

# Erişkin Langerhans Hücreli Histiositoz ve Sistemik Tedavide Sitarabin: Tek Merkez Deneyiminin Geriye Dönük Değerlendirilmesi

## Adult Langerhans Cell Histiocytosis and Cytarabine in Systemic Therapy: Retrospective Evaluation of a Single Center Experience

Murat YILDIRIM<sup>1</sup>, Selim SAYIN<sup>1</sup>, Ertuğrul ÇELİK<sup>2</sup>, Ebru KILIÇ GÜNEŞ<sup>1</sup>,  
Haydar ZENGİN<sup>1</sup>, Meltem AYLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Langerhans hücreli histiositoz (LHH), yetişkinlerde görülen nadir bir hematolojik hastalıktır. Özellikle sistemik tedavi seçenekleriyle ilgili olarak tedavi yaklaşımlarına rehberlik edecek sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, sistemik tedavi olarak sitarabin kullanımının etkinliğini ve güvenliğini odak olarak merkezimizde takip edilen yetişkin LHH hastalarının klinik özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve uzun dönem takiplerini değerlendirmektir.

**Hastalar ve Yöntem:** Merkezimizde sekiz yıl boyunca tedavi edilen 21 yetişkin LHH hastası retrospektif olarak incelendi. Hasta demografisi, hastalık özellikleri, tedavi yöntemleri ve sonuçları değerlendirildi. Sistemik tedavi olarak sitarabin alan altı hasta etkinlik ve güvenlik açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 16 erkek ve beş kadın hasta dahil edildi. Ortalama tanı yaşı 36 idi. Hastaların %38.1'inde unifokal, %9.5'inde ise tek sistem multifokal ve %38.1'inde ise çoklu sistem tutulumu vardı. En sık tutulum bölgesi kemikti (%71.4) ve bunu akciğer (%26.0) izliyordu. Cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedaviler, sınırlı hastalık için etkili olmuştur. Sitarabin ile tedavi edilen hastalarda (n=6) 72 aylık medyan takip sonrasında bir hastada progresyon görülmüş, bir hastada ise kısmi yanıt devam etmiştir. Sitarabin tedavisi ile hiçbir hastada derecesi >1 olan advers olay gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamız, yetişkin LHH hastalarında sınırlı hastalık için lokal tedaviler ve sistemik tedavi olarak sitarabin kullanımına dair değerli bilgiler sunmaktadır. Sitarabin, özellikle kemik tutulumu olan hastalarda sistemik bir tedavi seçeneği olarak umut verici etkinlik ve mükemmel tolerabilite göstermektedir. Uzun süreli takip verileri, yetişkin LHH'nin doğal seyri ve tedavi sonuçları hakkındaki yaklaşımımıza önemli ölçüde katkılarda bulunmuştur. Bu nadir ve karmaşık hastalığa yönelik tedavi stratejilerini optimize etmek için daha geniş hasta katımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser; kemik; langerhans hücreli histiositoz; sitarabin

### ABSTRACT

**Objective:** Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare hematologic disorder in adults. Limited data are available to guide treatment approaches, especially regarding systemic treatment options. This study aimed to evaluate the clinical characteristics, treatment outcomes, and long-term follow-up of adult LCH patients in our center, focusing on the efficacy and safety of cytarabine as systemic therapy.

**Makale atfı:** Yıldırım M, Sayın S, Çelik E, Kılıç Güneş E, Zengin H, Ayılı M. Erişkin langerhans hücreli histiositoz ve sistemik tedavide sitarabin: Tek merkez deneyiminin geriye dönük değerlendirilmesi. LLM Dergi 2024;8(3):98-105.

### Yazışma Adresi

Murat Yıldırım

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş: 24.08.2024 - Kabul: 26.11.2024

E-posta: drmuratyildirimdr@hotmail.com

**Patients and Methods:** We retrospectively analyzed 21 adult LCH patients treated in our center over eight years. Patient demographics, disease characteristics, treatment modalities, and outcomes were evaluated. Six patients receiving cytarabine as systemic therapy were assessed for efficacy and safety.

**Results:** Our study included 16 male and five female patients. The mean age at diagnosis was 36 years. 38.1% of patients had unifocal, 9.5% had single system multifocal, and 38.1% had multiple system involvement. The most common site of involvement was bone (71.4%), followed by lung (26.0%). Local treatments, including surgery and radiotherapy, were effective for limited disease. In patients treated with cytarabine (n=6), after a median follow-up of 72 months, one patient had progression and one maintained a partial response. No grade >1 adverse events were observed with cytarabine treatment.

**Conclusion:** Our study provides valuable insights into the management of adult LCH, supporting a specialized approach with local therapies for limited disease and systemic therapy for widespread involvement. Cytarabine demonstrated efficacy and tolerability as a systemic treatment option, particularly in patients with bone involvement. The long-term follow-up data contributes to our understanding of adult LCH's natural history and treatment outcomes. Further prospective studies are needed to optimize treatment strategies for this rare disorder.

**Key Words:** Cancer; bone; langerhans cell histiocytosis; cytarabine

## GİRİŞ

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), dendritik anti-jen sunan histiyositlerin anormal klonal çoğalmasından kaynaklanan nadir bir hematolojik hastalıktır (1-3). Langerhans hücreli histiyositoz her yaşta bireyi etkileyebilir, ancak sıklıkla çocukluk çağında görülür ve 1-4 yaş arasında görülme sıklığı en yüksektir. Yetişkinlerde yıllık görülme sıklığı (insidans) milyonda 1-2 vaka olarak tahmin edilmektedir. Erkekleri kadınlardan biraz daha fazla etkiler ve erkek-kadın oranı yaklaşık 1.5:1'dir (4-6). Langerhans hücreli histiyositozun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojisinin immünolojik bir çoğalma mı, yoksa neoplastik bir mekanizma mı olduğu hala tartışılmaktadır. Ancak LHH, immünohistokimyasal olarak diğer histiyositik hastalıklardan ayrılması ve yakın zamanda hastaların yarısına yakınında BRAF ve MAPK yollarındaki mutasyonların varlığının gösterilmesiyle klonal bir hastalık olarak kabul edilmiştir (7,8).

