

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Rituksimab Temelli Rejimlerin Sağkalıma Katkısı

Contribution of Rituximab-Based Regimens to Survival in the Treatment of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma

Fatma KEKLİK KARADAĞ¹ ID, Murat AYSİN² ID, Derya DEMİR³ ID, Ajda GÜNEŞ⁴ ID, Nur SOYER⁴ ID, Nazan ÖZSAN³ ID, Özgür ŞANLI⁵ ID, Fahri ŞAHİN⁴ ID, Filiz VURAL⁴ ID, Mahmut TÖBÜ⁴ ID, Mine HEKİMGİL³ ID, Güray SAYDAM⁴ ID

¹ İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL), B hücre kökenli nadir görülen bir hastalıktır. Uzun yıllar boyunca klasik Hodgkin lenfoma (HL) gibi tedavi edilirken HL'ye kıyasla daha yavaş ilerleyen NLPHL, farklı klinik ve patolojik özellikler göstermektedir. Günümüzde B hücreli Hodgkin dışı lenfomalara benzer şekilde tedavi edilmesiyle daha başarılı sonuçların olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızda, NLPHL'li hastalarımızın değerlendirilmesi ve rituksimab (R) içeren tedavi alanlar ile almayanların genel sağkalım (GS) ve hastalısız sağkalım (HS) durumlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimizde 2012-2022 yılları arasında NLPHL tanısı almış hastaları retrospektif olarak inceledik. Çalışmamızın birincil sonlanım noktası, NLPHL hastalarının R temelli tedavi alıp almadığının değerlendirmesi; ikincil sonlanım noktası ise R alanlarda GS ve HS arasındaki ilişkinin gösterilmesidir. Hastaların demografik özellikleri, tedavileri, nodal bölge dışı hastalık, bulky kitle, tedaviye yanıt, son kontrol tarihi ve hayatta olup olmadıkları hasta dosyalarından olarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda ortalama yaşı 43 (aralık, 21-77) olan 38 hasta değerlendirildi ve 21 (%55)'i erkekti. Evre I ve II hastalığı olan 10 (%26.3), evre III ve IV hastalığı olan 27 (%71) hasta vardı. Bir hastaya tek başına R, iki hastaya R-ABVD, 20 hastaya da R-CHOP tedavisi olmak üzere toplam 23 hastaya R temelli tedaviler uygulanmıştır. R verilmeyen 15 hastanın tamamına ABVD tedavisi uygulanmıştır. Her iki grupta demografik verilerin ve klinik özelliklerin dağılımı benzerdi. R almayan grupta B semptomları daha sık ($p=0.045$) ve ilk sıra tedaviye yanıtız hasta sayısı daha fazlaydı [0'a karşı 3/15 (%23.1), $p=0.040$]. R temelli tedavi alan hastalarda bir yıllık GS (%100'e karşı %86.7, $p=0.002$) ve beş yıllık HS (%100'e karşı %64.6, $p=0.002$) daha yüksekti. R almayanlarda beş yıllık GS oranı %64.2'ye düşmektedir.

Sonuç: Ülkemizde ilk kez yapılan NLPHL hastalarında tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada tedavi gereksinimi olan hastalarda tedaviye R eklenmesinin hem GS ve hem de HS avantajı sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nodüler lenfosit predominant; Hodgkin lenfoma; sağkalım; anti-cd20 tedavi

Makale atfı: Keklik Karadağ F, Aysin M, Demir D, Güneş A, Soyer N, Özsan N ve ark. Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma tedavisinde rituksimab temelli rejimlerin sağkalıma katkısı. LLM Dergi 2024;8(2):73-79.

Yazışma Adresi

Fatma KEKLİK KARADAĞ

İzmir Şehir Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

Geliş: 22.06.2024 - **Kabul:** 26.07.2024

E-posta: fatma_keklik86@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) is a rare disease of B cell. However, it has been treated like classical Hodgkin lymphoma (HL) for many years, NLPHL, which has an indolent course compared to HL, shows quite different clinical and pathological features. Better outcomes were reported with B cell non-Hodgkin lymphoma-like therapies. In our study, we aim to evaluate our NLPHL patients and compared the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of patients who treated with rituximab (R) and without.

Patients and Methods: We retrospectively reviewed patients with NLPHL diagnosed between 2012 and 2022 in our center. The primary endpoint of our study was to evaluate and classify NLPHL patients according to R-based regimen and the secondary endpoint was to show any relationship with R therapy and OS and PFS. Medical records were used to assess patient demographics, treatment, stage, extra nodal involvements, bulky disease, response to treatment, and survival status.

