

Lenfoma Otolog Kök Hücre Naklinde Yeniden Canlanan Bir Seçenek: BEAC

BEAC: A Resurgent Option for Lymphoma Autologous Stem Cell Transplantation

Damla Çağla PATIR¹ , Püsem PATIR²

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZ

Yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKN), nüks veya refrakter lenfoma hastalarında standart bir tedavi yaklaşımıdır. BEAM (karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan) rejimi uzun süredir en sık kullanılan hazırlama protokolü olmasına rağmen, karmustin ve melfalan tedarikindeki güçlükler nedeniyle alternatif rejim arayışları hız kazanmıştır. BEAC (karmustin, etoposid, sitarabin, siklofosfamid) rejimi, BEAM'e benzer bileşenlere sahip olup melfalan yerine siklofosfamid içermektedir. Başlangıçta kardiyotoksikite endişeleriyle sınırlı kalan BEAC, son yıllarda yeniden gündeme gelmiştir. Literatürde BEAC ve BEAM rejimlerini karşılaştıran çalışmalar, iki rejimin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları açısından benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, BEAM rejimi daha yüksek mukozit, diyare ve enfeksiyon insidansları ile ilişkilendirilmiştir. Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği'nin verileri, BEAC rejiminde transplant ilişkili mortalitenin BEAM'e benzer düzeyde olduğunu, ancak kardiyotoksikiteye bağlı ölüm oranlarının nispeten yüksek olabileceğini göstermiştir. Yakın tarihli çalışmalar, siklofosfamid dozunun azaltılıp sitarabin dozunun artırıldığı optimize edilmiş BEAC (AD-BEAC) rejiminin, hem etkinlik hem de güvenlik açısından avantaj sağladığını ortaya koymuştur. Ayrıca BuEM (busulfan, etoposid, melfalan), GBM/GBC (gemcitabin, busulfan, melfalan veya siklofosfamid) ve BeEAM (bendamustin, etoposid, sitarabin, melfalan) gibi yeni protokoller de araştırılmaktadır. Mevcut veriler, BEAC rejiminin özellikle optimize edilmiş doz varyantlarıyla lenfoma hastalarında OHKN öncesi güvenli ve etkin bir alternatif olarak yeniden öne çıktığını desteklemektedir. Bu bulguların doğrulanması için geniş ölçekli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma; Otolog kök hücre nakli; Hazırlama rejimi; BEAC

ABSTRACT

High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) remains a standard therapeutic approach for patients with relapsed or refractory lymphoma. Although the BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) regimen has long been the most commonly used conditioning protocol, recent shortages of carmustine and melphalan have accelerated the search for alternative regimens. The BEAC (carmustine, etoposide, cytarabine, cyclophosphamide) regimen shares similar components with BEAM but substitutes cyclophosphamide for melphalan. Initially limited by concerns regarding cardiotoxicity, BEAC has regained attention in recent years. Studies comparing BEAC and BEAM have demonstrated comparable efficacy in terms of overall survival and progression-free survival. However, the BEAM regimen has been associated with higher incidences of mucositis, diarrhea, and infections. Data from the European Society for Blood and Marrow Transplantation indicate that transplant-related mortality with BEAC is similar to that of BEAM, although cardiotoxicity-related deaths may be slightly more frequent. Recent investigations have shown that optimized BEAC regimens with reduced cyclophosphamide and increased cytarabine dosing (AD-BEAC) may offer improved efficacy and safety. Additionally, novel conditioning regimens such as BuEM (busulfan, etoposide, melphalan), GBM/GBC (gemcitabine, busulfan, melphalan or cyclophosphamide), and BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) are being explored. Current evidence suggests that BEAC, particularly in its optimized dosing variants, represents

Makale atfı: Patir DÇ, Patir P. Lenfoma otolog kök hücre naklinde yeniden canlanan bir seçenek: BEAC. LLM Dergi 2025;9(3):53-59.

Yazışma Adresi

Püsem PATIR

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
Antalya, Türkiye

Geliş: 11.08.2025 - **Kabul:** 08.12.2025

E-posta: pusemp@yahoo.com

a safe and effective alternative conditioning regimen for ASCT in lymphoma patients. Nevertheless, large-scale, prospective multicenter studies are warranted to validate these findings and to determine the most appropriate conditioning strategy for different lymphoma subtypes.