Langerhans hücreli histiyositoz, lezyon kapsamına göre tek sistem hastalığından, tek bir sistemde birden fazla bölgeye ve yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu ile birden fazla sistem (multisistem) hastalığına kadar değişen heterojen klinik tablolara sahiptir (4,9). En yaygın tutulum bölgeleri kemikler, cilt, akciğerler ve hipotalamik-hipofiz sistemidir. Bunun yanında tiroid, timus ve gastrointestinal sistemde de tutulabilir. Kalvarial, aksiyel, uzun kemiklerde osteolitik kemik lezyonları en sık görülen bulgu olup vakaların %80'inde görülür ve ağrı, şişlik ve kırıklara yol açabilir (10). Seboreik dermatit benzeri bulgularıyla cilt tutulumu, ikinci en sık tutulum bölgesidir. Sistemik tutulum veya riskli organ tutulumu prognozu olumsuz etkiler (11). Diğer belirtiler arasında lenfadenopati, pulmoner tutulumla bağlı öksürük ve nefes darlığı, göğüs ağrısı, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumuna bağlı diabetes insipidus ve diğer endokrin anormallikler yer alabilir. Merkezi sinir sistemi sıklıkla kalvarial kemiklerdeki lezyonların yayılımı ile ortaya çıkabileceği gibi; beyin parankimi, dura mater, serebellar

bölgelerde kitlesel tutulum gözlemlenebilir (11,12). İzole akciğer tutulumu ayrı bir tablo olup sıklıkla sigara ile ilişkili olan genç hastaları etkiler. Gastrointestinal sistem vakalarında hastaların %50'si semptomsuzdur ve endoskopik değerlendirme sırasında tesadüfen teşhis edilebilir (13,14).

Langerhans hücreli histiyositoz tanısı doku biyopsisi ile konulurken, özellikle akciğer ve hipotalamik-hipofizer aks tutulumlarında doku biyopsi tanısı olmaksızın, radyolojik ve klinik bulgularla da konulabilir. Langerhans hücreli histiyositozda, miyeloid soydan türediği düşünülen dendritik hücreler olan langerhans hücreleri, immünohistokimyasal boyamalarda CD1a, S-100 proteini ve CD207 (langerin) gibi özel belirteçlerle işaretlenmektedir (14).

Langerhans hücreli histiyositozda klonaliteyi destekleyen BRAF V600E mutasyonları ilk olarak 2010'da tanımlanmış olup genel olarak olguların %50-60'ında gözlenmektedir. Sıklıkla SS-m tutulumundan sorumlu tutulmaktadır (15). BRAF V600E mutasyonu, çerçeve içi BRAF delesyonları da dahil olmak üzere çeşitli BRAF genetik anomalileri sırasıyla MEK ve ERK fosforilasyonuna yol açar ve bu da hücrede apoptozise direnç ve kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açar. Bir sonraki basamakta yer alan MAP2K1'deki aktive edici mutasyonlar, ERK aktivasyonuna neden olur (15).

Tanı alan hastalarda klinik evreleme ve tedavi yanıt değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) temel görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir (14). Bunun tek istisnası izole akciğer tutulumu olan hastalardır. Bu hastaların takibinde BT kullanılmalıdır. Bunun yanında MSS ya da hipofizer bölge görüntülemelerinde, PET-BT yanında organa has manyetik rezonans (MR) görüntülemesi de eklenmelidir ve LHH tanısı almış tüm hastalara mutlaka endokrinolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Langerhans hücreli histiyositozun tedavisi hastalığın yaygınlığına ve ciddiyetine bağlıdır. Tek sistemli veya düşük riskli hastalık için cerrahi, radyoterapi (RT) veya topi-

kal kortikosteroidler gibi lokal tedaviler yeterli olabilir (14). Özellikle kemik lezyonlarında cerrahi çıkarılma, RT ve lezyon içine steroid tedavisi %80'den fazla iyileştirici (küratif) olabilir (16). Ancak SS-m kemik tutulumları, özellikle MS tutulumu ya da güncel kılavuzlara göre tanımlanan riskli organ tutulumu (dalak, karaciğer, kemik iliği) eşlik ediyorsa prognoz daha kötüdür. Merkezi sinir tutulumu, riskli organ tutulumu veya yüksek riskli hastalık için genellikle sitarabin, kladrabin ve daha çok çocukluk çağı protokollerinde kullanılan vinblastin, prednizon ve metotreksat gibi ajanlarla birlikte (kombinasyon) rejimlerini içeren sistemik kemoterapi gereklidir (17). BRAF ve MEK inhibitörleri gibi yeni hedefe yönelik tedaviler de özellikle BRAF mutasyonları olan vakalarda, LHH tedavisinde umut vaat etmektedir (18,19). Ancak erişkinler için tedavi seçenekleri hiçbir zaman karşılaştırmalı klinik çalışmalarla netleştirilmemiş, daha çok vaka bazlı yayımlanan literatüre göre şekillenmektedir. Bu çalışmaların çoğunda ise diğer histiositik hastalıklar da dahil edilmiştir ve çok azı uzun süreli takip, toksisite verileri veya birden fazla rejime verilen yanıtların karşılaştırmalı sonuçlarını bildirmektedir.