Results: Thirty-eight patients with a median age of 43 (range, 21-77) were evaluated and 21 (55%) of the patients were male. There were 10 (26.3%) patients with stage I and II, and 27 (71%) patients with stage III and IV. R-based treatments were given to a total of 23 patients, including R (n= 1), R-ABVD (n= 2), and R-CHOP (n= 20). All 15 patients without R were treated with ABVD. Demographic and clinical features were similar in both groups. B symptoms were more frequent ($p= 0.045$) and refractory patients were higher [0 vs. 3/15 (23.1%), $p= 0.040$] in the group without R. One-year OS (100% vs. 86.7%, $p= 0.002$) and five-year PFS (100% vs. 64.6%, $p= 0.002$) were higher in the group with R. The five-year OS drops to 64.2% in patients without R.

Conclusion: In this study, which was conducted for the first time in our country to compare the treatment options in NLPHL patients, both OS and PFS advantages were showed by R-based regimens.

Key Words: Nodular lymphocyte predominant; Hodgkin lymphoma; survival; anti-cd20 treatment

GİRİŞ

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL), Hodgkin lenfomanın (HL) yavaş seyirli formu olarak bilinir ve HL hastalarının %5'ini oluşturur. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde oldukça nadir bir hastalık olan NLPHL'nin yıllık insidansı 8-9/10.000.000 vaka olarak bildirilmiştir (1,2). Her ne kadar HL'nin alt tipi olarak tanımlansa da NLPHL; başvuru semptomları, patolojik bulguları, klinik seyir ve prognostik özellikleri ile klasik HL (kHL) tiplerinden belirgin şekilde farklıdır. NLPHL, kHL'deki Reed-Sternberg (H-RS) hücrelerinin aksine, genellikle CD30 ve CD15 ekspresyonu bulunmayan, CD20 pozitif lenfosit ağırlıklı (LP) hücreler ile karakterize ve yavaş seyirlidir. Bu farklılıklar nedeniyle, 2022'de Uluslararası Konsensus Sınıflaması (International Consensus Classification, ICC) tarafından nodüler lenfosit predominant B hücreli lenfoma olarak isimlendirilmiştir (3).

Ortanca tanı yaşı yaklaşık 40 civarında olup erkeklerde kadınlardan yaklaşık üç kat daha sık görülmektedir (1,4). Hastaların çoğu tanı anında erken evrededir ve iyi prognostik özellikler taşır. Ancak Hodgkin dışı lenfomalara (HDL) dönüşüm veya relaps geliştiğinde klinik seyir kötüleşir. Erken evre ve olumsuz risk faktörlerinin (bulky kitle, nodal bölge dışında hastalık tutulumunun olması, sedimantasyon yüksekliği gibi) yokluğunda bekle-gör, cerrahi rezeksiyon, tek başına radyasyon tedavisi (RT) ve tek ajan ritüksimab (R) gibi tedavi seçenekleri tercih edilir (5,6). İleri evre hastalığı olanlarda ise kHL tedavilerindeki gibi doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) veya B hücreli HDL'lerdeki siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (CHOP) içeren rejimler yaygın olarak tercih edilmiştir (7). CD20 pozitifliği olan bu hasta grubunda R

kullanılmasının sonuçları iyileştireceği fikrinden yola çıkılarak R tedavisinin NLPHL'de etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (8-11). NLPHL'ye yönelik tedavi yaklaşımlarını doğrudan karşılaştıran herhangi bir randomize çalışma bulunmamaktadır. Ancak son yıllarda, tek başına veya geleneksel kemoterapi ile kombinasyon halinde R tedavisinin kullanımı ile ilgili veriler artmıştır.

Çalışmamızda, R temelli tedavi alan NLPHL hastalarında genel sağkalım (GS) ve hastaliksız sağkalım (HS) verilerinin daha iyi olduğu hipotezi temel alınarak NLPHL tanılı hastalarımızın değerlendirilmesi ve bu hasta grubunda R içeren tedavi alanlar ve R almayan hastaların klinik, laboratuvar özellikleri ve sağkalım verilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2012-Aralık 2022 tarihleri arasında NLPHL tanısı alan, 18 yaş ve üzerindeki 41 hastanın verileri geriye dönük olarak tarandı. NLPHL'nin histolojik tanısı merkezimizde hematoloji alanında uzman patoloğlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre konuldu (12). Yalnızca radyoterapi ile tedavi edilen evre I hastalığı olan üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya tek başına veya RT ve/veya kemoterapi ile birlikte anti-CD20 olan R tedavisi verilen ve R tedavisi içermeyen kemoterapi verilen 38 hasta dahil edildi.

Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, tanı tarihi), uygulanan tedaviler, hastalık evresi, nodal bölge dışında hastalık tutulumu ve bulky kitle varlığı, B semptomlarının olup olmadığı, tedaviye yanıt durumları, son kontrol tarihi ve takip süreleri hasta dosyalarından

değerlendirildi. Tanı anındaki hemoglobin (Hb) seviyesi, hematokrit seviyesi, trombosit sayısı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, albümin, laktat dehidrogenaz düzeyi (LDH) ve ferritin düzeyleri kaydedildi. Ayrıca takip süresinde hastalığın ilerlemesi, yüksek dereceli lenfomaya dönüşmesi ve uzun vadeli toksisiteleri araştırıldı. Hastalar, R temelli tedavi alanlar (RT ile birlikte veya tek başına R, R-ABVD veya R-CHOP rejimleri) veya R tedavisi almayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun klinik, laboratuvar ve sağkalım verileri karşılaştırıldı.

İlk evreleme, yalnızca bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve kemik iliği biyopsisi yapılan hastalar için Cotswolds modifiye Ann Arbor sınıflandırması ile florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) yapılan hastalar için 2014 Lugano sınıflandırması ile yapıldı. Bulky hastalık, tanı anında 5 cm'den büyük kitle varlığı olarak tanımlandı. Yanıt değerlendirmesi, tedavi sonunda FDG-PET/CT taramasının kullanılabilirliğine göre 2007 revize yanıt kriterleri veya 2014 Lugano sınıflandırma kriterleri izlenerek değerlendirildi.

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası, NPLHL hastalarını R tedavisine göre değerlendirmek ve sınıflandırmak; ikincil sonlanım noktası ise R temelli rejim ile GS ve HS arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını göstermekti. HS, tedavinin başlangıcından hastalığın ilerlemesine, nüks etmesine, daha ileri tedavinin başlatılmasına, B-HDL'ye histolojik dönüşüme veya herhangi bir nedenden dolayı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Bu olayların hiçbiri gerçekleşmemişse, son takip tarihinde HS sansürlenmiştir. GS, tedavinin başlangıcından herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar ölçüldü ve hayatta kalma durumunun son tarihinde sansürlenildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS istatistik 20 yazılımı (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı veriler yüzde olarak verildi. Normal dağılım gösteren iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında independent samplest test ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ki-kare-çapraz tablolar, nitel değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek için kullanıldı. Çok değişkenli Cox regresyon modeline yalnızca tek değişkenli analizdeki anlamlı istatistiksel değişkenler dahil edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağkalım analizleri, Kaplan-Meier eğrileriyle belirlendi. GS, tanı anından ölüme veya son ziyarete kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hasta grupları arasındaki karşılaştırmalar log-rank testi kullanılarak yapıldı.

Etik

Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına

ve 1964 Helsinki Bildirgesine ve ardından yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yürütülmüştür. Bu çalışma için onay Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Tarih: 24.08.2023, Karar No: 23-8T/19).

BULGULAR

Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın yaş ortalaması 46.4 ± 16.5 olup ortalanca yaş 43 (aralık, 21-77) saptandı. Hastaların 21 (%55)'i erkekti. En sık aksiller ($n=11$, %28.9) ve servikal ($n=11$, %28.9) bölge lenf nodu biyopsilerinden tanı konulmuştu. Evre I ve II olan 10 (%26.3) hasta varken, evre III ve IV hastalığı olan hasta sayısı sırasıyla 17 (%44.7) ve 11 (%28.9) idi. Tanıda bulky kitlesi olan 2/38 (%5.2), nodal bölge dışında tutulumu olan 4/38 (%10.4) hasta vardı. B semptomlarından en az birinin olduğu 13/38 (%34.2) hasta vardı. Tanı anında anemi ($hb < 10$ /dL) varlığı 4/38 (%10.5); trombositopeni ($< 100 \times 10^9/L$) varlığı 3/38 (%7.8); LDH yüksekliği 4/35 (%11.4); sedimantasyon yüksekliği 6/26 (%23) hastada saptandı.