Key Words: Lymphoma; Autologous stem cell transplantation; Conditioning regimen; BEAC

GİRİŞ

Yüksek doz tedaviyi takiben uygulanan otolog hema-topoetik kök hücre nakli (OHKN), nüks eden veya tedaviye dirençli (R/R) lenfoma hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, mantle hücreli lenfoma ve T-hücreli lenfoma gibi bazı alt tiplerde, ilk basamak tedavisi sonrası konsolidasyon amacıyla da tercih edilmektedir (1,2).

Tarihsel olarak farklı yüksek doz tedavi rejimleri geliştirilmiş ve klinik uygulamalarda kullanılmaya devam etmektedir. Ancak bu rejimlerin doğrudan karşılaştırıldığı yeterli sayıda prospektif çalışmanın olmaması, etkinlik ve toksisite profillerinin net şekilde değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle hazırlama rejimi seçimi çoğu zaman kurumların deneyimlerine ve tercihlerine bağlı kalmaktadır (3,4).

BEAM (karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan) rejimi, Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği'nin (EBMT) kayıtlarında bildirilen transplantların %90'ından fazlasında kullanılmasıyla en yaygın hazırlama rejimi haline gelmiştir. Bu yaygın kullanım, rejimin toksisite profilinin klinisyenler tarafından iyi bilinmesini sağlamıştır. Ancak son dönemde karmustin (BCNU) ve melfalan teminindeki zorluklar, BEAM uygulamasını sınırlamış ve alternatif yüksek doz hazırlama rejimlerinin kullanımını gündeme getirmiştir (5).

BEAC (karmustin, etoposid, sitarabin, siklofosfamid) rejimi, daha önce lenfomalarda OHKN amacıyla tanımlanmıştır. BEAM ile benzer şekilde BCNU ve etoposid içeren BEAC rejiminde; melfalan yerine siklofosfamid kullanılmıştır ve sitarabin dozu azaltılmıştır. Çok kötü prognozlu non-Hodgkin lenfoma (NHL) vakalarında OHKN ile birlikte yüksek doz BACT (karmustin, ara-c, siklofosfamid, tioguanin) kemoterapisinin başarılı olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz siklofosfamid; mukozit, miyelosupresyon, kardiyotoksisite ve hemorajik sistit gibi çeşitli yan etkilerle ilişkilidir. Önceki bazı çalışmalarda BEAC rejiminin belirgin kardiyak toksisiteye neden olabileceği öne sürülmüştür (1,2,6,7).

Otolog hematopoetik kök hücre naklinde temel hedef; kabul edilebilir toksisiteyle maksimum antitümör etkinliğe ulaşmaktır (8). Günümüzde, tüm vücut ışınlaması (TBI) içeren ve yalnızca kemoterapiye dayalı olmak üzere iki temel hazırlama rejimi grubu mevcuttur. Literatürde, TBI tabanlı rejimlerin ikincil malignite açısından daha yüksek risk taşıdığı belirtilmektedir. Bu nedenle birçok merkez kemoterapi tabanlı rejimleri tercih etmektedir (3,9). Ancak melfalan tedarikindeki kısıtlamalar, melfalan yerine siklo-

fosfamid kullanılan BEAC gibi alternatif rejimlerin geliştirilmesini gerekli kılmıştır (5).

Veri Tabanı ve Arama Stratejisi

Bu derleme, R/R lenfomalarda OHKN öncesi hazırlama rejimleri kapsamında BEAC rejiminin etkinlik ve toksisite profiline odaklanmak amacıyla hazırlanmıştır. Literatür taraması, Ocak 1990-Mayıs 2025 tarihleri arasında PubMed veri tabanında gerçekleştirilmiştir. "BEAC regimen", "autologous stem cell transplantation", "lymphoma", "conditioning regimen" anahtar kelimeleri ve bunların kombinasyonları kullanılarak yalnızca İngilizce dilinde yayımlanmış, insanlarda yapılan ve tam metnine erişilebilen çalışmalar dahil edilmiştir. Derleme kapsamında dergi makaleleri, prospektif ve retrospektif klinik çalışmalar, sistematik derlemeler ve kılavuz yayınları değerlendirilmiştir.