Sitarabin, histiositik hastalıklar da dahil olmak üzere hematolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynayan etkili bir ilaçtır. Özellikle yetişkin LHH'de etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak LHH'de hedefe yönelik BRAF inhibitörlerinin keşfiyle sitarabin tedavisinin rolü ve yeri henüz netleşmemiştir. Bu çalışmada, sistemik tedavi gereksinimi olan yetişkin LHH hastalarının demografik ve klinik özellikleri, düşük doz sitarabin kullanımının yanıt durumları ve genel sağkalımları (GS) geriye dönük olarak incelenerek, bu hastalarda sitarabin tedavisinin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir.

## HASTALAR ve YÖNTEM

### Hasta Popülasyonu

Ocak 2016-Ocak 2024 yılları arasında, hematoloji kliniğimizde takip ve tedavi edilen 21 LHH hastasının verileri tıbbi kayıtlardan geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Tüm LHH tanısı konan hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirilse de, çalışma özellikle sistemik tedavi alan hastalara odaklanmıştır. Çalışmaya LHH tanısı doku biyopsisi ile konan ve 18 yaş üzeri olan olgular dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, tutulum bölgeleri, tedavi rejimleri ve sonuçlar açısından incelenmiştir. Hastalık evrelemesi ve organ fonksiyon bozuklukları, hastalık öyküsü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmaları ile değerlendirilmiştir.

Tüm hastalarda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalın fosfataz, gamma glutamil transpeptidaz, bilirubin, total protein, albümin), karaciğer ve dalak tutulumu açısından

dan ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Bunun yanında hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesinde PET-BT ile değerlendirme yapılmış olup akciğer tutulumunu değerlendirmek amaçlı tüm hastalara yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT) tetkiki yapılmıştır. Akciğer tutulumu saptanan hastalarda yanıt değerlendirmesi açısından tedavi öncesi solunum fonksiyon testi (SFT) ve karbonmonoksit diffüzyon testi (DLCO) eklenmiştir. Endokrinolojik muayene sonucunda patoloji düşünülen ya da klinik şüphe durumunda MSS tutulumu açısından MR görüntüleme gibi diğer görüntüleme yöntemleri uygulandı. Kemik iliği aspiratı ve biyopsisi geçmişte sadece MS tutulumu olan hastalarda rutin yapılırken, son kılavuz bilgileri doğrultusunda eşlik eden hematolojik maligniteyi ekarte etmek amaçlı seçilmiş hastalarda uygulanmıştır. BRAF V600E testi, çalışmaya dahil edilen hastaların büyük kısmında çalışılmamış olup çalışılan hastalarda ise biyopsi materyalinde immünohistokimyasal çalışmalar veya polimeraz zincir reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Hastalar tutulum bölgesine göre, yetişkinlerde LHH'nin tanı ve tedavisi için Uluslararası 2022 yılı Uzman Konsensüs önerilerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (14):

2022 yılı konsensüs önerisi:

- 1) Unifokal LHH (T-LHH): Herhangi bir organı tutan tek lezyon,
- 2) Tek sistem multifokal LHH (TS-m-LHH): Herhangi bir organda birden fazla lezyon bulunması olarak belirlenmiştir,
- 3) Multisistem LHH (MS-LHH): İki veya daha fazla organ/sistem tutulumu varlığı olarak tanımlanmıştır,
- 4) Tek sistem pulmoner LHH (IP-LHH): Tek akciğer tutulumu (ağırlıklı olarak sigara ile ilişkili).

### Tedavi

Lokal tedavi ihtiyacı olan hastaların verileri ayrı olarak incelenmiştir. Çalışmaya sistemik tedavi olarak en az altı kür sitarabin monoterapi alan hastaların verileri dahil edilmiştir. Sitarabin, 100 mg/m<sup>2</sup> dozunda 1-5 günler arasında, 28 günde bir, toplam 6-12 kür olarak uygulanmıştır. Remisyon değerlendirmesi altıncı kür sonrası PET-BT ile kontrolü yapılmıştır. Remisyonunda izlenen hastalar, ilk iki yıl boyunca üç ayda bir, sonraki üç yılda ise altı ayda bir kontrol muayene ve görüntüleme ile remisyon değerlendirilmesine tabi tutulmuştur. Beşinci yıldan sonra yıllık kontrollerle devam edilmiştir.

### Tedavi Yanıt Değerlendirmesi

Tedavi yanıt değerlendirmesinde PET\_BT kullanılmıştır. Yetişkinlerde LHH'nin tanı ve tedavisi için Uluslararası Uzman Konsensüs 2022 yılı önerilerine göre; tedavi sonrası

yanıt değerlendirmesinde tam yanıt; lezyonların FDG tutulumunun çevre arka plan dokusuna eşit olacak şekilde normalleşmesidir. Kısmi yanıt; lezyonların başlangıç SUV'undan azalma göstermesi, ancak çevredeki arka plan dokusundan daha fazla FDG tutulumu olmasıdır. İlerleyici hastalık; lezyonların SUV değerinde öncesine kıyasla artış olması veya yeni FDG avid lezyonların ortaya çıkması olarak belirlenmiştir (14).

### Sağkalım Sonuçları

Genel sağkalım sitarabin tedavisinden herhangi bir nedenden dolayı ölüm ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Progresyonsuz sağkalım (PFS) sitarabin tedavisinden sonra hastalık nüks gelişene kadar ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

### Etik Onay

Çalışma 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki değişikliklerinin etik standartlarına uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma hastanemizin etik kurulu tarafından onaylanmıştır (2023-231).

