach zachodnich. Począwszy od 1960 roku niemal w całej Europie, zwłaszcza w krajach nordyckich i Unii Europejskiej, wzrasta zachorowalność na chłoniaki nieziarnicze o 15-40% w każdym 5-leciu.

W Polsce umieralność z powodu chłoniaków nieziarniczych u mężczyzn wzrasta od połowy lat 60. Ryzyko zgonu w Polsce między 1965 a 1995 zwiększyło się u mężczyzn 1,5 razy, a u kobiet 1,6 razy. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn generacje urodzone w latach 60. miały ryzyko zgonu z powodu chłoniaków nieziarniczych prawie 10-krotnie wyższe niż urodzeni pod koniec XIX wieku. Ryzyko zachorowania na chłoniaki nieziarnicze w Krakowie wzrosło między 1983 a 1992 u mężczyzn o 23%, a u kobiet nie zmieniło się. [3,4] W przeciwieństwie do choroby Hodgkina, postępy w wynikach leczenia chłoniaków nieziarniczych są zdecydowanie mniejsze i nie doprowadziły do obniżenia umieralności. O ile przeciętna europejska względnych populacyjnych przeżyć 5-letnich chorych na ziarnicę wynosiła w latach 1985-1989 72%, o tyle w chłoniakach nieziarniczych dochodziła do

46%. Względne przeżycia polskich chorych na chorobę Hodgkina nie różnią się istotnie od przeciętnej europejskiej. W chłoniakach nieziarniczych względne przeżycia 5-letnie polskich chorych wynosiły zaledwie 32%, będąc znacznie o 14% niższymi od przeciętnej europejskiej.[5] Wymienione powyżej fakty, tj: rosnące zagrożenie populacji polskiej ryzykiem zachorowania na chłoniaki nieziarnicze i znacznie gorsze przeżycie 5-letnie w porównaniu z krajami Unii Europejskiej - skłoniły mnie do podjęcia poszukiwań czynników wpływających istotnie na rokowanie w tych nowotworach złośliwych. Analiza własnego materiału pozwoli określić i prześledzić wpływ czynników rokowniczych, co winno przyczynić się do podjęcia odpowiedniego leczenia i poprawy przeżyć polskich chorych na chłoniaki nieziarnicze. Znalezienie czynników rokowniczych wpływających istotnie na rokowanie u polskich chorych na chłoniaki nieziarnicze jest głównym celem mojej pracy. Próby określenia tych czynników podjęte zostaną dla 3 głównych postaci chłoniaków nieziarniczych: o niskiej złośliwości, o wysokiej złośliwości i o najwyższej złośliwości.

2 MATERIAŁ I METODY

W latach 1971-1999 w Klinice Onkologii CM UJ leczono 174 chorych na chłoniaki nieziarnicze z rozpoznaniem potwierdzonym badaniem histopatologicznym. U wszystkich analizowanych chorych zrewidowano rozpoznania morfologiczne chłoniaków nieziarniczych. Dla celów niniejszej analizy chłoniaki nieziarnicze podzieliliśmy na trzy zasadnicze grupy: o niskiej

złośliwości, o wysokiej złośliwości i o najwyższej złośliwości. Na podstawie dokumentacji klinicznej dla analizowanej grupy chorych ustaliłam wiek, płeć, miejsce zamieszkania, stan cywilny, zawód oraz dane o paleniu papierosów. Prześledziłam również postępowanie diagnostyczne, uwzględniając:

- 1 wśród badań laboratoryjnych: poziom dehydrogenazy mleczanowej (norma według Laboratorium Zakładu Diagnostyki CM UJ 150 – 460 U/L),
- 2 wśród badań obrazowych: wykonywanie ultrasonografii jamy brzusznej, tomografii komputerowej jamy brzusznej, obustronnej limfografii kończynowej i scyntygrafii wątroby,
- 3 wykonywanie badania mikroskopowego szpiku (trepanobiopsja i mielogram).

W charakterystyce klinicznej chorych uwzględniłam: występowanie objawów ogólnych (B) lub ich brak (A), ocenę stanu ogólnego według WHO (skala od 0-4), masywność zmiany, tj. wymiar największego badalnego nacieku chłoniaka w centymetrach (fizycznie lub w badaniach obrazowych), zajęcie szpiku kostnego, zajęcie śledziony, lokalizacja (węzłowa, pozawęzłowa, rozlana), stopień zaawansowania klinicznego (wg klasyfikacji stanu klinicznego zaawansowania wg Konferencji w Ann Arbor, 1971), choroby współistniejące, obecność niedokrwistości oraz międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (International Prognostic Index – IPI).[6] Dla wszystkich chorych spróbowałam obliczyć międzynarodowy wskaźnik rokowniczy, opierając się na podstawie obecności lub braku obecności następujących czynników zwiększonego ryzyka: [7,8]

- 1 wiek ponad 60 lat,
- 2 stan zaawansowania klinicznego wg Ann Arbor wyższy niż II,
- 3 liczba lokalizacji pozawęzłowych większa od 1,
- 4 obniżony stan sprawności (według WHO ≥ 2),
- 5 aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy $>$ normy.

W zależności od liczby czynników zwiększonego ryzyka chorzy zostali podzieleni na cztery grupy ryzyka. Dla każdej z grup obliczyłam całkowite i bezobjawowe przeżycie 5-letnie. Dodatkowo obliczyłam skorygowany z wiekiem międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (age-adjusted international prognostic index), który liczy się na podstawie obecności lub braku obec-

ności następujących czynników zwiększonego ryzyka:

- 1 stan zaawansowania klinicznego wg Ann Arbor wyższy niż II,
- 2 aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy powyżej normy,
- 3 obniżony stan sprawności (według WHO ≥ 2).

Obliczenie wykonałam oddzielnie dla chorych w wieku 60 lat i młodszych oraz w grupie powyżej 60 lat. Podział ten wynika z faktu, że przeżycia chorych powyżej 60 roku życia są zwykle gorsze niż chorych młodszych. [9] Dla każdej z grup ryzyka określiłam całkowite i bezobjawowe przeżycie 5-letnie.