PET/BT incelemesinde kemik iliği tutulumu olan beş hastadan ikisinde kemik iliği tutulumu, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile doğrulanmış ancak diğer üç hastanın biyopsi incelemesinde infiltrasyon bulgusuna rastlanmamıştır. İmmünohistokimyasal değerlendirmede 3/38 (%7.89) hastada Epstein-Barr virüs (EBV) ile kodlanmış küçük nükleer RNA (EBER) pozitifliği saptandı. Hastaların tamamında CD15 negatif; CD20 pozitif; 10 (%26.3) hastada CD30 pozitifliği vardı. İki hastanın NPLHL tanısından önce başka bir lenfoma (biri nodüler sklerozan kHL, diğeri yaygın büyük HDL) tanısı vardı. Her iki hasta da daha önceki lenfomalara yönelik tedavi almış olup; bir hasta kHL tanısından beş yıl sonra; diğeri yaygın büyük HDL tanısından iki yıl sonra NPLHL tanısı almıştır.

Rituksimab Temelli Tedavi Alan ve Rituksimab Tedavisi Almayan Hastaların Karşılaştırılması

Bir hastaya tek başına R, iki hastaya R-ABVD, 20 hastaya da R-CHOP tedavisi olmak üzere toplam 23 hastaya R temelli tedaviler verilmiştir. R verilmeyen 15 hastanın tamamına ABVD tedavisi uygulanmıştır. R temelli tedaviler alan ve R tedavisi almayan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Her iki grup arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdir. Klinik özellikleri karşılaştırıldığında ise hastalık evreleri, bulky kitle varlığı, nodal bölge dışında hastalık tutulumu, kemik iliği tutulumu açısından fark görülmezken R almayan hastalarda B semptomları daha sık [R temelli tedavi alanlarda 5/23 (%21.7) vs. R almayanlarda 8/15 (53.3), $p=0.045$] izlenmiştir. Her iki grupta tanı anında Hb, sedimantasyon, LDH, albümin gibi laboratuvar verileri arasında fark yoktur (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların tanı anındaki demografik ve klinik özellikleri

Özellikler n= 38, n (%)	Ritüksimab Alanlar (n= 23)	Ritüksimab Almayanlar (n= 15)	p
Yaş, Yıl, Ortalama [\pm SD Ortanca (Aralık)]	42.9 \pm 15.7 40 (21-69)	51.7 \pm 16.7 55 (21-77)	0.106*
Cinsiyet			
Erkek	14 (60.9)	7 (46.7)	0.389**
Kadın	9 (39.1)	8 (53.3)	
Tanıda Biyopsi Yapılan Bölge			
Aksiller	8 (34.8)	3 (20.0)	0.431***
Servikal	4 (17.4)	7 (46.7)	
İnguinal	3 (13.0)	2 (13.3)	
Mediastinal	1 (4.3)	1 (6.7)	
Diğer	11 (30.3)	9 (13.4)	
Kemik İliği Tutulumu Olanlar⁶	0	2 (14.3)	0.137***
Ann-Arbor Evre			
I	3 (13.0)	0	0.178***
II	4 (17.4)	3 (20.0)	
III	12 (52.2)	5 (35.7)	
IV	4 (17.4)	7 (46.7)	
Bulky Kitle Olanlar	2 (8.7)	0	0.509****
B Semptomu Olanlar	5 (21.7)	8 (53.3)	0.045**
Ekstranodal Tutulum Olanlar	4 (19.0)	0	0.552***
Takip Süresi, Medyan (Ay)	30 (7-111)	24 (3-100)	0.834***
Tedaviye Yanıt Durumu			
Tam yanıt	23 (100)	9 (60)	
Kısmi yanıt	0	1 (6.6)	
Stabil hastalık	0	1 (6.6)	
Yanıtız	0	3 (20)	0.040***
Takipte Nüks Gelişenler	0	4 (26.7)	1.000***
EBER Pozitif Olanlar	2 (8.7)	1 (7.1)	1.000***
CD30 Pozitif Olanlar	6 (28.6)	4 (26.7)	1.000***

*Student t test, **Pearson's ki-kare test, ***Fisher's exact test.