### İstatistiksel Analiz

Çalışma katılımcılarının klinik ve demografik özellikleri tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlenmiştir. Sağkalım analizleri (GS ve PFS gibi) Kaplan-Meier sağkalım analizine göre hesaplanmış. Genel sağkalım ve PFS ile ilişkili faktörler için tehlike oranlarını (HR'ler) ve bunların %95 güven aralıklarını (CI) tahmin etmek için bir Cox regresyon modeli kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm analizler IBM SPSS-22 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

### Demografik Özellikler

Çalışmamıza dahil edilen 21 erişkin LHH tanılı hastanın 16 (%76.2)'si erkek, 5 (%23.8)'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı  $42 \pm 15.30$  idi. Tanı yaşı ortalaması ise  $36 \pm 15.77$ 'dir. Hastaların 14 (%66.6)'ünün sigara maruziyeti var iken, akciğer tutulumu saptanan hastaların tamamı sigara kullanıyordu. Yalnız bir hastada LHH ve Erdheim-Chester hastalığı birlikteliği mevcuttu. Toplam beş hastada BRAF V600E mutasyon analizi yapılmış, pozitif saptanan iki hastadan bir (T-LHH) hastaya cerrahi tedavi, MS-LHH tutulumu olan bir hastaya vemurafenib tedavisi verilmiştir.

### Hastaların İlk Değerlendirmesi

Hastaların ilk başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde en sık kemik ağrısı vektörde şişlik (10 hasta) gözlenmiştir. Kemik tutulumu olan diğer iki hasta ise kendiliğinden (spontan) mandibula kırığı ile başvurmuştur. Bu hastaları sıklık sırasına göre solunum şikayetleri (nefes darlığı,

öksürük, üç hasta), ses kısıklığı (1 hasta), boyunda şişlik (1 hasta), kasıkta şişlik (1 hasta), ciltte renk değişikliği ve şişlik (1 hasta), baş ağrısı (1 hasta), bacaklarda şişlik (1 hasta) yakınmaları olan hastalar takip etmiştir. Konstitüsyonel semptomlar ise toplam üç hastada gözlenmiştir. Bu hastaların ilk başvurduğu poliklinikler incelendiğinde en sık kulak burun boğaz polikliniği (5 hasta) olduğu ve ardından ortopedi ve göğüs cerrahisi (4 hasta), göğüs hastalıkları (3 hasta), genel cerrahi, ortopedi ve diş hastalıkları (1 hasta) takip etmektedir. Hastaların tamamı doku tanısı aldıktan sonra hematoloji polikliniğimize sevk edilmiştir.

### Hastalık Evrelemesi

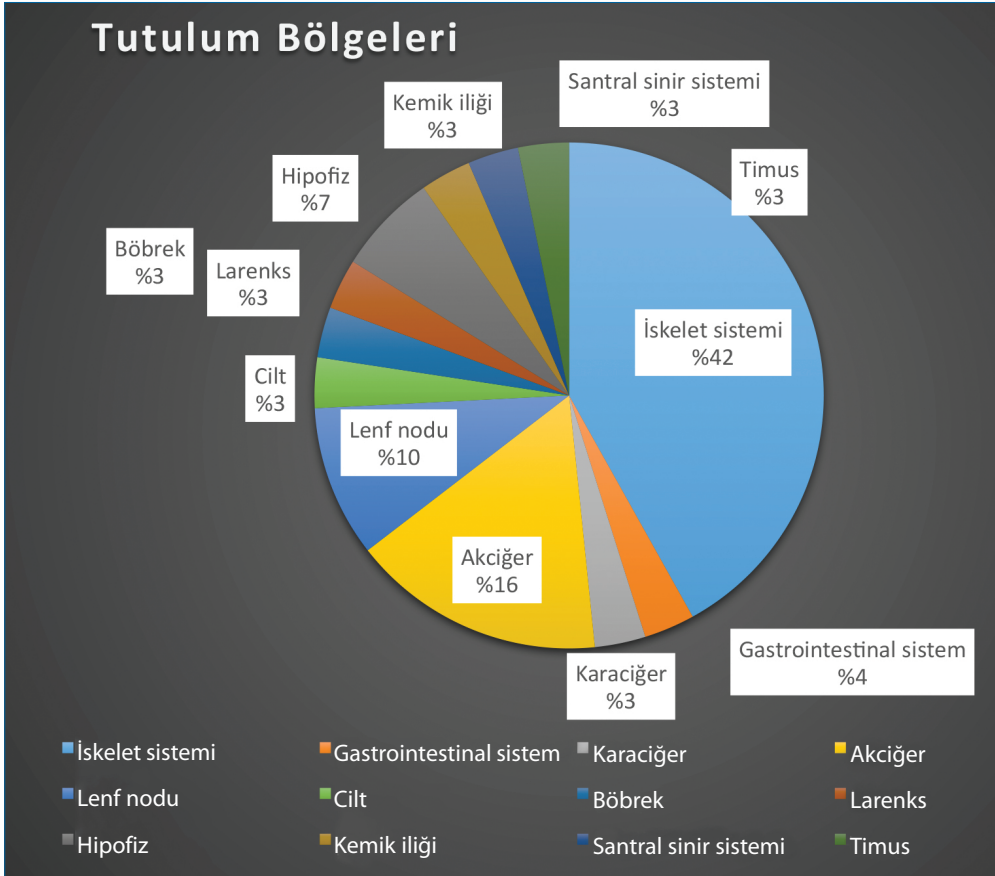
Tanı anında 3 (%14.3) hastada IP-LHH, 8 (%38.1) hastada T-LHH, 2 (%9.5) hastada ise TS-m-LHH tutulum gözlenmiştir. Sekiz hastada (%38.1) ise MS-LHH saptanmıştır.