Analizując metody leczenia, uwzględniłam leczenie chemiczne, radioterapię, leczenie chirurgiczne i skojarzone. Wyodrębniłam też grupę chorych nieleczonych. Scharakteryzowałam bliżej metody wchodzące w skład leczenia skojarzonego. Określiłam wpływ splenektomii na wyniki leczenia. Ustaliłam też liczbę i odsetek chorych, którzy otrzymali chemioterapię z antracyklinami i bez oraz należną i obniżoną dawkę chemioterapii.

2.1 Metody analizy statystycznej

W analizie czynników rokowniczych wykorzystałam standardową procedurę stosowaną w takich badaniach. Wszystkie potencjalne czynniki rokownicze były albo z natury swej jakościowe (np. płeć), albo też zostały skategoryzowane poprzez wykorzystanie ogólnie przyjętych punktów odcięcia (np. norma w przypadku poziomu LDH). Krzywe przeżyć całkowitych i bezobjawowych oszacowałam metodą Kaplana-Meiera, co pozwoliło na wykorzystanie również tzw. obserwacji uciętych. Przeżycia porównywałam testem log-rank. W tabelach podałam przeżycia pięcioletnie oraz wartość prawdopodobieństwa testowego p. W niektórych kategoriach cech brak było przeżycia dłuższego niż 5 lat, ale pewna liczba chorych pozostaje nadal w obserwacji. Ostatnie zaobserwowane przeżycie zapisywałam wówczas w nawiasie, co oznacza, że przeżycie pięcioletnie nie może być większe niż ta liczba. Najważniejsze wyniki zilustrowałam na wykresach, prezentując krzywe przeżyć. Przy wnioskowaniu we wszystkich stosowanych w pracy testach statystycznych przyjąłm jako znamienne różnicę, dla której wartość odpowiedniego prawdopodobieństwa

testowego (wartość p) była mniejsza od poziomu istotności $\alpha=0,05$. Wyniki testu log-rank pozwoliły na wyłonienie wstępnej listy istotnych czynników rokowniczych. Pełny obraz ich działania uzyskałam, szacując wielowymiarowe modele Coxa. Wstępny zbiór zmiennych objaśniających w tych modelach stanowiły czynniki, których znamienność stwierdziłam w analizie jednoczynnikowej (tj. teście log-rank). Następnie zastosowałam procedurę regresji krokowej w wersji zstępującej, eliminując z modelu - po kolei, po jednej - te zmienne, które w danym przebiegu estymacyjnym miały największą (i większą od 0,05) wartość p . Proces eliminacji zmiennych kończyłam, gdy wszystkie ryzyka względne były istotne statystycznie. Tak otrzymany model pozwala na identyfikację niezależnych czynników rokowniczych, ich wzajemną standaryzację oraz porównanie siły działania. [10] Przy prezentacji tych modeli w tabelach podaję ryzyko względne wraz z 95% przedziałem ufności oraz wartość p odpowiadającą temu ryzyku. W niektórych analizach jednoczynnikowych ze względu na małą liczbę obserwacji nieuciętych (a więc przypadków zakończonych wznową lub zgonem) nie można była oszacować przeżyć lub modeli Coxa. Miejsca takie zaznaczono w tabelach kropką. W analizach związków pomiędzy cechami jakościowymi lub kategoryzowanymi (np. występowanie niedokrwistości, a stopień zaawansowania) zastosowałam test niezależności chi-kwadrat.

3 WYNIKI - WPŁYW BADANYCH CECH NA PRZEŻYCIA

3.1 Chłoniaki o niskim stopniu złośliwości

W analizie przeżyć całkowitych wszystkich chorych z chłoniakami nieziarniczymi o niskim stopniu złośliwości wprowadziłam do modelu wstępnego następujące zmienne istotnie wpływające na odsetki przeżyć całkowitych w analizie jednocechowej: wiek powyżej 60 lat, brak wykonywania badania tomografii komputerowej jamy brzusznej, lokalizację rozlaną, niedokrwistość, podwyższony poziom LDH, IV stopień zaawansowania klinicznego oraz wartość IPI ponad 1, zakładając, że wskaźnik ten może być najistotniejszym czynnikiem rokowniczym. Żadna z analizowanych powyżej cech nie

okazała się być istotnym czynnikiem rokowniczym wpływającym na przeżycie całkowite. W analizie przeżyć bezobjawowych chorych z chłoniakami nieziarniczymi o niskim stopniu złośliwości wprowadzono do modelu wstępnego następujące zmienne, które okazały się istotne w modelu jednocechowym: obecność objawów B, lokalizację rozlaną, masywność zmiany ponad 10 cm, niedokrwistość, podwyższony poziom LDH oraz wartość IPI ponad 1. Postępując metodą regresji krokowej, nie znaleziono w modelu wieloczynnikowym żadnej niezależnej cechy, która wpływałaby istotnie na przeżycia bezobjawowe. Oddzielną analizę wieloczynnikową przeżyć całkowitych przeprowadziłam również dla pacjentów, u których wykonywano badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej, wprowadzając w wersji wstępnej czynniki istotne w analizie jednocechowej: wiek powyżej 60 lat, IV stopień zaawansowania, niedokrwistość, podwyższony poziom LDH, zajęcie szpiku kostnego, lokalizację rozlaną oraz wartość IPI ponad 1. Model ostateczny ujawnił dla tej grupy chorych jeden istotny czynnik rokowniczy, tj. podwyższony poziom LDH. Przedstawia to poniższa tabela.

Tabela 1. Wpływ czynników rokowniczych na całkowite przeżycia 5-letnie chorych z chłoniakami nieziarniczymi o niskim stopniu złośliwości, u których wykonywano badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej.