⁶Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde hastalık infiltrasyonu olan hastalar.**Tablo 2. Hastaların laboratuvar bulguları**

Özellikler, Ortanca (Min-Maks)	Ritüksimab Alanlar (n= 23)	Ritüksimab Almayanlar (n= 15)	p*
Hb (g/dL)	13.8 (8.2-16.7)	12.9 (8.5-16.7)	0.567
Lökosit (x10 ⁹ /L)	7.2 (2.4-11.2)	6.3 (2.1-12.5)	0.951
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	2.3 (0.5-5.5)	1.8 (0.7-7.3)	0.233
Trombosit (x10 ⁹ /L)	245 (105-440)	240 (35-379)	0.829
LDH	199 (133-395)	207 (157-382)	0.119
Sedimantasyon	7 (1-76)	13 (1-96)	0.322
Albümin	4.6 (3.2-5.5)	4.5 (2.6-5.4)	0.479

*Mann-Whitney U test.

Hb: Hemoglobin, LDH: Laktat dehidrogenaz.

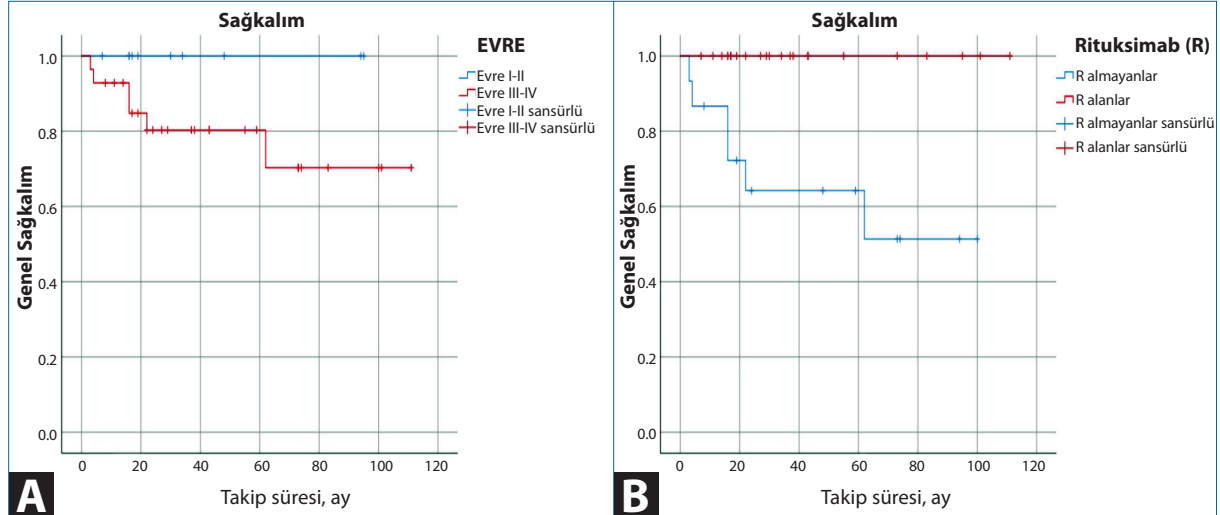
R temelli tedavi alan hastaların tamamında ilk sıra tedavi sonrası tam yanıt elde edilirken R almayan hastaların %60'ında tam yanıt elde edilmiştir. R almayan hastalarda ilk sıra tedaviye yanıtız olanlar daha sıktır [0'a karşı 3/15 (%23.1), $p=0.040$]. Ototolog kök hücre nakli yapılmış olan dört hasta (üç hasta ilk sıra tedaviye yanıtız, bir hasta ilk sıra tedaviden sekiz ay sonra nüks gelişen hastadır) olup tamamı R almayan gruptadır. Takip süresince dört hastada nüks izlenmiştir. Bu hastaların tamamı R almayan gruptadır. Hiçbir hastada histolojik transformasyon gelişmezken bir hastada izlemde nöroendokrin tümör gelişmiştir.

Sağkalım

Tüm hastalar için takip süresi ortalama 41 ay, medyan 29.5 ay (aralık, 3-111) olup olgu serimizin genel sağkalım oranı %84.2 ($n=32/38$) ve ortalama sağkalım süresi 92.2 ay (78.5-105.9) bulundu. Evre I-II hastalarının hiçbirisi izlem süresince hayatını kaybetmemiştir, bir ve beş yıllık sağkalım oranı %100.0'dür. Evre III ve IV olan hastaların ise bir yıllık GS oranı %92.9; beş yıl %80.3'tür (Şekil 1A). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kadın hastalarda sağkalım (beş yıllık GS %89.5'e karşı %80.9, $p=0.279$) daha düşüktür. GS süresi erkeklerde 91.2 ay (%95 CI, 79.6-102.8) iken; kadınlarda 83.8 (%95 CI, 61.1-106.4) ay olup daha kısadır.