BEAC ve BEAM Hazırlama Rejimlerinin Karşılaştırılması

BEAC ve BEAM hazırlama rejimlerinin karşılaştırılması-na odaklanan başlıca çalışmalar Kuopio Üniversitesi (2003), Asan Tıp Merkezi (2008), Çin Tıp Bilimleri Akademisi (CAMS, 2017) ve EBMT (2018) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların özeti Tablo 1'de sunulmuştur.

Etkinlik ve toksisite profilleri

Jantunen ve arkadaşları (Kuopio Üniversitesi) tarafından yapılan tek merkezli, randomize olmayan, retrospektif analizde, nükseden veya yüksek riskli 71 NHL hastasında OHKN öncesinde kullanılan BEAC (n= 36) ve BEAM (n= 35) rejimlerinin antitümör etkinliği ve toksisiteleri karşılaştırılmıştır (10). Etkinlik analizinde, genel sağkalım (OS) veya progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları açısından anlamlı bir fark saptanmazken, BEAM rejimi daha fazla toksisiteye sebep olmuştur (10). Özellikle, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derece ≥ 2 oral mukozit insidansı, BEAM grubunda (%63) BEAC grubuna (%28) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.009$) (10). Benzer şekilde, ishal (derece ≥ 2) ve sepsisemi insidansları da BEAM grubunda daha yüksek olma eğilimi göstermiştir (sırasıyla %29'a karşılık %8; $p = 0.062$ ve $p = 0.062$) (10). Nakil ilişkili mortalite (TRM) oranları BEAC'ta %3, BEAM grubunda ise %9 olarak bildirilmiştir ve iki grup arasındaki TRM oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (10). Bu sonuçlar, BEAC ve BEAM rejimlerinin benzer sağkalım oranları sağladığını, ancak BEAM rejiminin daha fazla gastrointestinal toksisite ve enfeksiyon riski taşıdığını ortaya koymuştur (10).

Tablo 1. Lenfoma tedavisinde otolog hematopoetik kök hücre nakli öncesi uygulanan BEAC ve diğer hazırlama rejimlerini karşılaştıran çalışmalar

Başyazar	Yıl	Tanı	Rejimler	Hasta Sayıları	BEAC Bileşenleri *	Alternatif Rejim Bileşenleri *
Philip ve ark. (PARMA protokol)	1991	NHL	BEAC	BEAC: 20	BEAC: BCNU: 300 mg/m ² , E: 1200 mg/m ² , Ara-C: 800 mg/m ² , CP: 140 mg/kg	N/A
Jantunen ve ark.	2003	NHL	BEAC vs. BEAM	BEAC: 36, BEAM: 35	BEAC: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 800 mg/m ² , CP: 140 mg/kg	BEAM1: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 800 mg/m ² , Mel: 140 mg/m ² BEAM2: BCNU: 300 mg/m ² , E: 1200 mg/m ² , Ara-C: 1600 mg/m ² , Mel: 140 mg/m ²
Jo ve ark.	2008	NHL	BEAC vs. BEAM	BEAC: 56, BEAM: 28	BEAC: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 800 mg/m ² , CP: 140 mg/kg (35 mg/kg x 4 gün)	BEAM: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 1600 mg/m ² , Mel: 140 mg/m ²
Shi ve ark.	2017	NHL	CBV vs. BEAM vs. BEAC	CBV: 16, BEAM: 36, BEAC: 77	BEAC: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 1600 mg/m ² , CP: 1.8 g/m ²	BEAM: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 1600 mg/m ² , Mel: 140-160 mg/m ² CBV: CP: 1.8 g/m ² , BCNU: 450-600 mg/m ² , E: 900-1600 mg/m ²
EMBT	2018	NHL	BEAC vs. BEAM	BEAC: 383, BEAM: 766	N/A	N/A
Sakellari ve ark.	2019	HL ve NHL	BEAC vs. BuEM	BEAC: 33, BuEM: 67	BEAC: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 800 mg/m ² , CP: 140 mg/kg	BuEM: Bu: 9.6 mg/kg, E: 800 mg/m ² , Mel: 140 mg/m ²
Liu ve ark.	2024	NHL	GBM/GBC vs. BEAM/BEAC	GBM/GBC: 112, BEAM/BEAC: 92	BEAC: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 1600 mg/m ² , CP: 120 mg/kg	GBM/GBC: GEM: 3750 mg/m ² , Bu: 315 mg/m ² , Mel: 120 mg/m ² , CP: 100 mg/kg
Zhou ve ark.	2024	NHL	AD-BEAC vs. SD-BEAC	AD-BEAC: 82, SD-BEAC: 59	SD-BEAC: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 800 mg/m ² , CP: 6 g/m ²	AD-BEAC: BCNU: 300 mg/m ² , E: 800 mg/m ² , Ara-C: 4000 mg/m ² , CP: 4 g/m ²