Cecha: poziom LDH	ryzyko względne zgonu	p	przedział ufności
w normie	1,00		
powyżej normy	6,47	0,0002	2,41 - 17,35

Analiza wieloczynnikowa dla przeżyć bezobjawowych w tej grupie chorych obejmowała następujące czynniki istotne w analizie jednocechowej: obecność objawów ogólnych B, lokalizację rozlaną, masywność zmiany ponad 10 cm, niedokrwistość, podwyższony poziom LDH powyżej normy oraz wartość IPI ponad 1. W wersji ostatecznej ujawniono w analizie jeden czynnik rokowniczy istotny dla przeżyć bezobjawowych, tj. wartość międzynarodowego wskaźnika prognostycznego IPI ponad 1. Ilustruje to poniższa tabela.

Tabela 2. Wpływ czynników rokowniczych na bezobjawowe przeżycia 5-letnie chorych z chłoniakami nieziarniczymi o niskim stopniu złośliwości, u których wykonywano badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej.

Cecha międzynarodowy wskaźnik rokowniczy	ryzyko względne nawrotu choroby	p	przedział ufności
IPI ≤ 1	1,00		
IPI > 1	2,42	0,0131	1,20 - 4,90

3.2 Chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości

W analizie przeżyć całkowitych wszystkich chorych z chłoniakami nieziarniczymi o wysokim stopniu złośliwości wprowadzono do modelu wstępnego następujące zmienne istotne w analizie jednocechowej: wiek ponad 60 lat, brak wykonywania badania tomografii komputerowej jamy brzusznej, niedokrwistość, IV stopień zaawansowania, stan sprawności wg WHO ≥ 2, podwyższony poziom LDH oraz wartość IPI ponad 1, zakładając, podobnie jak w grupie chłoniaków o niskiej złośliwości, że IPI może być najistotniejszym czynnikiem rokowniczym. W swej wersji ostatecznej model proporcjonalnego hazardu ujawnił w poniższej tabeli trzy niezależne czynniki rokownicze: brak wykonywania tomografii komputerowej jamy brzusznej, obecność niedokrwistości oraz wartość IPI ponad 1.

Tabela 3. Wpływ czynników rokowniczych na całkowite przeżycia 5-letnie chorych z chłoniakami nieziarniczymi o wysokiej złośliwości (wszyscy chorzy).

Cecha	ryzyko względne zgonu	p	przedział ufności
Wykonywanie badania tomografii komputerowej jamy brzusznej nie tak	8,43 1,00	0,0003	2,66 - 26,74
Niedokrwistość obecna nieobecna	3,31 1,00	0,0214	1,19 - 9,18
Wartość międzynarodowego wskaźnika rokowniczego IPI ≤ 1 IPI > 1	1,00 6,45	0,0010	2,13 - 19,49

Analizując przeżycia bezobjawowe chorych z chłoniakami nieziarniczymi o wysokim stopniu złośliwości, wprowadzono następujące zmienne, istotne w analizie jednocechowej: brak

wykonywania badania KT jamy brzusznej, IV stopień zaawansowania klinicznego, obecność niedokrwistości, podwyższony poziom LDH oraz wartość IPI ponad 1. W wersji ostatecznej analiza wieloczynnikowa 5-letnich przeżyć bezobjawowych ujawniła dwa niezależne czynniki rokownicze, tj. brak wykonywania badania KT jamy brzusznej i wartość ponad 1, co przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Wpływ czynników rokowniczych na bezobjawowe przeżycia 5-letnie chorych z chłoniakami nieziarniczymi o wysokiej złośliwości (wszyscy chorzy).

Cecha	ryzyko względne nawrotu choroby	p	przedział ufności
Wykonywanie tomografii komputerowej jamy brzusznej nie tak	3,36 1,00	0,0161	1,25-9,04
Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) 0,1 > 1	1,00 4,81	0,0015	1,83-12,68

Również u tych chorych przeprowadziłam dodatkową analizę wieloczynnikową przeżyć pacjentów, u których wykonywano badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej. W analizie przeżyć całkowitych wprowadziłam w wersji wstępnej czynniki istotne w analizie jednocechowej: wiek powyżej 60 lat, stan sprawności wg WHO ≥ 2, IV stopień zaawansowania klinicznego, niedokrwistość, podwyższony poziom LDH oraz wartość IPI ponad 1.

Model ostateczny ujawnił dla tej grupy chorych dwa niezależne czynniki rokownicze, tj. obecność niedokrwistości oraz wartość IPI ponad 1. Ilustruje to poniższa tabela.

Tabela 5. Wpływ czynników rokowniczych na całkowite przeżycia 5-letnie chorych z chłoniakami nieziarniczymi o wysokim stopniu złośliwości, u których wykonywano badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej.

Cecha	ryzyko względne zgonu	p	przedział ufności
Niedokrwistość obecna nieobecna	4,19 1,00	0,01339	1,35 - 13,04
Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) 0,1 > 1	1,00 4,72	0,00965	1,46 - 15,32

W analizie przeżyć bezobjawowych dla tej grupy chorych wprowadziłam następujące cechy istotnie wpływające na przeżycia w analizie jednocechowej: IV stopień zaawansowania klinicznego, niedokrwistość, podwyższony poziom LDH oraz wartość IPI ponad 1. W wersji ostatecznej analiza przeżyć bezobjawowych ujawniła jeden niezależny czynnik rokowniczy, tj. wartość IPI ponad 1. Obrazuje to tabela 6.

Tabela 6. Wpływ czynników rokowniczych na bezobjawowe przeżycia 5-letnie chorych z chłoniakami nieziarniczymi o wysokim stopniu złośliwości, u których wykonywano badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej.