R temelli tedavi alan hastalarda GS daha yüksek bulunmuştur ($p=0.002$). Bir yıllık GS R alanlarda %100 iken R almayanlarda %86.7 ve bu grupta beş yıllık GS oranı %64.2'ye düşmektedir (Şekil 1B). R içeren tedavi alan hasta grubunda ortanca 30 aylık takipte hiçbir hastada progresyon izlenmemişken R almayan hasta grubunda ortanca 24 aylık takipte dört hastada ilerleme/nüks gelişmiştir. Nüksler sırasıyla 10, 48, 48 ve 72. aylarda görülmüştür. R içeren tedavi alanlarda bir ve beş yıllık HS %100 iken R almayanlarda bir ve beş yıllık HS sırasıyla %80 ve %64.6'dır ($p=0.002$).

Sağkalım üzerine etki eden risk faktörleri değerlendirildiğinde; ileri yaş, anemi ve B semptomlarının varlığının olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (p değerleri sırasıyla; 0.027; 0.044; 0.023) (Tablo 3). Yaş, sağkalım açısından anlamlı bir risk faktörü olup yaştaki her bir birim artış mortalite riskini 1.1 kat artırmaktadır. Tanı anındaki hb düzeyinin her bir birim artışı mortalite riskini yaklaşık üçte bir oranında azaltmaktadır. Tanı anındaki diğer laboratuvar değerlerinin (lökosit, trombosit sayısı, LDH, albümin ve sedimantasyon düzeyi) ise sağkalım üzerine etkisi yoktur ($p>0.05$). B semptomlarının varlığında beş yıllık GS %58 iken yokluğunda %100 ($p=0.004$) saptanmıştır.



Şekil 1. Hastaların Ann-Arbor evrelerine ve rituksimab (R) tedavisi alıp almamasına göre sağ kalım analizi. **A.** Evre I-II olan hastalarda bir ve beş yıllık genel sağkalım (GS) oranı %100.0'dür. Evre III ve IV olan hastaların ise bir yıllık GS oranı %92.9; beş yıllık GS oranı %80.3'tür. **B.** R temelli tedavi alan hastalarda bir yıllık GS oranı %100 iken R almayanlarda GS oranı %86.7'dir ($p=0.002$).

Tablo 3. Sağkalımı etkileyen faktörlerin uni-varyant cox regresyon analizi

Özellik	Tek Değişkenli	
	HR (%95 CI)	p
Yaş	1.10 (1.01-1.20)	0.027
Hemoglobin	0.68 (0.46-0.99)	0.044
B Semptomları	12.21 (1.41-105.61)	0.023

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, NPLHL hastalarımızın verileri sunulmuş olup ayrıca ülkemizde NPLHL tedavisinde R kullanılmaya başlandıktan sonraki dönemde R temelli rejimler alan hastalar ile daha önce R almayan hastaların verileri karşılaştırılmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri, NPLHL'nin erkeklerde daha sık (%55) görüldüğünü ve medyan yaşın 43 olduğunu doğrulamıştır (7,9,13). Ancak çok merkezli ve geniş hasta sayısına sahip çalışmalarda genellikle erken evre hastaların çoğunlukta olduğu belirtilmiş olsa da bu çalışmada tedavi stratejileri karşılaştırıldığı için bekle-gör ve sadece RT uygulanan erken evre hastalar dışlanmıştır. Bu nedenle, ileri evre hasta (n= 17/27, %62.9) sayısı daha fazla izlenmiştir.

Klasik olarak NPLHL'de CD20 pozitif, CD30, CD15 ve EBV negatif saptanmaktadır. Hastalarımızın tamamında CD20 pozitif CD15 negatif izlenmiştir; ancak 10 (%26.3) hastada CD30 pozitif saptanmıştır. Seliem ve arkadaşları tarafından 220 NPLHL hastasının değerlendirildiği bir çalışmada 21 (%9.5) hastada CD30 pozitifliği bildirilmiştir (14). Çalışma grubumuzda CD30 ekspresyonunun daha yüksek oranda saptanmış olmasının nedeni, odaksal veya minimal düzeydeki CD30 ifadelerinin de pozitif olarak kabul edilmesiyle ilişkilendirilmiştir. NPLHL vakalarının %5'inden azında LP hücrelerinde EBV tespit edilebilmektedir (15,16). Ancak çalışma grubumuzdaki 38 hastanın 3 (%7.89)'ünde immünohistokimyasal olarak EBER pozitif bulunmuştur.