Tutulan bölgelerin dağılımı grafik 1'de sunulmuştur. Tanı sırasında tüm hastalarda periferik kan sayımı normal sınırlarda değerlendirildi. Gerek T-LHH, TS-m-LHH, gerekse MS-LHH'de en sık tutulum bölgesi kemiklerdi (%71.4). Bunu sırasıyla akciğer (%26.0), hipofiz bezi (%14.3), lenf nodları (%14.3), deri (%4.8), timus (%4.8), böbrek (%4.8), MSS (%4.8), larenks (%4.8) izledi. Kemik tutulum bölgesinin dağılımında ise; vertebra-pelvis (%60), yüz ve kalvarial kemikler (%40), sternum-kostalar (%40), ekstremiteler (%20) saptanmıştır. Kemik bölge tutulumlarının dağılımı grafik 2'de belirtilmiştir.

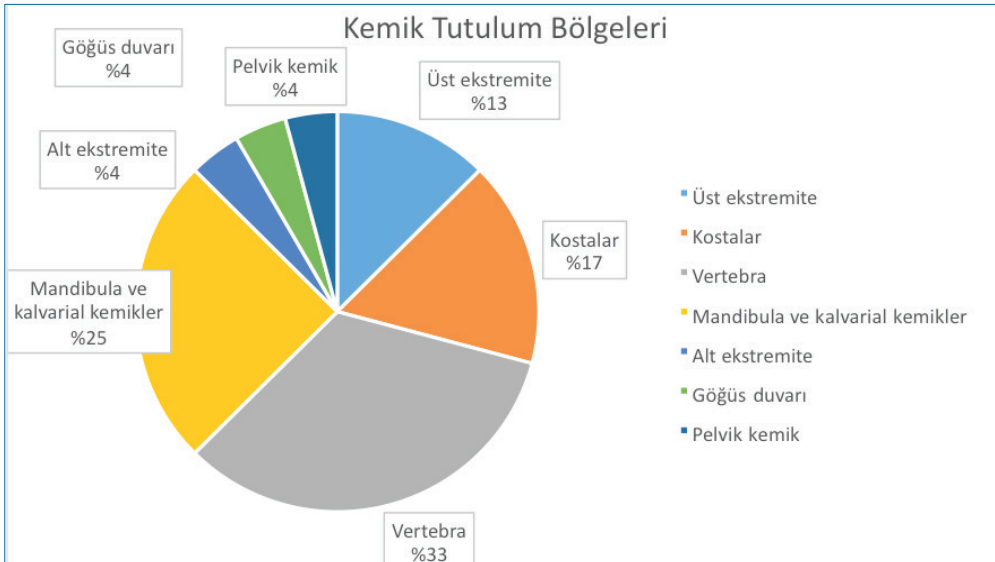
### Tedavi ve Sonuçlar

Üç hastada IP-LHH olup her üçünde de sigara bırakma sonrası klinik cevap alınmıştır. Bir hastanın DLCO'da iyileşme görülürken, SFT'si stabil kalmıştır. Bu hastalardan birine kısa süreli steroid tedavisi de eklenmiştir. T-LHH kemik tutulumlu dört hastaya tek başına cerrahi tedavi yeterli olurken, bir hastaya ise cerrahi sonrası radyoterapi tedavisi eklenmiştir. T-LHH timus ve lenf nodu tutulumu olan birer hasta yine cerrahi eksizyon ile tedavi edilmiştir. T-LHH cilt tutulumu olan hastada ise lokal tedavi edilmiştir. Bu hastalar-tedavi sonrası halen remisyonda izlenmektedir.

TS-m-LHH kemik bölgesi tutulumu olan iki hasta ve MS-LHH dört hastaya (tamamında kemik tutulumu var) sitarabin tedavi uygulanmıştır. MS-LHH bir hasta üçüncü kürde ilaç alerjisi nedeniyle planlanan tedavi süresini tamamlayamamıştır. Yanıt değerlendirmeleri PET-BT ile yapılan toplam altı hastadan beşinde tam cevap sağlanırken, tedavisi üç kürle sınırlı kalan hastada kısmi yanıt gözlenmiştir. Tam cevap sağlanan bir hastada ise dört yıl sonra nüks gelişmiş olup sıralı tedavilere (kladribin, vinblastin-eposid) yanıtız olan hasta son olarak otolog kök hücre nakli sonrası sepsis nedeniyle kaybedilmiştir (sitarabin tedavisinde 44 ay sonra hastalık ilerlemesi gözlenmiş ve 108 ay sonra hasta vefat etmiştir). Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama 72 aylık (24-192 ay) takip süresinden