Cecha międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI)	ryzyko względne nawrotu choroby	p	przedział ufności
0,1	1,00		
> 1	6,07	0,0056	1,69 –21,75

3.3 Chłoniaki o najwyższej złośliwości

Analiza danych dotyczących chłoniaków o najwyższej złośliwości została wykonana osobno z uwagi na to, że w grupie tej znalazły się chłoniaki limfoblastyczne i chłoniaki Burkitta. Postacie te charakteryzują się burzliwym przebiegiem, a ich rozpoznanie stanowi nawet wskazanie do szybkiego podjęcia leczenia chorego bez ukończenia pełnego postępowania diagnostycznego. Wyniki analizy w tej grupie chorych, z uwagi na jej niewielką liczebność, traktowane są tylko orientacyjnie. W wersji ostatecznej analiza wieloczynnikowa 5-letnich przeżyć całkowitych ujawniła jeden niezależny czynnik rokowniczy: IV stopień zaawansowania klinicznego. Badając wpływ czynników rokowniczych na bezobjawowe przeżycia chorych z chłoniakami nieziarniczymi o najwyższej złośliwości, wzięto pod uwagę jedynie podwyższony poziom LDH, jako jedyną cechę istotną statystycznie w analizie jednocechowej. W związku z tym nie było możliwe opracowanie modelu wielo cechowego.

4 OMÓWIENIE

Z klinicznego punktu widzenia nadal najbardziej użytecznym jest podział chłoniaków nieziarniczych na trzy grupy o podobnym rokowaniu, tj. chłoniaki o niskiej złośliwości, o wysokiej złośliwości i o najwyższej złośliwości (przebie-

gu burzliwym). Taki podział uwzględnia najlepiej „sformułowanie robocze” i ono było podstawą przeklasyfikowania wszystkich postaci morfologicznych chłoniaków nieziarniczych leczonych w Klinice Onkologii CM UJ w latach 1972-1999. Dostępne dane wskazują, że nie jest to materiał wyselekcjonowany i zbliżony charakterystyką kliniczną do materiału Centrum Onkologii Oddział w Krakowie [11]. Obrazuje to poniższa tabela.

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna chorych na chłoniaki nieziarnicze leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie (COOK) w latach 1978-1986 i w Klinice Onkologii CM UJ (KO) leczonych w latach 1972-1999.

Cechy	Złośliwość			
	Niska		Wysoka	
	COOK (n=156)	KO (n=87)	COOK (n=97)	KO (n=87)
Płeć				
Mężczyźni	99 (63,5%)	54 (58,6%)	53 (54,6%)	49 (56,3%)
Kobiety	57 (36,5%)	33 (37,9%)	44 (45,4%)	38 (43,7%)
Stopień zaawansowania				
I	30 (19,2%)	12 (13,8%)	12 (12,4%)	10 (11,9%)
II	22 (14,5%)	16 (18,3%)	25 (25,8%)	32 (36,7%)
III	32 (20,5%)	29 (33,3%)	22 (22,6%)	18 (20,6%)
IV	72 (46,2%)	30 (34,5%)	38 (39,2%)	24 (28,6%)
Objawy ogólne				
A	112 (71,8%)	57 (65,5%)	63 (64,9%)	57 (65,5%)
B	44 (28,2%)	30 (34,5%)	34 (35,1%)	30 (34,5%)

Brak było statystycznie istotnych różnic pomiędzy wymienionymi w tabeli cechami klinicznymi między Centrum Onkologii a Kliniką Onkologii CM UJ. Tym samym z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że analizowany materiał jest reprezentatywny dla chorych leczonych w krakowskich specjalistycznych ośrodkach onkologicznych. Wyniki leczenia pod postacią przeżyć 5-letnich uzyskane w obu ośrodkach przedstawia tabela 8. Dodatkowo porównano je z przeżyciami chorych z innych ośrodków.

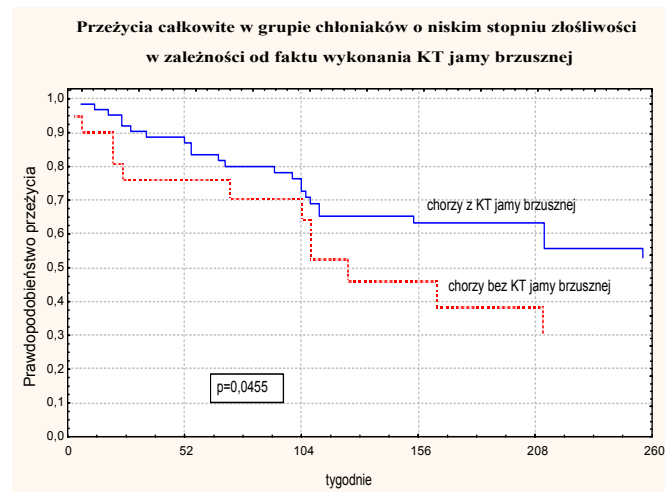
Tabela 8. Przeżycia 5 letnie chorych na chłoniaki nieziarnicze uzyskane w Centrum Onkologii w Krakowie (COOK) i Klinice Onkologii CM UJ (KO).

Ośrodek	Przeżycia 5-letnie	
	Niski stopień złośliwości	Wysoki stopień złośliwości
COOK [1978-86]	39,1% (35,2–43,0)	22,7% (14,4–31,0)
KO [1971- 99]	47,8% (37,3–58,3)	31,8% (21,3–42,3)
Inne ośrodki	68,2% (59,2–77,2)	52% (49,8–54,2)