NHL: non-Hodgkin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, BEAC: Karmustin, etoposid, sitarabin, siklofosamid, BEAM: Karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan, CBV: Siklofosamid, karmustin, etoposid, BuEM: Busulfan, etoposid, melfalan, GBM/GBC: Gemsitabin, busulfan, melfalan veya siklofosamid, BCNU: karmustin, E: Etoposid, Ara-C: Sitozin arabinozid, CP: Siklofosamid, Bu: Busulfan, Mel: Melfalan, GEM: Gemsitabin, SD-BEAC: Standart doz BEAC, AD-BEAC: Optimize edilmiş BEAC, N/A: Mevcut değil (not available).

* Hazırlama rejimini oluşturan her bir ilacın protokol boyunca uygulanan toplam (kümülatif) dozu sunulmaktadır.

Jo ve arkadaşlarının (Asan Tıp Merkezi) yürüttüğü retrospektif karşılaştırmalı analizde, OHKN uygulanan NHL hastalarında BEAC ve BEAM rejimlerinin etkinlik ve toksisite profilleri Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skorlarına göre eşleştirilmiş 84 hasta (56 BEAC, 28 BEAM) üzerinde değerlendirilmiştir (11). Etkinlik açısından BEAM rejiminin sağkalım sonuçları bakımından BEAC'a üstün olduğu tespit edilmiştir (11). Medyan OS ve olaysız sağkalım (EFS) sürelerine BEAM grubunda ulaşılacakken (NR), BEAC grubunda bu süreler sırasıyla 7.9 ay ($p=0.003$) ve 3.7 ay ($p=0.001$) olarak belirlenmiştir (11). İki yıllık OS ve EFS oranları, BEAM için %62.4, BEAC için ise sırasıyla %32.1 ve %28.6 olarak gerçekleşmiştir (11). Toksikite değerlendirmesinde, BEAM rejiminin gastrointestinal toksisiteyi artırdığı gözlemlenmiştir (11). BEAM grubunda DSÖ derece ≥ 2 ishal insidansı (%46.4), BEAC grubuna (%19.6) göre anlamlı ölçüde daha sıkı ($p=0.010$) (11). Mukozit görülme sıklığı da BEAM grubunda daha yüksek olma eğilimi göstermiş (%42.9'a karşılık %23.2), ancak bu fark istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır ($p=0.063$) (11). Hematolojik yan etkiler açısın-

dan ise, nötropeniden çıkış süresinin BEAC grubunda (12 gün), BEAM'e (11 gün) kıyasla anlamlı olarak daha uzun olduğu belirlenmiştir ($p=0.001$) (11). Nakil ilişkili mortalite oranı her iki rejimde de %7.1 olarak eşit bulunmuştur (11). Bu kohortta BEAM rejimi sağkalım açısından daha avantajlı görünmekle birlikte, artan gastrointestinal toksisite ile ilişkilendirilmiştir (11).

Shi ve arkadaşlarının (CAMS) tek merkezli, retrospektif analizinde BEAC ($n=77$), BEAM ($n=36$) ve siklofosamid, karmustin, etoposid (CBV) ($n=16$) rejimleri etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırılmıştır (12). Etkinlik sonuçları, BEAC ve BEAM rejimlerinin uzun dönem sağkalım açısından benzer olduğunu ortaya koymuştur: Beş yıllık OS oranları BEAC için %81.8, BEAM için %77.8; PFS oranları ise BEAC için %67.5, BEAM için %66.7 olarak belirlenmiştir (12). Ancak, toksisite profilleri incelendiğinde, BEAM grubunda anlamlı derecede daha yüksek hematolojik olmayan toksisite gözlemlenmiştir (12). Derece ≥ 2 mukozit (%47.2'ye karşılık %22.1; $p=0.007$), ishal (%63.9'a karşılık

%40.3; $p=0.019$) ve ateş (%58.3'e karşılık %31.2; $p=0.006$) gibi yan etkiler BEAM grubunda BEAC'a kıyasla istatistiksel olarak daha sık rapor edilmiştir (12). Bu farklılıklara rağmen, her iki rejim ile ilk 100 gün içinde TRM bildirilmemiştir (12). Bu çalışma, BEAC ve BEAM rejimlerinin benzer sağkalım sonuçları sunduğunu, ancak BEAM rejiminin belirgin şekilde daha yüksek gastrointestinal ve febril toksisite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (12).

