

Relaps Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Kurtarma Tedavisi Sonrası Otolog Kök Hücre Nakli Sonuçları

Autologous Stem Cell Transplantation Results After Salvage Treatment in Relapsed Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma

Selin Merih URLU¹, Uğur ŞAHİN¹, Ayla GÖKMEN², Önder ARSLAN³, Muhit ÖZCAN³

¹ Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Medicana Bursa Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) belirgin patolojik ve klinik özellikleri ile nadir görülen bir lenfoma türüdür. Klasik Hodgkin lenfomanın (HL) aksine yavaş, tekrarlayıcı seyir göstermektedir ve prognozu oldukça iyidir. Relaps/refrakter HL'de otolog kök hücre nakli (OKHN) standart yaklaşım olup NLPHL'de sınırlı veri nedeniyle OKHN'nin rolü bilinmemektedir. Çalışmamızda, relaps/refrakter NLPHL hastalarında kurtarma tedavisi sonrası OKHN sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2014-2024 yılları arasında OKHN yapılan relaps/refrakter NLPHL hastaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya toplam 11 yetişkin hasta (ortanca yaş= 43, %72.7'si erkek) dahil edildi. Hastaların tanı anındaki; demografik özellikleri, hastalık evresi, ilk sıra tedavileri, relaps sonrası verilen kurtarma tedavileri, mobilize edilen kök hücre miktarı, nakil sonrası engraftman kinetikleri, tedavi ilişkili toksisite, nakil yanıt durumları ve takip süreleri hasta dosyalarından kaydedildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Relaps/refrakter NLPHL hastalarının hepsine iki siklus kurtarma tedavisi sonrası OKHN yapıldı. Tanıdan transplantasyona kadar geçen süre ortalama 50 aydır (12-145). Kurtarma tedavileri olarak yedi hastaya (%63.6) R-ICE, üç hastaya (%27.3) GDP +/- R, bir hastaya (%9.1) R-DHAP verildi. Kurtarma tedavisi sonrası ortalama 1 (1-2) seansta toplam ortalama 7.72 (3.30-12.70) x10⁶ CD34/kg periferik kök hücre mobilize edildi. Kurtarma tedavileri ile hastaların hepsinde OKHN öncesi tam yanıt elde edildi. Otolog kök hücre nakli hazırlama rejimi olarak sekiz hastaya (%72.7) LEAM +/- R protokolü uygulandı. Tedavi ilişkili mortalite bir hastada izlendi. Ortalama 80.7 aylık takipte beş yıllık genel sağkalım %80, progresyonsuz sağkalım %60 olarak hesaplandı. Hastaların üçünde (%27.2) OKHN sonrası nüks saptandı. Bir hastada allojeneik kök hücre nakline ilerlendi.

Sonuç: Relaps/refrakter NLPHL hastalarında kurtarma tedavisi sonrası yapılan OKHN'nin düşük tedavi ilişkili mortalite ve etkin tedavi şansı sunmaktadır. Rituksimabın ilk sıra tedavilerle birlikte kullanılmasının NLPHL hastalarının prognozu üzerindeki etkisini belirleyebilmek için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Relaps/refrakter nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma; otolog kök hücre nakli; kurtarma tedavileri

ABSTRACT

Objective: Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) is a rare type of lymphoma with distinct pathological and clinical features. Unlike classical Hodgkin lymphoma (HL), it has a slow, recurrent course and a very good prognosis. Autologous stem cell transplantation

Makale atfı: Urlu SM, Şahin U, Gökmen A, Arslan Ö, Özcan M. Relaps nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfomada kurtarma tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli sonuçları. LLM Dergi 2024;8(3):92-97.

Yazışma Adresi

Selin Merih Urlu

Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş: 24.10.2024 - Kabul: 15.11.2024

E-posta: smerihoz@gmail.com

(ASCT) is the standard approach for relapsed/refractory HL, but the role of ASCT in NLPHL is unknown due to limited data. In our study, we aimed to evaluate the outcomes of ASCT following salvage therapy in patients with relapsed/refractory NLPHL.

Patients and Methods: Patients with relapsed/refractory NLPHL who underwent ASCT between 2014 and 2024 were retrospectively analyzed. A total of 11 adult patients (median age= 43, 72.7% male) were included in the study. Demographic characteristics at the time of diagnosis, disease stage, first-line treatments, salvage treatments given after relapse, the number of mobilized stem cells, engraftment kinetics post-transplant, treatment-related toxicity, transplant response status, and follow-up periods were recorded from patient files. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method.