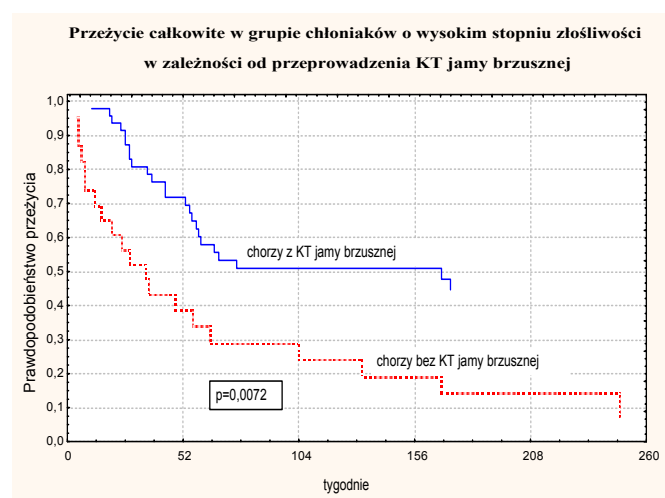
Przedstawione w powyższej tabeli dane sugerują, że wyniki leczenia w obu krakowskich ośrodkach nie różnią się istotnie. Są jednak znamienne gorsze niż w innych krajach. W celu poprawy tych wyników celowe wydaje się znalezienie istotnych czynników pogarszających rokowanie, pozwalających na wyselekcjonowanie chorych wymagających bardziej agresywnego leczenia. Pozwoli to na zindywidualizowanie terapii poprzez wyselekcjonowanie podgrupy chorych czerpiących korzyści z intensywnego leczenia i uniknięcie zbyt agresywnego leczenia, u chorych nieobciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Wstępna analiza jednoczynnikowa wykazała, że istotny statystycznie wpływ na odsetki przeżyć całkowitych w grupie chłoniaków o niskim stopniu złośliwości mają: wiek powyżej 60 lat, brak badania KT jamy brzusznej, lokalizacja rozlana, zajęcie szpiku kostnego, IV stopień zaawansowania klinicznego, niedokrwistość, podwyższony poziom LDH oraz wartość IPI ponad 1. Dla przeżyć bezobjawowych istotnymi cechami okazały się natomiast: obecność objawów B, lokalizacja rozlana, masywność zmiany ponad 10 cm, niedokrwistość, podwyższony poziom LDH i wartość IPI ponad 1. W grupie chorych o wysokim stopniu złośliwości, stosując test log-rank, wykazałam, że wpływ na odsetki przeżyć całkowitych mają: wiek powyżej 60 lat, brak badania KT jamy brzusznej, IV stopień zaawansowania klinicznego, stan sprawności ogólnej wg WHO ≥ 2 , niedokrwistość, podwyższony poziom LDH oraz wartość IPI ponad 1. Cechami wpływającymi na przeżycia bezobjawowe w tej grupie chorych były: brak badania KT jamy brzusznej, IV stopień zaawansowania klinicznego, niedokrwistość, podwyższony poziom LDH oraz wartość IPI ponad 1. Wreszcie w grupie chorych o najwyższej złośliwości analiza jednoczynnikowa ujawniła istotny wpływ na przeżycia całkowite stopnia zaawansowania (I+II+III versus IV), a na przeżycia bezobjawowe poziomu LDH.

Rezygnacja z wykonania tomografii komputerowej jamy brzusznej pogarsza istotnie rokowanie zarówno u chorych na chłoniaki o niskiej złośliwości (przeżycia całkowite), jak i u chorych na chłoniaki o wysokiej złośliwości (przeżycia całkowite i bezobjawowe). Tomografia komputerowa jamy brzusznej jest w aktualnym stanie wiedzy najbardziej użyteczną metodą oceny układu podprzeponowego węzłów chłonnych

i narządów jamy brzusznej.[12] Tym samym brak tego badania jest równoznaczny z niedokładnym określeniem stopnia zaawansowania chłoniaków nieziarniczych. To z kolei powoduje, że tacy chorzy często nie otrzymują leczenia adekwatnego do zasięgu choroby. Poniższe wykresy ilustrują krzywe przeżyć chorych z chłoniakami nieziarniczymi w zależności od wykonania badania KT jamy brzusznej.



Rys. 1.



Rys. 2.

Jak wynika z powyższych wykresów, brak badania KT jamy brzusznej jest istotnym faktem pogarszającym przeżycia całkowite. W związku z tym postanowiłam uznać za najistotniejsze te czynniki rokownicze, które były znamienne u chorych w pełni zdiagnozowanych, tj. z wykonaną tomografią komputerową jamy brzusznej. W grupie chorych z chłoniakami o niskim stopniu złośliwości niezależnym czynnikiem rokowniczym znamienne pogarszającym prze-

życia całkowite okazał się wówczas podwyższony poziom LDH, a u chorych z wartością IPI ponad 1 dochodzi do istotnego skrócenia przeżycia bezobjawowego. Innymi słowy, u chorych z chłoniakami o niskim stopniu złośliwości obecność więcej niż jednej cechy z międzynarodowego wskaźnika rokowniczego powoduje szybszy nawrót choroby. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (International Prognostic Index – IPI) został pierwotnie zaprojektowany, a jego znaczenie dla przeżyć zostało potwierdzone u chorych z chłoniakami o wysokim stopniu złośliwości. [13] W obrębie tego wskaźnika wyłoniono cztery grupy ryzyka odpowiadające liczbie czynników ryzyka. Udowodniono, że przeżycia chorych, tak całkowite, jak i bezobjawowe, maleją wraz ze wzrostem liczby czynników ryzyka. Dla chorych w wieku 60 lat i młodszych oraz dla chorych powyżej 60 roku życia wyodrębniono dodatkowo uproszczony model, tzw. Skorygowany z wiekiem międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (age-adjusted prognostic index). Model ten ma zastosowanie do eksperymentalnych prób klinicznych dotyczących chorych młodszych, tj. w wieku 60 lat i poniżej. Dotychczas nie było jasne, czy dla chłoniaków o niskiej złośliwości też istotne są te same cechy, które obejmuje międzynarodowy wskaźnik rokowniczy. Według niektórych autorów takie cechy jak: lokalizacja pozawęzłowa, wiek powyżej 60 lat, IV stopień zaawansowania klinicznego i podwyższony poziom LDH związane były z pogorszeniem rokowania u chorych na chłoniaki o niskiej złośliwości. Inni badacze podjęli próbę stworzenia modelu predykcyjnego opartego na obecności następujących cech: masywność zmiany powyżej 5 cm, liczba lokalizacji pozawęzłowej ponad 1, płeć męska i stopień zajęcia szpiku kostnego większy od 20 %. Cechy te były niezależnymi czynnikami rokowniczymi wznowy i ich obecność pogarszała przeżycie. Według innych ostatnich doniesień istotnymi czynnikami pogarszającymi przeżycie całkowite były: wiek ponad 60 lat, obecność objawów ogólnych B oraz obecność co najmniej trzech lokalizacji węzłowych, z których każda posiada wymiar większy niż 3 cm. Moje badania wykazały, że również dla chorych z chłoniakami o niskiej złośliwości, u których wykonano badanie KT jamy brzusznej, istotne jest ustalenie przed leczeniem wartości międzynarodowego wskaźnika rokowniczego. Okazał się