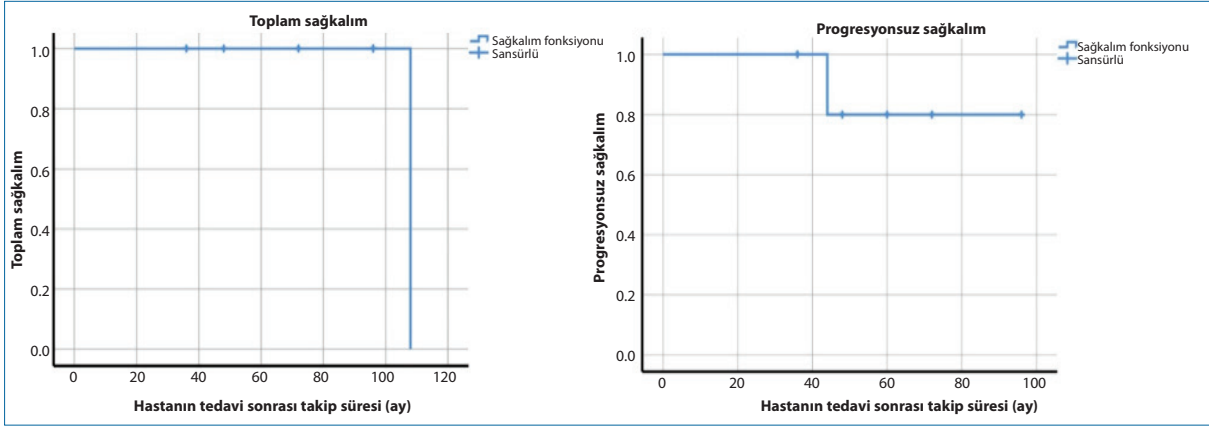
**Grafik 1.** LHH tanısıyla takip edilen hastaların tutulum bölgelerinin dağılımı.



**Grafik 2.** LHH tanısıyla takip edilen hastaların kemik tutulum bölgelerinin dağılımı.

sonra, sitarabin tedavisi alan bir hastada hastalık ilerlemesi gözlemlenirken sitarabin tedavisi alan bir hastada da kısmi yanıt gözlenmiştir. Hipofiz/hipotalamus tutulumu nedeniyle santral diabetes insipidus gelişen MS-LHH bir hastada

radyografik iyileşme sağlanmasına rağmen endokrinopati ve hormon replasmanı ihtiyacı devam etmiştir. Tedavi ilişkili hiçbir hastada derece >1 hematolojik ve hematolojik dışı yan etki gözlenmemiştir. Sitarabin kullanılan hastaların



Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi.

hastalık ilerlemesiz sağkalım ve toplam sağkalım verileri şekilde verilmiştir (Şekil 1).

MS-LHH diğer dört hastadan kemik ve akciğer tutulumu olan iki hastaya sigarayı bırakma, cerrahi ve steroid tedavisi, kemik ve karaciğer tutulumu olan bir hastaya ise vinblastin ve prednizolon tedavisi, kemik ve böbrek tutulumu olan ve BRAF V600E mutasyonu pozitif saptanan hastaya vemurafenib tedavisi verilmiştir.

#### TARTIŞMA ve SONUÇ

Erişkin dönemde LHH görülen bir hematolojik hastalık olduğundan ve tedavi etkinliğini değerlendiren karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmaların azlığından dolayı, standart sistemik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi zorlaşmaktadır. Bu nedenle, sınırlı sayıda hastayı içeren geriye dönük çalışmalar önemli hale gelmiştir. Bu geriye dönük çalışma ile sekiz yıl süresince tek bir merkezde tedavi edilen yetişkin LHH tanılı hastaların klinik özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve uzun dönem takiplerini incelemeyi amaçlamaktadır. Çalışmamız, 21 hastadan oluşmuş olup, çeşitli organ tutulumları ve hastalık yaygınlığı ile yetişkin LHH hastalarının heterojen doğasını ortaya koymaktadır. Ayrıca, özellikle sitarabin kullanımı ile ilgili verilerin sınırlı olması nedeniyle, sistemik tedavi amacıyla altı hastada sitarabin kullanımının etkinliği ve güvenilirliği ayrıca değerlendirilmiştir.

Langerhans hücreli histiyositoz tedavisinde özellikle 2010'lu yıllarda BRAFV600E ve MAPK mutasyonlarının etyopatogenezinde rol oynadığının gösterilmesi ile son yıllarda hedefe yönelik tedaviler ön plana çıkmıştır. Ancak çalışmalarda gerek BRAFV600E gerekse MAPK inhibitörü kullanılan erişkin LHH hasta gruplarında vaka sayılarının çok sınırlı olması, tedavinin etkinlik ve güvenilirliği hakkında net bilgi sunulmasını engellemektedir (20,21). Bunun yanında yanıt oranlarının yüksek olmasına rağmen özellikle ilaç ilişkili yan etkiler nedeniyle ilacı kesme oranlarının yüksekliği ve ilacı kestikten sonra nüks oranlarının yüksekliği kullanımını sınırlandıran en önemli etmenler gibi dur-

maktadır (20). Merkezlerde mutasyon analizine ulaşılabilirliğinin de sınırlı olması sistemik tedavi gerektiren olgular da sitarabin ve kladrabini hala gündemde olmasını sağlamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik profilinde ortalama tanı yaşının 36 ve erkeklerin baskın olduğu (%76.2) gözlenmiş olup, bu sonuç önceki çalışmalarla uyumludur (4,5,22). Özellikle akciğer tutulumu ile başvuran tüm hastaların sigara kullanıyor olması, sigara kullanımı ile pulmoner LHH arasındaki bilinen ilişkiyi desteklemektedir (7). Kohortumuzdaki hastaların %38.1'inin T-LHH, %9.5'inin TS-m-LHH ve %38.1'inin MS-LHH olarak sınıflandırılması, yetişkin LHH'nin genel klinik çeşitliliği yansıtmaktadır (22). Kemik en sık tutulan bölge (%71.4) olup erişkin LHH'de baskın tutulum bölgesi olarak kemiği bildiren önceki çalışmalarla tutarlıdır (9,22). Kemik tutulumunun yüksek sıklığı, şüpheli LHH vakalarının tanısız değerlendirilmesinde kapsamlı iskelet görüntülemesinin önemini vurgulamaktadır.