Results: All patients with relapsed/refractory NLPHL underwent autologous stem cell transplantation after two cycles of salvage therapy. The median time from diagnosis to transplantation was 50 months (12-145), and salvage therapies included R-ICE for seven patients (63.6%), GDP +/- R for three patients (27.3%), and R-DHAP for 1 (9.1%) patient. After salvage therapy, a total median of 7.72 (3.30-12.70) x10⁶ CD34/kg peripheral stem cells were mobilized in a median of one (1-2) session. All patients achieved complete response before ASCT. The conditioning regimen for eight patients (72.7%) was the LEAM +/- R protocol. Treatment-related mortality was observed in one patient. At a median follow-up of 80.7 months, the five-year overall survival was 80%, and progression-free survival was 60%. Relapse occurred in three patients (27.2%) after autologous stem cell transplantation. One patient proceeded to allogeneic stem cell transplantation.

Conclusion: Autologous stem cell transplantation performed after salvage therapy in patients with relapsed/refractory NLPHL offers a low treatment-related mortality and an effective treatment option. Further studies are needed to determine the impact of rituximab use in first-line therapies on the prognosis of NLPHL patients.

Key Words: Relapsed/refractory nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma; autologous stem cell transplantation; salvage therapy

GİRİŞ

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) kendine özgün klinik, morfolojik, immünohistokimyasal karakteristiği ile Dünya Sağlık Örgütü hematolenfoid tümör sınıflandırmasında Hodgkin lenfoma (HL) alt tipinde ayrı bir başlıkta yer almaktadır ve HL'lerin %5-6'sını oluşturmaktadır (1). Tanı yaşı 40-49 olup erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenmektedir (2). Tanı anında konstitüsyonel semptomlar ve ektranodal tutulum nadirdir (3). Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma T hücre/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma ile örtüşen farklı büyüme paternlerine sahiptir ve retrospektif çalışmalarda bazı varyant paternleri (patern C, D ve E) agresif klinik davranışla ilişkilendirilmiştir. Varyant paternleri prognoz hakkında bilgi verse de tedavi yaklaşımını değiştirmektedir. Atipik lenfosit predominant hücreler histolojik olarak CD20 ekspresyonu gösterirken; CD15 ve CD30 ekspres etmemektedir. Neoplastik hücrelerin fonksiyonel B hücre özelliklerine sahip olması ve indolent B hücreli non-HL'ye benzer yönleri nedeniyle nodüler lenfosit predominant B hücreli lenfoma terminolojisi son zamanlarda daha tanımlayıcı olarak değerlendirilmektedir (1,3).

Klasik HL'ye göre sağkalım oranı yüksek olsa da relaps ve agresif non-HL'ye transformasyon gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ve relaps gelişen hastalarda tekrardan biyopsi yapılması önemli bir yer tutmaktadır (3). Relaps/refrakter klasik HL'de otolog kök hücre nakli (OKHN) standart yaklaşım olup NLPHL'de OKHN'nin yeri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Rituksimab tedavisinin ilk sıra tedavilere eklenmesinin randomize olmayan tarihsel verilerle karşılaştırıldığında sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak rituksimab bazlı tedavi almış relaps/refrakter hastalarda tedavi yaklaşımını değiştirip

değiştirmeyeceği bilinmemektedir. Son yıllarda NLPHL'nin B hücreli non-HL tedavisine benzer, daha az toksik ve hedefe yönelik tedavilerle tedavi edilebileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (4).

Bu çalışmada, merkezimizde OKHN yapılan relaps/refrakter NLPHL'li hastaların genel sağkalımları (GS), progresyonsuz sağkalımları (PFS), verilen kurtarma tedavileri ve tedavi ilişkili toksisiteyi retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Merkezimizde 2014-2024 yılları arasında relaps NLPHL tanısı ile OKHN yapılan toplam 11 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastalara ait veriler elektronik hasta dosyaları incelenerek toplandı. Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi.

Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, hastalık evresi, ilk sıra tedavileri, relaps sonrası verilen kurtarma tedavileri, mobilize edilen kök hücre miktarı, nakil sonrası engraftman kinetikleri, tedavi ilişkili toksisite, nakil yanıt durumları ve takip süreleri hasta dosyalarından kaydedildi. Otolog kök hücre nakli sonrası yanıt değerlendirmeleri; 18-fluorodeoksiglukoz (18F) ve pozitron emisyon tomografi taramaları (PET-BT) ile Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu ve Lugano gözden geçirilmiş yanıt ölçülerine göre değerlendirildi (5). Toksikite yan etkiler için ortak terminoloji kriterleri (CTCAE) versiyon 4.03'e göre değerlendirildi (6).

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası relaps NLPHL hastalarında OKHN sonrası GS ve PSF sonuçlarını değerlendirmek; ikincil sonlanım noktası ise tedavi ilişkili toksisite, kurtarma tedavilerinin kök hücre mobilizasyon başarısı üzerine etkisi ve kök hücre engraftman kinetiklerini değerlendirmektir.

Çalışmaya başlamadan önce hastanemizin yerel etik kurulundan onay alınmıştır (No: 2023/42-A). Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür.

Normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi ve ki-kare/Fisher'in exact testi uygulandı. Genel sağkalım, tanıdan ölüm ya da son takip tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı. Sağkalım hesaplamaları Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Tüm analizler IBM SPSS Statistics for Windows version 20.0 (IBM Corp. released 2011. Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

2014-2024 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilen relaps NLPHL'li 11 hastanın verileri incelendi. Ortanca yaş 43 yıl (27-55) olarak hesaplandı. Hastaların 8 (%72.7)'i erkekti. Sekiz hastanın (%72.7) tanı anında ileri evre hastalığı mevcuttu. Tanı anında hastaların %54.5'ine adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD), %36.4'üne rituksimab-siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednisolon (R-CHOP), %9.1 hastaya ise yalnızca radyoterapi (RT) tedavisi verildi. On bir hastanın birinde primer refrakter hastalık, birinde ise yedinci ayda relaps (erken relaps <12 ay) gelişmiş olup tanı anından relapsa kadar geçen süre ortanca 38 (0-141) aydı. Relaps hastalarında agresif B hücreli

lenfomaya transformasyon açısından tekrardan biyopsi yapıldı ve hiçbirinde transformasyon izlenmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Relaps gelişen hastaların hepsine iki siklus kurtarma tedavisi sonrası OKHN yapıldı. Tanıdan transplantasyona kadar geçen ortanca süre 50 ay (12-145) olarak hesaplandı. Kurtarma tedavisi olarak yedi hastaya (%63.6) rituksimab-ifosfamid, karboplatin, etoposid (R-İCE), üç hastaya (%27.3) gemsitabin, deksametazon, sisplatin +/- rituksimab (GDP +/- R), bir hastaya (%9.1) R-DHAP (rituksimab-deksametazon, ara-C, sisplatin) verildi. R-ICE kurtarma tedavisi alan hastaların bir tanesinde tedavi ilişkili hemorajik sistit gelişti. Destek tedavisi ile geriledi. On bir hastanın üçünde kurtarma tedavisi ilişkili febril nötrojeni gelişti.

Kurtarma tedavisi sonrası ortanca 1 (1-2) seansta toplam ortanca $7.72 (3.30-12.70) \times 10^6$ CD34/kg periferik kök hücre mobilize edildi. Kurtarma tedavileri ile hastaların hepsinde OKHN öncesi tam yanıt elde edildi. Otolog kök hücre nakli hazırlama rejimi olarak sekiz hastaya (%72.7) lomustin, etoposid, ara-C, melfalan (LEAM +/- R) protokolü uygulandı. Ortanca 10. günde hem nötrofil (0-25) hem de trombosit engraftmanı (0-19) gerçekleşti. Otolog kök hücre nakil sonrası 10 hastanın hepsinde tam metabolik yanıt elde edildi. Bir hastada nüks dışı mortalite (NRM) izlendi. Ülkemizde melfalan temininde güçlükler yaşandığı dönemde LEAM hazırlama rejimi yerine lomustin,