on jedynym, niezależnym czynnikiem rokowniczym wpływającym na przeżycie bezobjawowe. Jak wynika z tabeli 2, wartość tego czynnika ponad 1 wiąże się z ponad dwukrotnym zwiększeniem ryzyka nawrotu choroby. Wg ostatnich doniesień wartość IPI ma również istotne znaczenie dla przeżyć całkowitych, zwłaszcza dla chorych obarczonych ponad trzema czynnikami ryzyka. [14] W grupie chorych na chłoniaki o wysokiej złośliwości, u których wykonano badanie KT jamy brzusznej analiza wieloczynnikowa ujawniła, że obecność takich cech jak: niedokrwistość oraz wartość IPI ponad 1 istotnie pogarsza przeżycia całkowite. Dla przeżyć bezobjawowych najistotniejsze znaczenie rokownicze ma jedynie wartość IPI ponad 1. Poniższa tabela przedstawia wpływ wartości międzynarodowego wskaźnika rokowniczego na przeżycia chorych z chłoniakami nieziarniczymi o niskiej i o wysokiej złośliwości.

Tabela 9. Wpływ wartości IPI na przeżycia całkowite i bezobjawowe chorych z chłoniakami nieziarniczymi o niskiej i o wysokiej złośliwości (chorzy z wykonanym badaniem KT jamy brzusznej).

Stopień złośliwości	Wartość IPI	Przeżycia całkowite		Przeżycia bezobjawowe	
		Ryzyko względne zgonu	p	Ryzyko względne nawrotu choroby	p
Niski	0,1	1,00	0,4232	1,00	0,0131
	> 1	2,07		2,42	
Wysoki	0,1	1,00	0,01339	1,00	0,0056
	> 1	4,72		6,07	

Jak wynika z powyższej tabeli, u chorych w pełni zdiagnozowanych wartość IPI ponad jeden istotnie wpływa na przeżycia. U chorych z chłoniakami nieziarniczymi o wysokiej złośliwości istotnie zwiększa ryzyko zgonu i nawrotu choroby. U chorych z chłoniakami nieziarniczymi o niskiej złośliwości przy wartości IPI ponad jeden istotnie zwiększa się ryzyko nawrotu choroby, natomiast nie wykazano istotnie statystycznego wpływu na przeżycia całkowite.

W moich badaniach okazało się, że obliczenie wartości IPI przed rozpoczęciem leczenia pozwala na określenie odsetka remisji całkowitych i przeżyć, wskazując na istotne pogarszanie się wyników leczenia w miarę wzrostu wartości IPI. W obecnym stanie wiedzy zatem informacja o wartości IPI wydaje się najistotniejsza dla decyzji o rodzaju leczenia chorych z chłonia-

kami nieziarniczymi, tak o niskiej, jak i o wysokiej złośliwości.

W grupie chorych na chłoniaki o najwyższej złośliwości jedynym, niezależnym czynnikiem rokowniczym wpływającym na przeżycia całkowite był IV stopień zaawansowania klinicznego choroby. Przeżycia bezobjawowe w omawianej grupie chorych pogarszały się istotnie ze wzrostem poziomu LDH. Mała liczebność badanej grupy nie pozwoliła na poszukiwanie czynników rokowniczych u osób, u których wykonano badanie KT jamy brzusznej.

Z punktu widzenia wyleczenia chorego najistotniejsze jest uzyskanie przeżyć bezobjawowych. Podstawowym miernikiem przeżyć bezobjawowych jest uzyskanie przez chorego całkowitej remisji choroby. Jak wynika z moich badań uzyskanie całkowitej remisji jest istotną statystycznie cechą wpływającą na przeżycia chorego. Jednakże całkowita remisja choroby jest cechą, która nie może być przewidziana przed leczeniem. Z tego też względu w analizie czynników rokowniczych, które są istotne przed ustaleniem leczenia chorego, cecha ta nie została włączona do modeli wieloczynnikowych. Ustaliłam natomiast związek pomiędzy występowaniem całkowitej remisji a innymi badanymi cechami w teście niezależności chi-kwadrat.

Wspólnymi cechami klinicznymi utrudniającymi uzyskanie remisji całkowitej w chłoniakach o niskiej i o wysokiej złośliwości były: masywność z wymiarem zmiany ponad 10 cm, niedokrwistość i obniżony stan sprawności wg WHO ≥ 2 . Tak więc etapem wstępnym w poprawie wyników leczenia jest szeroko rozumiana poprawa diagnostyki. Kolejnym istotnym faktem jest natomiast adekwatne leczenie chorych obarczonych więcej niż jednym czynnikiem międzynarodowego wskaźnika rokowniczego. Dotyczy to zarówno chorych z chłoniakami o niskiej, jak i o wysokiej złośliwości. W grupie chorych o niskim stopniu złośliwości dotychczas przyjmuje się różne metody postępowania. U chorych asymptomatycznych w chwili pierwszego rozpoznania najbardziej uzasadnionym postępowaniem jest czujna postawa wyczekująca (wait and see). [15] Leczenie u takich chorych włączane jest na ogół przy pojawieniu się objawów subiektywnych i wtórnych progresji choroby. Postępowanie takie wynika z założenia, że w chorobie tej szanse wyleczenia są bardzo małe. Choroba ta w swej naturze przebiega powoli, leniwie (stad określenie