İleri evre NPLHL'de optimal tedavi seçeneği net olarak bilinmemektedir. Ancak, kHL tedavisinden alışkın olduğumuz ABVD kemoterapisi ile 10 yıllık nüks veya histolojik transformasyon riski %40'a varan oranlarda rapor edilmiş olup farklı tedavi stratejilerinin aranmasına zemin hazırlamıştır (17). MD Anderson kanser merkezinden 2017'de bildirilen çalışmada R-CHOP tedavisi verilen ileri evre NPLHL tanılı 14 hastanın tamamında tam yanıt elde edilmiş ve ortalama 6.6 yıllık takip süresinde beş yıllık HS oranı %85.7 olması üzerine R tedavisinin NPLHL tedavisine eklenmesinin katkılarını gösteren çeşitli çalışmalar sunulmuştur (10). Erken evre hastalıkta yavaş seyirli olması sebebiyle yoğun tedavi seçeneklerinin katkısı sınırlıyken, ileri evre hastalıkta R içeren tedavilerin kullanılmasının avantajları gösterilmiştir. R tedavisinin ABVD veya CHOP kemoterapisine eklenmesiyle evre II-IV hastalarda beş yıllık HS ve OS sırasıyla %89.6 ve %98.8 olarak rapor edilmiştir (9). Alman Hodgkin lenfoma çalışma grubu (GHSG) tarafından yürütülen olumsuz risk faktörleri olmayan evre IA hastaları içeren faz II klinik çalışmada dört hafta boyunca haftada bir R tedavisi uygulanarak toksisiteden kaçınılması amaçlanmıştır (18). Bu çalışmaya dahil edilen 28 hastanın tamamında tam yanıt elde edilirken derece III-IV toksisite bildirilmemiştir (18). Ancak uzun vadeli hastalık kontrolü tek başına RT uygulanan hastalardan daha düşük saptanmış olup 10 yıllık HS %51.1'dir (18).

Birinci basamak tedavide R'in rolünün değerlendirilmesini amaçlayan çok merkezli İtalyan çalışmasında, evre II-IV hastalığı olan 193 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 81'ine yalnızca kemoterapi (ABVD), 112'sine R-ABVD ya da R-CHOP kemoimmünoterapisi uygulanmıştır (9). R içeren tedavi alan hastalarda beş yıllık HS oranı %89.6 olarak bulunmuş ve bu oran, R almayan hasta grubuna (%72.7) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. R içeren grupta beş yıllık GS %98.8 iken, R almayan grupta %95 olarak belirlenmiş ve GS açısından her iki grup arasında fark gözlemlenmemiştir (9). R içeren tedavilerin ileri evre hastalıkta HS açısından katkı sağladığını ancak olumsuz risk faktörleri olan veya olmayan erken evre hasta grubunda avantajının olmadığını gösteren az hasta sayısına sahip prospektif çalışmalar mevcuttur (19). Bizim çalışmamızda da R temelli tedavi alan hastalarda GS daha yüksek bulunmuştur (bir yıllık GS %100'e karşı %86.7, p= 0.002). R içeren tedavi grubunda ortalama 30 aylık takipte hiçbir hastada progresyon izlenmemişken, R almayan grupta ortalama 24 aylık takipte dört hastada progresyon/nüks gelişmiştir. Beş yıllık HS %100'e karşı %64.6'dır (p= 0.002).