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Cinsiyet, n (%)	Erkek	8 (72.7)
	Kadın	3 (27.2)
Yaş, ortanca (min-maks)		43 (27-55)
Tanı evresi, n (%)	Erken	3 (27.3)
	İleri	8 (72.7)
İlk sıra tedavi, n (%)	ABVD	6 (54.5)
	R-CHOP	4 (36.4)
	Diğer	1 (9.1)
Radyoterapi, n (%)		4 (36.4)
İkinci sıra tedavi, n (%)	R-ICE	7 (63.6)
	GDP +/- R	3 (27.3)
	R-DHAP	1 (9.1)
Aferez sayısı, ortanca (min-maks)		1 (1-2)
Toplanan kök hücre miktarı (10^6 CD34/kg), ortanca (min-maks)		7.72 (3.30-12.70)
Nüks ve tanı arası geçen süre, ay, ortanca (min-maks)		38 (0-141)
Nakil ve tanı arası geçen süre, ay, ortanca (min-maks)		50 (12-145)
Hazırlama rejimi, n (%)	LEAM +/- R	8 (72.7)
	Diğerleri	3 (27.3)
Nötrofil engraftmanı, gün, ortanca (min-maks)		10 (0-25)
Trombosit engraftmanı, gün, ortanca (min-maks)		10 (0-19)

ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin; R-CHOP: Rituksimab-siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednisolon; R-ICE: Rituksimab-ifosfamid, karboplatin, etoposid; GDP: Gemsitabin, deksametazon, sisplatin; R-DHAP: Rituksimab-deksametazon, ARA-C, sisplatin; LEAM: Lomustin, etoposid, ARA-C, melfalan.

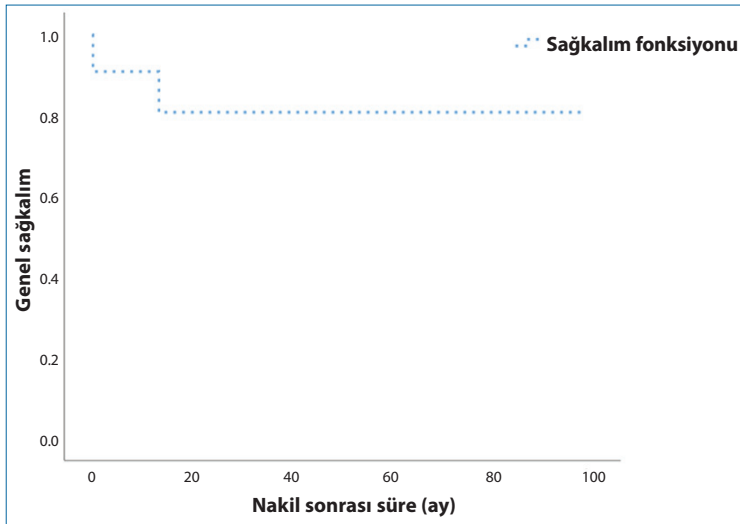
etoposid, ara-C, siklofosamid (LEAC) hazırlama rejimi verilen hastada siklofosamid ilişkili olduğu düşünülen evre IV akut kalp yetmezliği gelişti ve mortalite ile sonuçlandı. Takipte üç (%27.2) hastada OKHN sonrası nüks saptandı. Bir hastada allojeneik kök hücre nakline ilerlendi. Ancak nakil sonrası graft versus host hastalığı ve veno-oklüziv hastalık nedeniyle hasta kaybedildi.

Ortanca GS= 80.7 ay [%95 güven aralığı (GA): 58.86-102.56] ve beş yıllık GS= %80 (%95 GA: 57-103) olarak hesaplandı (Şekil 1). Beş yıllık PSF %60 (%95 GA: 29-91) olarak hesaplandı (Şekil 2).

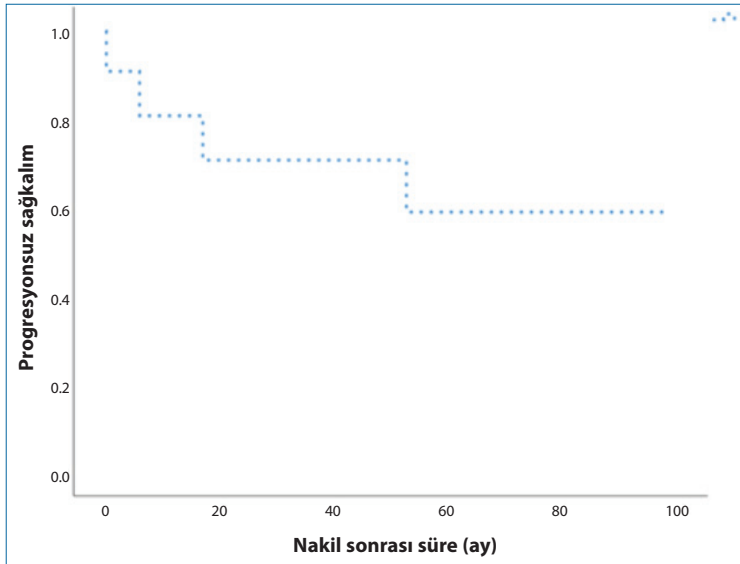
TARTIŞMA ve SONUÇ

Alman Hodgkin Çalışma Grubu, NPLHL hastalarında en geniş veri tabanına sahip olup, 1993 yılından sonra NPLHL'yi ayrı bir başlık altında incelemiştir. Ancak, randomize kontrol-