w literaturze – indolent lymphomas), często nawracając w postaci klinicznie widocznej progresji. Dlatego też założeniem leczenia nie było *sensu stricto* wyleczenie choroby, lecz uzyskanie stabilizacji procesu chorobowego metodami obciążonymi minimalną toksycznością. Odzwierciedlają to również podawane przeze mnie wyniki przeżyć w grupie chorych na chłoniaki o niskiej złośliwości, gdzie odsetki przeżyć bezobjawowych są nawet gorsze niż w grupie chorych o wysokiej złośliwości. Wydaje się jednak, że u chorych z chłoniakami nieziarniczymi o niskiej złośliwości obciążonych więcej niż jednym czynnikiem rokowniczym z IPI leczenie powinno być bardziej agresywne. U chorych z grup podwyższonego ryzyka zgonu i nawrotu choroby, u których można oszacować prawdopodobieństwo uzyskania remisji i przeżyć, należało by rozważyć wdrożenie intensywniejszego leczenia onkologicznego. W leczeniu takim należy brać pod uwagę poza lekami alikilującymi (cyklofosfamid, chlorambucil), sterydami, również analogi purynowe (Fludarabina, Cladribina) nawet w leczeniu I rzutu. Te ostatnie są szczególnie obiecujące, ponieważ wykazują działanie wobec limfocytów nieaktywnych w cyklu komórkowym, a takie dominują u chorych na chłoniaki o niskiej złośliwości. Wiadomo też, że Interferon alfa -2 , jak wskazują ostatnie wyniki badań, pozwala na wydłużenie czasu remisji uzyskanej w wyniku chemioterapii. Obiecujące wydaje się także skojarzenie chemioterapii z immunoterapią (Rituximab, Campath) oraz z radioimmunoterapią [16]. Do rozważenia, zwłaszcza u chorych młodszych, pozostaje także leczenie chemioterapią wysokich dawek z następowym przeszczepem komórek macierzystych. Zastosowanie tej, obciążonej dużą toksycznością, metody pozwala na wydłużenie okresu remisji u 70 % chorych [17]. Wpływ wyżej wspomnianych przeciwciał monoklonalnych na odległe przeżycia chorych nie został jeszcze oceniony. Powyższych metod leczenia nie można oferować wszystkim chorym. Wydaje się, że należało by je rozważyć u tych chorych, u których wartość międzynarodowego wskaźnika rokowniczego przekracza 1. Takie oczekiwania obecnie spełnić może chemioimmunoterapia CHOP + Mabthera (Cyklofosfamid 750 mg/m² - dzień 1 + Doxorubicyna 50 mg/m² - dzień 1 + Winkrystyna 1,4 mg/m² - dzień 1, Prednizon 100mg/m² p.o. w dniach od 1- 5, w odstępach

co 3 tygodnie w połączeniu z Mabtherą w dawce 375mg/m² w odstępach 2- 4 tygodniowych).

U chorych z chłoniakami o wysokiej złośliwości celem leczenia jest natomiast uzyskanie całkowitej remisji. Jedynie ta odpowiedź daje szansę wyleczenia, a nawet długotrwałego przeżycia o ok. 35% chorych. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia w tej grupie chorych jest szybka dynamika choroby, prowadząca niekiedy do oporności na leczenie, oraz ekspansywny postęp choroby w krytycznych lokalizacjach (śródpierście, centralny system nerwowy, jama brzuszna). Stąd też szanse na wyleczenie wzrastają w miarę intensywności chemioterapii. Jak wskazują ostatnie badania, istotny dla odległych przeżyć jest czas trwania remisji oraz poziom LDH w czasie nawrotu choroby. U chorych z nawrotem choroby w czasie krótszym niż 12 miesięcy, jak i u tych chorych, którzy pierwotnie nie zareagowali na konwencjonalną chemioterapię, należy rozważyć chemioterapię wysokich dawek z następowym przeszczepem komórek macierzystych szpiku. Według aktualnego stanu wiedzy najważniejszym kryterium kwalifikującym chorych do tej metody leczenia jest przynależność do grupy podwyższonego ryzyka według międzynarodowego wskaźnika rokowniczego. U takich chorych terapię mieloablacyjną z autologicznym przeszczepieniem obwodowych komórek macierzystych należało by rozważyć już nawet w leczeniu I rzutu. Warto jeszcze wspomnieć, że pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących znaczenia wielu jeszcze innych czynników związanych z cechami immunologicznymi i genetycznymi komórki, które w grupach chorych o tym samym ryzyku mogą istotnie wpływać na odmienne wyniki leczenia. Nowe kierunki w leczeniu dotyczą między innymi próby zastosowania antysensowych oligonukleotydów i szczepionek idiotypowych. Nadmierna ekspresja onkogenu bcl2 odgrywa istotną rolę w transformacji nowotworowej prowadzącej do powstania niektórych typów chłoniaków i może obniżać skuteczność metod leczenia poprzez hamowanie apoptozy. Metoda, w której antysensowy fragment oligonukleotydów połączyłby się z fragmentem mRNA, blokując produkcję białka bcl2 na poziomie transkrypcyjnym, mogłaby odwrócić lekooporność albo nawet przywrócić prawidłową ścieżkę apoptozy w komórkach nowotworowych. Wstępne wyniki badań z zastosowaniem dożylnym antysensowego oligonukleotydu

bcl2 są zachęcające, potwierdzają niewielką toksyczność i skuteczność kliniczną takiego leczenia.