Tedavi yaklaşımımız hastalığın yaygınlığı ve organ tutulumuna göre değişiklik göstermiştir. T-LHH'li hastalar için cerrahi veya RT gibi lokal tedaviler genellikle yeterliydi ve güncel tedavi önerileriyle uyumluydu (14,16). IP-LHH'li hastalarda, tek başına sigaranın bırakılması her üç vakada da klinik iyileşmeye yol açarak bu hasta grubunun yönetiminde sigaranın bırakılmasının kritik rolü vurgulanmıştır (7,22,23).

Özellikle kemik tutulumunun eşlik ettiği MS-LHH veya TS-m-LHH hastaları için sistemik tedavi olarak öncelikle sitarabin kullanıldı. Sitarabin seçimi, hematolojik hastalıklardaki yerleşik etkinliğine ve yetişkin LHH'deki etkinliğine ilişkin önceki raporlara dayanıyordu (22,24). Sitarabin ile elde ettiğimiz sonuçlar cesaret vericiydi. Çalışmamızda hastalar için ortalama 72 aylık (dağılım 24-192 ay) bir takip süresi bildirilmiş, bir hastada hastalık ilerlemesi görülmüş ve bir hastada kısmi yanıt korunmuştur. Çalışmamızdaki

verileri diğer sistemik tedavide kullanılan kladribin verileri ile karşılaştırıldığında; Adam ve arkadaşları, kladribin ile tedavi edilen hastalar için ortalama 37 aylık (dağılım 15-94 ay) bir takip süresi bildirmiş ve yedi hastanın 6a (%85.7)'sında kalıcı tam remisyona sağlanmış (24). Yirmi dokuz hastaya birinci basamakta, dokuz hasta ise ikinci basamakta sistemik tedavi olarak kladribin tercih edildiği geriye dönük çalışmada da tam yanıt oranları düşük (%26) olsa da, toplam yanıt oranları (%79) benzer düzeyde saptanmıştır (%26 tam yanıt, %53 kısmi yanıt) (25). Hem sitarabin hem de kladribin için bu yüksek yanıt oranları, nükleozid analoglarının yetişkin LHH için etkili tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir. Çalışmada da en önemli farklılık yan etki tablosunda ortaya çıkmaktadır. Cantu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise vinblastin ve prednizolon kolunda %84 oranında tedavi başarısızlığı veya ilk bir yıl içerisinde relaps gözlemlenirken, kladribin ve sitarabin kolunda sırasıyla %59, %21 oranında tedavi başarısızlığı gözlemlenmiştir. Kladribin ve sitarabin arasındaki en önemli fark ise derece 3-4 sitopeni olup, kladribin kolunda %37'ye karşı %20'lik görülme sıklığında artış saptanmıştır (24). Kladribin ile tedavi edilen hastalarda genel olarak görülen yan etki geçici kemik iliği baskılanmasına bağlı hematolojik yan etkilerdir. Farklı bir çalışmada kladribin ile tedavi edilen hastaların %71'inde üçüncü derece lenfopeni görülürken, %14'ünde üçüncü derece nötrojeni görülmüştür (26). Her ne kadar tedavi ilişkili ölüm bildirilmese de, özellikle tedavi döngü sayısının ortalama dört kez olduğu göz önünde bulundurulursa nötrojeni süresinin uzunluğu tedavi seçimi için tek başına yönlendirici olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda ise tedavi iyi tolere edilmiş ve hiçbir derece >1 olumsuz (advers) olay gözlenmemiştir.

Metotreksat/sitarabin, vindesine ve prednizon, sitarabin ve kladribin tek başına alan 201 hastalık geniş bir kohortta yapılan çalışmada da ortalama 43 aylık takip sonunda sitarabinin ilk basamak tedavide kullanımının diğer tedavilere kıyasla toplam sağkalımda üstünlük sağladığı (HR 6.262, %95 CI 1.315-29.820) ve olaysız sağkalım (70.0 aya karşı 20.7 ay, 20.7 aya karşı 24.0 ay, p= 0.001) avantajı sağladığı gösterilmiştir (23). Vinblastin ve prednizolon tedavisi pediatrik LHH için etkin bir tedavi basamağı gibi görülse de, erişkin hastalarda nüks riskinin ve tedavi ilişkili komplikasyonlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (24,27,28)

Çalışmamızdaki uzun süreli takip verileri (medyan 72 ay) erişkin LHH'nin doğal seyri ve tedavi sonuçları hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır. Sitarabin ile tedavi edilen hastalarımızda gözlemlenen GS ve ilerlemesiz sağkalım oranları, küçük örneklem büyüklüğü ile sınırlı olsa da olumludur. Bir hastada dört yıl sonra nüks görülmesi, LHH hastalarında uzun süreli takip ihtiyacını vurgulamaktadır.