2016 yılında EBMT tarafından yayımlanan toksisite uyarısı sonrasında, geniş ölçekli, retrospektif, eşleştirilmiş kontrol çalışmasıyla NHL hastalarında BEAC ve BEAM rejimlerinin sonuçları karşılaştırılmıştır (13). Yaş, hastalık tipi, evre ve nakil yılı gibi kritik prognostik faktörler dikkate alınarak 383 BEAC hastası, 766 BEAM hastası ile 1:2 oranında eşleştirilmiştir (13). Çalışmada nüks dışı mortalite (NRM), nüks/progresyon, PFS ve OS oranlarını karşılaştırılmıştır. Etkinlik değerlendirmesi, iki rejim arasında hem sağkalım hem de nüks oranları açısından benzer sonuçlar olduğunu göstermiştir (13). İki yıllık PFS oranları BEAC grubu için %63, BEAM grubu için %64 olarak ($p=0.91$) ve iki yıllık OS oranları BEAC grubu için %78, BEAM grubu için %77 olup ($p=0.36$) her iki rejim için de PFS ve OS oranları benzer olarak bildirilmiştir (13). İki yıllık nüks/progresyon oranları da BEAC için %32 ve BEAM için %33 ile istatistiksel olarak farksızdı (13). Toksisite analizi de benzer bir profil sergilemiştir; bir yıllık kümülatif NRM insidansı düşüktü ve iki rejim arasında anlamlı bir fark yoktu (%4 BEAC'a karşılık %3 BEAM; $p=NS$) (13). Ancak, NRM nedenlerinin dağılımında, BEAC grubundaki NRM vakalarının %32'si çoklu organ yetmezliği ve/veya kardiyak toksisite kaynaklıyken, BEAM grubunda bu oran %23 olarak kaydedilmiştir (13). Bu geniş ölçekli çalışma, iki rejimin etkinlik ve genel transplant güvenliği açısından karşılaştırılabilir olduğunu; ancak BEAC rejiminin NRM nedenlerinde çoklu organ yetmezliği/kardiyak toksisite insidansının daha yüksek olabileceğine dair bir eğilim olduğunu göstermiştir (13).

Karşılaştırma verilerinin değerlendirilmesi

NHL hastalarında uygulanan BEAC ve BEAM hazırlama rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmaların derlenmesi, bu iki popüler rejim arasında etkinlik ve toksisite açısından nüanslı farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Büyük ölçekli ve çok merkezli çalışmaların (Kuopio, CAMS, EBMT) ortak görüşü, BEAC ve BEAM rejimlerinin uzun dönem OS ve PFS oranları bakımından benzer etkinlik sergilediği yönündedir (10,12,13). Bununla birlikte, IPI skoruna göre eşleştirilmiş hasta gruplarıyla yapılan Asan Tıp Merkezi'nin sınırlı çalışması, BEAM rejiminin EFS ve OS açısından istatistiksel olarak BEAC'a üstün olduğunu rapor ederek bu genel kabulden ayrılmıştır (13).

Toksisite ve yan etki profillerindeki farklılıklar daha belirgindir. Melfalanın dozu sınırlayıcı toksisitesinin muko-

zal doğası gereği, Kuopio ve CAMS çalışmaları, melfalan içeren BEAM rejiminin oral mukozit, ishal ve ateş gibi derece ≥ 2 hematolojik olmayan toksisitelerin insidansını BEAC'a göre anlamlı ölçüde artırdığını göstermiştir (10,12). Öte yandan, BEAC rejiminin içeriğindeki yüksek doz siklofosfamid nedeniyle kardiyak toksisite riski endişe kaynağıdır. Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği çalışması, genel NRM oranlarında anlamlı bir fark saptamamakla birlikte, BEAC grubundaki NRM olaylarının %32'sinin çoklu organ yetmezliği ve/veya kardiyak toksisiteye bağlanırken, BEAM grubunda bu oranın %23 seviyesinde kaldığını belirtmiştir; bu durum, BEAC sonrası akut kardiyak toksisite bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (13). Çoğu çalışma (Asan, CAMS, EBMT), BEAC ve BEAM arasında genel TRM ve NRM oranlarında anlamlı bir fark olmadığını teyit etmektedir (11-13).