NPLHL hastalarında klinik seyri öngörmede sedimantasyon yüksekliği, ileri yaş ve bulky kitle varlığı ve anemi gibi pek çok faktör bugüne kadar analiz edilmiştir. Anemi, sedimantasyon yüksekliği, ileri yaş, nodal bölge dışında hastalık tutulumunun olması, dört ve daha fazla nodal bölgenin tutulmuş olması ve dalak tutulumu gibi faktörler olumsuz prognostik özellikler olarak tanımlanmıştır (13,20). Çalışma grubumuzda ise yaş, anemi ve B semptomlarının varlığıyla ölüm riskinin arttığı uni-varyant analizlerde gösterilmiştir. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle çoklu regresyon analizleri yapılamamıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları, retrospektif bir özellik taşıması, tek merkez verilerine dayanması ve görece az sayıda hasta içermesidir. Ayrıca, geriye dönük dosya kayıtları incelendiği için veri kısıtlılığı nedeniyle tedavi ilişkili yan etkiler karşılaştırılamamıştır. Hasta sayısının azlığı nedeniyle hastalık evresine göre tedaviye yanıt oranları ve yanıt oranları ile sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Bununla birlikte, oldukça nadir görülen bu hasta grubunda ülkemizde verilen tedavilerin etkinliğinin değerlendirildiği ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Çalışmamız, daha fazla hasta ile yapılan büyük çaplı analizlerde, ülkemize ait verilerin zenginleştirilmesi ve hastalık evrelerine göre R tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda NPLHL hastalarının özelliklerinin daha önce bildirilen çalışmalar ile benzer olduğu görülmüştür. Kemoterapi gereksinimi olan hastalarda anti-CD20 olan R içeren tedavilerin uygulanmasının yalnızca ABVD kullanılmasına göre hem GS ve hem de HS avantajı sağladığı vurgulanmıştır. Ek olarak ileri yaş, anemi ve B semptomlarının varlığının ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (Tarih: 24.08.2023, Karar No: 23-8T/19).

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: FKK, MA, AG, DD, NS; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: FKK, AG, DD, NS, NÖ, ÖŞ, FŞ, FV, MT, MH, GS; Verilerin toplanması: FKK, AG, DD, NS, NÖ, ÖŞ, FŞ, FV, MT, MH, GS; Makalenin yazımı: FKK, MA, AG, DD, NS, GS; Onaylama: FKK, AG, DD, NS, NÖ, ÖŞ, FŞ, FV, MT, MH, GS.

KAYNAKLAR

- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-76. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O ve ark. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724-34. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282632>
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC ve ark. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140(11):1229-53. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>
- Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E ve ark. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: Report from the European task force on lymphoma project on lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1999;17(3):776-83. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.3.776>
- Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T ve ark. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(4):iv19-29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>
- Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K ve ark. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2857-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.4363>
- Molin D, Linderöth J, Wahlin BE. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in Sweden between 2000 and 2014: An analysis of the Swedish lymphoma registry. *Br J Haematol* 2017;177(3):449-56. <https://doi.org/10.1111/bjh.14567>
- Mocikova H, Pytlik R, Stepankova P, Michalka J, Markova J, Koren J ve ark. Can rituximab improve the outcome of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma? *Acta Haematol* 2015;134(3):187-92. <https://doi.org/10.1159/000381327>
- Gotti M, Sciarra R, Pulsoni A, Merli F, Luminari S, Zerbi C ve ark. 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>
- Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y ve ark. 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>
- Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2017;176(5):831-3. <https://doi.org/10.1111/bjh.14001>
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E ve ark. 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>
- Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):324-8. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.324>
- Seliem RM, Ferry JA, Hasserjian RP, Harris NL, Zukerberg LR. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) with CD30-positive lymphocyte-predominant (LP) cells. *J Hematop* 2011;4(3):175. <https://doi.org/10.1007/s12308-011-0104-x>
- Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, Mottok A, Bob R, Koch K ve ark. Histopathological features and their prognostic impact in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A matched pair analysis from the German Hodgkin study group (GHSg). *Br J Haematol* 2014;167(2):238-42. <https://doi.org/10.1111/bjh.12997>
- Huppmann AR, Nicolae A, Slack GW, Pittaluga S, Davies-Hill T, Ferry JA ve ark. EBV may be expressed in the LP cells of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) in both children and adults. *Am J Surg Pathol* 2014;38(3):316-24. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000107>
- Xing KH, Connors JM, Lai A, Al-Mansour M, Sehn LH, Villa D ve ark. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: A matched pair outcome analysis. *Blood* 2014;123(23):3567-73. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-541078>
- Eichenauer DA, Fuchs M, Plütschow A, Klimm B, Halbsguth T, Böll B ve ark. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin study group. *Blood* 2011;118(16):4363-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-361055>
- Pugliese N, Pardi M, Della Pepa R, Giordano C, Muriano F, Leone A ve ark. Rituximab-Containing risk-adapted treatment strategy in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: 7-years follow-up. *Cancers (Basel)* 2021;13(8). <https://doi.org/10.3390/cancers13081760>
- Binkley MS, Flerlage JE, Savage KJ, Akhtar S, Steiner R, Zhang XY ve ark. International prognostic score for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2024;Jco2301655.