lü çalışmaların eksikliği nedeniyle tedaviye ilişkin veriler sınırlıdır. Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma indolen seyirli lenfomalar içerisinde sayılsa da 3.7 yıllık takiplerinde %15 nüks sıklığı bildirilmekte ve nüks eden hastalarda agresif B hücre immünojenotipine transformasyon gerçekleşebilmektedir (7). Kliniğimizdeki 11 hastanın çoğunluğunda (%72.7) tanı anında ileri evre olup ortanca 38. ayda (0-141) nüks gelişmiştir. Bir hasta tedaviye yanıtız olup dört hastada <2 yıl içerisinde nüks gelişmiştir. On bir hastanın hiçbirinde patolojik olarak agresif B hücreli lenfoma transformasyonu saptanmamıştır. Relaps NPLHL tedavisi çeşitli faktörlere göre bireysel olarak belirlenmelidir. Bazı hasta grupları tek ilaç anti-CD20 antikorunu, tek başına RT veya RT + anti-CD20 antikorunu için adaydır. Bu hastalar genelde tanı anında erken evre olup tek başına RT veya sınırlı kemoterapi almış ve indolen seyretmiş olan ve relapslarında



Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi.



Şekil 2. Progresyonsuz sağkalım eğrisi.

da düşük tümör yükü olan hastalardır. Ancak erken nüks (<2 yıl), kemik iliği veya karaciğer tutulumu olan ve agresif seyirli hastalar düşük GS'ye sahip olduğundan bu grupta yüksek doz kemoterapi ve OKHN önerilmektedir (8). Erken nüks kavramı net olmayıp ortak kabul <12 ay içerisinde nüks gelişmesidir (9). On bir hastanın biri primer refrakter hastalık, sekiz hasta ileri evre hastalık, iki hasta erken evre hastalık ile nüks etmiştir. İleri evre hastalık ile nüks eden hastalardan bir tanesinin nüksü ikinci nüks hastalıktır. Burada eksik cümle mevcut. İleri evre hastalık olan hastalarda tümör yükü yüksek olması nedeniyle yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli ile konsolidasyon tercih edilmiştir. Erken evre ile nüks gelişen iki hastanın bir tanesi erken nüks gelişmesi nedeniyle (yedinci ayda nüks) yüksek riskli kabul edilmiştir. Diğer hasta 2014'te tedavi edilmiş olup relaps NPLHL hastalarına o dönemki veriler ışığında OKHN planlanmıştır. Ancak güncel veriler ışığında düşük tümör yükü ile nüks gelişen hastalarda OKHN dışı tedaviler daha çok gündeme gelmeye başlamıştır.

Otolog kök hücre nakli relaps/refrakter HL'de standart yaklaşım iken NPLHL'de OKHN'nin yeri az sayıda ve sınırlı örnekleme yapılan çalışmalar nedeniyle net değildir. Mayo klinik lenfoma veri tabanının retrospektif taramasında 222 NPLHL tanısı konulan hastanın 20 yıllık takibinde %20.7'sinde nüks geliştiği, %7.6'sında diffüz büyük B hücreli lenfoma transformasyonu olduğu saptanmıştır. Nüks gelişen hastaların %19.6'sına (dokuz hasta) BEAM hazırlama rejimi ile OKHN yapılmış ve tanıdan OKHN'ye kadar geçen süre ortanca 73 ay olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda beş yıllık GS %55.5 olup nükste OKHN ile çok iyi hastalık kontrolü elde edildiği vurgulanmıştır (10). MD Anderson Kanseri merkezinde 1990-2008 yılları arasında OKHN yapılan relaps/refrakter NPLHL toplam 26 hastada beş yıllık GS %76, PFS %69 iken kemosensitif olan 22 hastada GS %82, PFS %79 saptanmış ve ortanca 50 aylık takipte (2-138) tedavi ilişkili mortalite veya tedavi ilişkili MDS/AML gözlenmemiştir. Beş hasta nüks nedeniyle kaybedilmiştir (11).