Hematopoetik iyileşme süreleri açısından Asan çalışması, nötropeniden çıkışın BEAC grubunda BEAM'e göre bir gün daha uzun sürdüğünü göstermiştir (11). Diğer iyileşme sürelerinde ve destekleyici bakım ihtiyaçlarında (örneğin trombosit transfüzyonu) genellikle anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (10-13).

BEAC ve Optimize Edilmiş BEAC ile Diğer Hazırlama Rejimlerinin Karşılaştırılması

NHL hastalarında OHKN öncesinde kullanılan hazırlama rejimlerinin seçimi, BCNU ve melfalan gibi kilit ilaçların tedarik sorunları nedeniyle alternatif arayışlara ve mevcut rejimlerin optimize edilmesine yol açmıştır. Aşağıda, BEAC rejiminin optimize edilmiş formu (AD-BEAC) ve BCNU/melfalan içermeyen diğer hazırlama rejimlerinin karşılaştırmalı analizleri sunulmuştur. Bu çalışmaların özeti, Tablo 1'de sunulmuştur.

BEAC ve optimize edilmiş BEAC

Standart BEAC rejiminin yüksek doz siklofosfamide bağlı kardiyotoksisite potansiyeli ve sitarabinin antitümör etkinliği dikkate alınarak, doz ayarlaması yapılmış bir BEAC rejimi geliştirilmiştir. Zhou ve arkadaşları tarafından 2024 yılında gerçekleştirilen retrospektif analizde, standart doz BEAC (SD-BEAC) ve optimize edilmiş doz BEAC (AD-BEAC) rejimleri karşılaştırılmıştır (14). Bu çalışmanın temel amacı, siklofosfamid dozunu azaltıp sitarabin dozunu artırarak rejim etkinliğini yükseltmek ve özellikle kardiyotoksisite olmak üzere genel toksisiteyi düşürmektir (14). Başlangıçtaki hasta dengesizliklerini gidermek amacıyla Eğilim Skoru Eşleştirme (PSM) yöntemiyle eşleştirilmiş 104 NHL hastası çalışmaya dahil edilmiştir (14). Analiz sonuçları, AD-BEAC rejiminin, SD-BEAC rejimine kıyasla hem daha etkili hem de daha güvenli olduğunu ortaya koymuştur (14). Etkinlik açısından, AD-BEAC grubunda beş yıllık OS (%82.7) ve beş yıllık PFS (%76.9) oranları, SD-BEAC grubuna (sırasıyla %67.3 ve %57.7) göre istatistiksel olarak

anlamli düzeyde daha yüksek bulunmuştur (her iki sonuç için $p=0.039$) (15). Benzer şekilde, üç ay sonrası tam yanıt oranı AD-BEAC lehine (%90.4'e karşılık %75; $p=0.038$) anlamli derecede yüksek saptanmıştır (14). Ayrıca, AD-BEAC grubunda beş yıllık nüks/progresyon oranı (%10), SD-BEAC grubuna (%26) göre anlamli düzeyde düşüktü ($p=0.026$) (14). Yan etkiler değerlendirildiğinde, AD-BEAC rejiminin önemli toksisite avantajları olduğu belirlenmiştir (14). Kardiyak bozukluklar (derece 1-4) insidansı AD-BEAC grubunda (%1.9), SD-BEAC grubuna (%15.3) kıyasla anlamli derecede düşük bir riskle ilişkilendirilmiştir ($p=0.048$) (14). Bu farkın niteliği, SD-BEAC grubunda görülen iki, derece 3 kalp yetmezliği vakasına karşın, AD-BEAC grubunda yalnızca bir, derece 1 atriyal fibrilasyon vakasının görülmesiyle de desteklenmiştir (14). Oral mukozit (derece 1-4) insidansı da AD-BEAC grubunda (%5.8), SD-BEAC grubuna (%23.1) göre daha düşüktü ($p=0.023$) (14). SD-BEAC grubundaki beş, derece 3 mukozit vakasına karşın, AD-BEAC grubunda derece 3 mukozit vakası hiç bildirilmemiştir (14). Nakil ilişkili mortalite oranı ise her iki grupta da düşük ve benzer (%3.8) olarak kaydedilmiştir (14). Bu bulgular, AD-BEAC rejiminin, artan sitarabin dozu ile belirgin ölçüde daha iyi sağkalım ve yanıt oranları sağlarken, azalan siklofosamid dozu sayesinde kardiyotoksisite ve mukozit gibi kritik yan etkileri önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (14).