Bu bulgular, özellikle kemik tutulumuna eşlik ettiği sistemik tedavi gerektiren yetişkin LHH hastaları için sitarabinin uygulanabilir bir tedavi seçeneği olarak kullanılmasını desteklemektedir. Çalışmamızda sitarabin tedavisi alan yalnızca iki olguda BRAFV600E mutasyon analizi yapılabilmiş ve bir hastada mutasyon saptanmıştır. Önceki çalışmalarda bildirildiği gibi sistemik tedavide sitarabin ve kladribin BRAFV600E mutasyonu pozitif olanlarda da etkilidir (25). Hastamız halen remisyonda takip edildiği hedefe yönelik tedavi nüks durumunda göz önünde bulundurulacaktır.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlamaları bulunmaktadır. Geriye dönük yapısı ve küçük örneklem büyüklüğü bulgularımızın genellenilebilirliğini sınırlamaktadır. Çoğu hastada BRAF V600E mutasyon testinin yapılamaması, LHH'deki prognostik ve tedavi etkilerinin giderek daha fazla tanınması göz önüne alındığında başka bir sınırlamadır. Yetişkin LHH için optimal tedavi stratejilerini daha fazla aydınlatmak için daha büyük hasta gruplarının dahil edildiği karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamız yetişkin LHH özellikle sistemik tedavi olarak sitarabin kullanımı ile ilgili sınırlı verinin olması bakımından literatüre katkıda bulunmaktadır. Bulgular, sınırlı hastalık için sınırlı tedaviler ve yaygın veya çoklu sistem tutulumu için sistemik tedavi ile LHH yönetimine özel bir yaklaşımı desteklemektedir. Langerhans hücreli histiositoz moleküler patogeneze ilişkin anlayışımız geliştikçe, BRAF inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilerin yerleştirilmesi yetişkin LHH hastaları için sonuçları daha da iyileştirebilir.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 20.06.2023, Karar no: 2023-231).

## 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: MY, SS; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: HZ; Verilerin toplanması: EKG, EÇ; Makalenin yazımı: MY, SS; Onaylama: MA.

## KAYNAKLAR

1. Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)-a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994;331:154-60. <https://doi.org/10.1056/NEJM199407213310303>

2. Nezelof C, Basset F. An hypothesis Langerhans cell histiocytosis: The failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:398-400. <https://doi.org/10.1002/psc.10463>
3. Tuysuz G, Yildiz I, Ozdemir N, Adaletli İ, Kurugoglu S, Apak H, et al. Langerhans Cell histiocytosis: Single center experience of 25 years. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019;11:e2019035. <https://doi.org/10.4084/mjihid.2019.035>
4. Singhi AD, Montgomery EA. Gastrointestinal tract langerhans cell histiocytosis: A clinicopathologic study of 12 patients. *Am J Surg Pathol* 2011;35(2):305-10. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31820654e4>
5. Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, Horan PJ, Choma TJ, Murphey MD, et al. Langerhans' cell histiocytosis in patients older than 21 years. *Clin Orthop Relat Res* 2000;379:231-5. <https://doi.org/10.1097/00003086-200010000-00027>
6. Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):354-9. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.02.012>
7. Yousem SA, Dacic S, Nikiforov YE, Nikiforova M. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: Profiling of multifocal tumors using next-generation sequencing identifies concordant occurrence of BRAF V600E mutations. *Chest* 2013;143:1679-84. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1917>
8. Roden AC, Hu X, Kip S, Castellar ERP, Rumilla KM, Vrana JA, et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: Clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:548-51. <https://doi.org/10.1097/PAS.000000000000129>
9. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: Diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85(10):2278-90. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990515\)85:10<2278::AID-CNCR25>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990515)85:10<2278::AID-CNCR25>3.0.CO;2-U)
10. Sconocchia T, Fobelteder J, Sconocchia G, Reinisch A. Langerhans cell histiocytosis: Current advances in molecular pathogenesis. *Front Immunol* 2023;14:1275085. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1275085>
11. Grois N, Potschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):228-33. <https://doi.org/10.1002/psc.20425>
12. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2018;379(9):856-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1607548>
13. Mansour MJ, Mokbel E, Fares E, Maddah J, Nasr F. Adult Langerhans cell histiocytosis with pulmonary and colorectal involvement: A case report. *J Med Case Rep* 2017;11:272. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1428-7>
14. Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022;139(17):2601-21. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014343>
15. Héritier S, Emile JF, Barkaoui MA, Thomas C, Fraïtag S, Boudjemaa S, et al. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3023-30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9508>
16. Bezdjian A, Alarfaj AA, Varma N, Daniel SJ. Isolated langerhans cell histiocytosis bone lesion in pediatric patients: systematic review and treatment algorithm. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153(5):751-7. <https://doi.org/10.1177/0194599815598969>
17. Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakopson A, et al. A randomized trial of treatment for multisystem langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138(5):728-34. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111331>
18. Hervier B, Haroche J, Arnaud L, Charlotte F, Donadieu J, Neel A, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. *Blood* 2014;124(7):1119-26. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-543793>
19. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2020;135(16):1319-31. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000934>
20. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, Blay JY, Puzanov I, Chau I, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: Analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol* 2018;4:384-8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5029>
21. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, Drill E, Buthorn J, Ki M, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature* 2019;567:521-4. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1012-y>
22. Cao XX, Duan MH, Zhao AI, Cai H, Chen J, Gao XM, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with adult Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol* 2022;97:203-8. <https://doi.org/10.1002/ajh.26412>
23. Hazim AZ, Ruan GJ, Hu M, Ravindran A, Rech KL, Young JR, et al. Langerhans cell histiocytosis with lung involvement in isolation and multisystem disease: Staging, natural history, and comparative survival. *Am J Hematol* 2021;96:1604-10. <https://doi.org/10.1002/ajh.26355>
24. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClain KL. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One* 2012;7(8):e43257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043257>
25. Goyal G, Abeykoon JB, Hu M, Young JR, Shah MV, Bennani NN, et al. Single-agent cladribine as an effective front-line therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol* 2021;96(5):E146-50. <https://doi.org/10.1002/ajh.26119>
26. Adam Z, Szturz P, Vanicek J, Moulis M, Pour L, Krejci M, et al. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in frontline chemotherapy for adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center study of seven cases. *Acta Oncologica* 2013;52:994-1001. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.716164>
27. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:72. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-72>
28. Tazi A, Lorillon G, Haroche J, Neel A, Dominique S, Aouba A, et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: A multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0651-z>