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma yüksek doz kemoterapi sonrası OKHN ile ilgili en geniş analiz verisi EBMT'dir. Toplam 60 hasta tanı anından OKHN'ye kadar geçen süre ortanca 21 ay, çoğu hasta tanı sırasında ileri evre hastalığa sahip olup beş yıllık GS %87, PFS %66 saptanmıştır. Bu sonuç HL ve diğer B hücreli lenfomalardaki OKHN sonuçlarından çok daha iyi olup NPLHL yüksek doz kemoterapiye hassasiyetini göstermektedir. Bu hastaların hepsi ilk sıra tedavi olarak antrasiklin bazlı tedaviler almıştır. Hastaların yarısı OKHN'ye girerken tam yanıt ile girmemiş ve 1/3'ü üç ve üzeri sıra tedavi almış hastalar olarak olumsuz risk faktörleri taşıyan hastalardı. Otolog periferik kök hücre nakli öncesi tam yanıt ile girmek ve en az kısmi yanıt ile girmek GS üzerinde bağımsız etkili faktör-

ler olarak bildirilmektedir. Bu durum, kemosensitivitesinin sağkalım ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (12).

Serimizdeki 11 hastanın hepsinde OKHN öncesi tam yanıt elde edilmiştir. Tanıdan nakle kadar geçen süre ortanca 50 ay (12-145) ve beş yıllık GS %80, PFS %60 olup literatür verileri ile benzerdir.

Alman Hodgkin Çalışma grubunun başka bir çalışmasında 99 nüks NPLHL hastasının 28'inde OKHN ile beş yıllık PFS %90 bildirilmiştir. Nükste düşük tümör yüklü hastalarda rituksimab ± kemoterapi ile beş yıllık PFS %72.4 bildirilmiştir. Bu verilere dayanarak Alman Hodgkin Çalışma grubu; nükste yüksek tümör yüklü, erken nüks eden ve ekstranodal tutulum olan hastalarda OKHN önermektedir (13).

Kurtarma tedavilerine ilişkin veriler kısıtlıdır. Literatürde OKHN ile ilgili retrospektif analizlerde kurtarma tedavilerine ilişkin veriler mevcut olmayıp kurtarma tedavileri başlığı altında incelenmiş, ancak yeterli veriye ulaşılamamıştır. Park ve arkadaşlarının NPLHL patolojisinin germinal merkez benzeri mikroçevreye sahip olması, antrasiklin kullanımını sınırlamak amacıyla T hücreli/histosiyositten zengin B hücreli lenfomaya transforme olan iki hastasında kurtarma tedavisi olarak R-ICE protokolünü tercih etmişler ve tam yanıt elde etmişlerdir (14). Optimal kurtarma tedavisinin kesin olmaması, literatürde vaka bazında R-ICE protokolünü destekleyen veriler bulunması ve hastaların çoğunun ilk sıra tedavi olarak antrasiklin tabanlı tedavi almış olmaları nedeniyle merkezimizde kurtarma tedavisi olarak OKHN öncesinde çoğunlukla R-ICE protokolünü tercih etmekteyiz. Bu protokolün yan etkileri olarak sadece bir hastada destek tedavi ile kontrol altına alınan hemorajik sistit gözlemledik. On bir hastanın yedisinde tam yanıt elde ettik. Literatürde kurtarma tedavilerinin kök hücre mobilizasyon başarısı üzerine etkileri analizlerde yer almamış olup serimizdeki tüm hastalarda iki siklus kurtarma tedavisi sonrası ortanca bir aferez ile yeterli miktarda (ortanca 7.72×10^6 CD34/kg/gün) periferik kök hücre mobilize edilebildi.

Ayrıca literatür verilerinde ilk sıra tedaviler ABVD gibi HL tedavisi verilen NPLHL vakaları olup ilk sıra tedavilere rituksimab eklenmesinin hastalık seyrini nasıl değiştireceğinin, OKHN gibi yüksek doz tedavilerin daha da azalıp azalmayacağını yeterli verisi bulunmamaktadır. Ancak son yıllarda NPLHL B hücreli lenfomalar gibi tedavi edilmesi ile veriler oluşmaya başlamıştır. Mesela Fanale ve arkadaşlarının retrospektif yaptığı 27 hastalık ilk sıra R-CHOP tedavisi alan NPLHL hastalarının sonuçlarında %89 tam yanıt, %100 toplam yanıt oranları ve beş yıllık tahmini PFS %88.5 ile çok iyi yanıt oranları elde ettiklerini göstermişlerdir (15). Kliniğimizdeki 11 hastanın altısına rituksimab tabanlı ilk sıra tedaviler (dört hastaya R-CHOP, iki hastaya R-ABVD) verilmiştir.