W niektórych przypadkach chłoniaków w wyniku rearanżacji genów dochodzi niekiedy do nadmiernej ekspresji receptora, który jest częścią immunoglobuliny. Specyficzny dla chłoniaka zmienny region immunoglobuliny został nazwany idiotypem. Podanie takiej immunoglobuliny u osób bezobjawowych lub z chorobą resztkową mogłoby doprowadzić do odpowiedzi ze strony układu immunologicznego i produkcji antyimmunoglobuliny. Pierwsze wyniki badań wskazują, że u osób, u których dochodzi do pojawienia się odpowiedzi ze strony układu immunologicznego, znacznie poprawia się przeżycie bezobjawowe. Wstępne wyniki nowych metod są obiecujące i mogą w przyszłości stworzyć większe możliwości leczenia chłoniaków nieziarniczych

Reasumując, chciałabym podkreślić, że dla każdej postaci chłoniaka poza określeniem typu morfologicznego, istotna jest pełna diagnostyka oraz informacja o towarzyszących cechach klinicznych pogarszających rokowanie. Określenie i zidentyfikowanie tych cech przed leczeniem pozwoliło by na dostosowanie intensywności leczenia do agresywności choroby, która zwiększa się w miarę obecności niekorzystnych cech rokowniczych. [18] Aktualnie najlepszym miernikiem czynników prognostycznych zarówno w chłoniakach o niskiej, jak i o wysokiej złośliwości wydaje się być wartość IPI, dla obliczenia której potrzebne są informacje o wieku chorego (≤ 60 lat versus > 60 lat), o stopniu zaawansowania wg Ann Arbor ($\leq II$ versus $> II$), liczbie lokalizacji pozawęzłowych (≤ 1 versus > 1), stanie sprawności ogólnej (wg WHO < 2 versus ≥ 2) i poziomie LDH (norma versus powyżej normy).

U chorych na chłoniaki o niskiej złośliwości obarczonych więcej niż jednym czynnikiem rokowniczym IPI warto rozważyć już w leczeniu I rzutu bardziej intensywne leczenie typu CHOP + Mabthera.

Podobnie obarczeni chorzy na chłoniaki o wysokiej złośliwości winni być w pierwszej kolejności kandydatami do chemioterapii wysokich dawek z przeszczepem komórek macierzystych krwi obwodowej.

5 WNIOSKI

- ◆ Poprawa rokowania w chłoniakach nieziarniczych wiąże się z koniecznością dokładnego określenia stopnia zaawansowania choroby, a zwłaszcza wykonywania tomografii komputerowej jamy brzusznej.
 - ◆ Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy jest istotnym czynnikiem prognostycznym, zarówno w chłoniakach o niskiej, jak i wysokiej złośliwości.
 - ◆ Obciążenie więcej niż 1 czynnikiem ryzyka powyższego wskaźnika wiąże się z koniecznością bardziej intensywnego leczenia.
 - ◆ Uzyskanie całkowitej remisji wpływa istotnie na całkowite przeżycia chorych z chłoniakami nieziarniczymi o wysokiej i o niskiej złośliwości.
 - ◆ Masywność zmiany (wymiar ponad 10 cm), obniżony stan sprawności ogólnej (według WHO ≥ 2) i anemia zmniejszają szanse uzyskania remisji we wszystkich typach chłoniaków nieziarniczych.
- 10) Mould, R.F. (1998). *Introductory medical statistics*. III Edition. Bristol-Philadelphia: Inst. of Physics Publishing. IOP Publishing.
 - 11) Rolski, J. (1997). Ocena wybranych klinicznych czynników rokowniczych u chorych na chłoniaki nieziarnicze. *Polski Merkurusz Lekarski*. T.II, 11,324-326.
 - 12) Rodriguez, M., Rehn, S.M., Nyman, R.S. i wsp. (1998). CT in malignancy grading and prognostic prediction of Non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Radiologica*. 40:2; 191-197.
 - 13) Blay, J.Y., Gomez, F., Sebban, C. i wsp. (1998). The International prognostic index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the Parma trial. Parma Group. *Blood*. 92;10: 3562-3568.
 - 14) Zahner, J. (1999). Prognostic factors and survival in low-grade Non-Hodgkin's lymphoma – Analysis of 329 cases. *Annals of Oncology*. 10, Supp.3, 446.
 - 15) Vose, J.M. (1998). Current approaches to the management of Non-Hodgkin's lymphoma. *Seminars in Oncology*. 25, 4; 483-491.
 - 16) Maloney, D.G. (1999). Antibody therapy has arrived. Now where does it fit? *Annals of Oncology*. 10;619-621.
 - 17) Philip, T. (1997). Role of high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in the treatment of lymphoma. *European Journal of Cancer*. 33, Suppl. 8; 221.
 - 18) Moore, D.F.Jr., Cabanillas, F. (1998). Overview of prognostic factors in Non Hodgkin's lymphoma. *Oncology*. 12:10, Suppl.8, 17-24.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Zatoński, W.A., Tyczyński, J.E. (1999). *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- 2) Coleman, M.P., Esteve, J., Damecki, P. i wsp. (1993). *Trends on Cancer Incidence and Mortality*. Lyon: IARC Scientific Publications 121.
- 3) Pawłęga, J. (1992). *Poland, Cracow city w Cancer Incidence in Five Continents* (red. Parkin, D.M., Muir, C.S., Whelan, S.L., Gao, Y.-T. Ferlay, J., Powell J.) VI, IARC Scientific Publication 120.
- 4) Pawłęga, J. (1997). *Poland, Cracow city w Cancer Incidence in Five Continents* (red. Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., Raymond, L., Young, J.) VII, IARC Scientific Publication 143.
- 5) Carli, P.M., Coebergh, J.W.W., Verdecchia, A. and the EURO-CARE Working Group (1998). Variation in survival of adult patients with haematological malignancies in Europe since 1978 *European Journal of Cancer*. 34, 14; 2253-2263.
- 6) Canellos, G.P., Lister, T.A., Sklar, J.L. (1998). *The lymphomas*. W.B. Saunders Company.
- 7) Blay, J.Y., Gomez, F., Bachrlot, T. i wsp. (1996). The international prognostic index correlates to survival in intermediate/high grade lymphoma (NHL) in relapse: Analysis of Parma trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 15:151.
- 8) Schneider, T., Deak, B., Molnar, B.Zs. i wsp. (1999). Role of international prognostic index (IPI) in low-grade lymphoma. *Annals of Oncology*. 10, Supp.3, 468.
- 9) Pivot, V., Boulat, O., Gressin, R. i wsp. (1999). Overall survival prognostic factors analysis for aggressive Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Annals of Oncology*. 10, Supp.3, 408.