Retrospektif tasarımı, vaka sayısının az ve heterojen olması çalışmamızın önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Bu sebeple ilk sıra tedavileri ya da hazırlama rejimlerini karşılaştırılması mümkün olmamaktadır. Ancak, bu analizin nispeten seyrek görülen relaps/refrakter NLPHL'de OKHN endikasyonları için kanıt sunabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bahsettiğimiz kurtarma tedavilerinin yan etki profili ve mobilizasyon başarısı üzerine etkilerinin olumlu olması analizimizin önemli sonuçları arasındadır. Rituksimabın ilk sıra tedavilerle birlikte kullanılmasının NLPHL hastalarının prognozu üzerindeki etkisini belirleyebilmek için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak; NLPHL her ne kadar indolen seyirli olsa da nüks etme oranı yüksek, agresif lenfomaya transformasyonu gösteren ve HL'den birçok yönüyle ayrılan bir hastalıktır. Hodgkin lenfomaya göre uzun sağkalım oranları göz önüne alındığında daha az toksik tedavilerin gündeme gelmesi ve son zamanlarda artan B hücreli lenfoma tabanlı tedavilerin relaps/refrakter hastalarda da yaklaşımı değiştirip değiştirmeyeceğinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın sınırlılıklarına karşın, sonuçlarımızın geniş hasta popülasyonlarını içerecek ve standardize edilmiş prospektif çalışmaların planlanmasına yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Medicana International Ankara Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 13.12.2023, Karar no: 2023-42-A).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: SMU, UŞ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: SMU; Makalenin yazımı: SMU; Onaylama: SMU, UŞ.

KAYNAKLAR

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720-48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
2. Aslani A, Morsali S, Mousavi SE, Choupani S, Yekta Z, Nejadghaderi SA. Adult Hodgkin lymphoma incidence trends in the United States from 2000 to 2020. *Sci Rep* 2024;14(1):20500. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69975-3>

3. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(11):1478-88. <https://doi.org/10.1002/ajh.26717>
4. Gotti M, Sciarra R, Pulsoni A, Merli F, Luminari S, Zerbi C, et al. Role of rituximab addition to first-line chemotherapy regimens in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A study by fondazione Italiana linfomi. *Hemasphere* 2023;7(4):e837. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000837>
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
6. U.S. Department of Health and Human Services. National cancer institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.03. Erişim adresi: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Erişim tarihi: 01.07.2017).
7. Eichenauer DA, Plütschow A, Schröder L, Fuchs M, Böll B, von Tresckow B, et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: An analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2018;132(14):1519-25. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-836437>
8. Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2020;136(26):2987-93. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004044>
9. Eichenauer DA, Fuchs M. Treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Where do we stand? Where do we go? *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3310. <https://doi.org/10.3390/cancers15133310>
10. Sirop SJ, Habermann TM, Macon WR, Ritsow KM, Ansell SM, Colgan JP, et al. Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma: A Single Institution Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:S178-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.11.191>
11. Karuturi M, Hosing C, Fanale M, Medeiros LJ, Alousi AM, de Lima MJ, et al. Autologous transplantation for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL). *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(6):991-4. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.03.008>
12. Akhtar S, Montoto S, Boumendil A, Finel H, Masszi T, Jindra P, et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A retrospective study by the European society for blood and marrow transplantation-lymphoma working party. *Am J Hematol* 2018;93(1):40-6. <https://doi.org/10.1002/ajh.24927>
13. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, Sasse S, Baues C, Böll B, et al. Long-term follow-up of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated in the HD7 to HD15 trials: A report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2020;38(7):698-705. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00986>
14. Park HC, Jung SH, Ahn JS, Kim MY, Yang DH, Kim YK, et al. Rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide for T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *Case Rep Oncol* 2012;5(2):413-9. <https://doi.org/10.1159/000341562>
15. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130(4):472-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-766121>