BEAC ve diğer alternatif hazırlama rejimleri

Karmustin ve melfalan gibi anahtar ajanların tedarikinde yaşanan kısıtlamalar, OHKN hazırlama rejimlerinde CBV, BuEM ve GBM/GBC gibi alternatif kemoterapi protokollerinin araştırılmasına yol açmıştır.

CBV (siklofosamid, karmustin, etoposid) hazırlama rejimi

CAMS'da yapılan retrospektif çalışmada, 129 NHL hastasında uygulanan CBV, BEAM ve BEAC rejimleri geriye dönük olarak analiz edilmiştir (16 CBV, 36 BEAM, 77 BEAC) (12). CBV rejiminde siklofosamid 1800 mg/m² (D-3, -2), BCNU 450-600 mg/m² (D-7) ve etoposid 900-1600 mg/m² (D-6'dan -4'e) dozlarında kullanılmıştır (12). Etkinlik sonuçları, CBV'nin 5 yıllık OS (%68.8) ve PFS (%43.8) oranlarının, BEAM (sırasıyla %77.8 ve %66.7) ve BEAC (sırasıyla %81.8 ve %67.5) rejimlerine göre nispeten daha düşük olduğunu göstermiş; ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır (12). Toksisite açısından ise, CBV rejiminde, BEAM'e kıyasla ishal (%18.8'e karşılık %63.9; $p=0.003$) ve mukozit (%25'e karşılık %47.2) gibi derece ≥ 2 hematolojik olmayan toksisiteler daha az sıklıkta gözlenmiştir (12). Ayrıca, CBV grubunda transfüze edilen trombosit miktarı (ortanca 2 ünite), BEAM ve BEAC gruplarına (her ikisi de ortanca 3 ünite) göre anlamli derecede düşüktü ($p=0.001$) (12).

BuEM (busulfan, etoposid, melfalan) hazırlama rejimi

Sakellari ve arkadaşları çalışmalarında BCNU yerine intravenöz busulfan kullanılan BuEM (Busulfan, Etoposid, Melfalan) rejimini, standart BEAC rejimi ile karşılaştırmıştır (15). Çalışmada 100 lenfoma hastası (33 BEAC, 67 BuEM) retrospektif olarak incelenmiş ve rejimlerin etkinlik ve toksisite profillerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır (15). Protokoldeki ilaç dozları; busulfan 9.6 mg/kg, etoposid 800 mg/m² ve melfalan 140 mg/m² olarak belirlenmiştir. BEAC dozajları ise BCNU 300 mg/m², etoposid 800 mg/m², sitarabin 800 mg/m² ve siklofosamid 140 mg/kg idi (15). Etkinlik sonuçları, iki yıllık OS oranlarının iki rejim arasında benzer olduğunu göstermiştir (BEAC %75.7'ye karşılık BuEM %70.1; $p=0.301$) (15). Ancak, toksisite açısından BEAC hastalarında BuEM'e kıyasla anlamli derecede düşük toksisite gözlenmiştir (15). Özellikle enfeksiyon oranları (BEAC %51.5'e karşılık BuEM %91; $p<0.001$), derece 3/4 mukozit (BEAC %0'a karşı BuEM %42; $p<0.001$) ve derece 3/4 karaciğer toksisitesi (BEAC %1'e karşılık BuEM %22; $p=0.013$) insidansları BEAC lehine anlamli ölçüde düşüktü (15). İki rejim arasında NRM oranları açısından anlamli bir fark saptanmamıştır (2 yıllık NRM: BEAC %4.3'e karşılık BuEM %1.6; $p=0.495$) (15).

GBM/GBC (gemsitabin, busulfan, melfalan veya siklofosamid) hazırlama rejimi

Liu ve arkadaşları, BCNU kısıtlılığı nedeniyle gemsitabin ve busulfan bazlı rejimleri [GBM/GBC (gemsitabin, busulfan, melfalan veya siklofosamid)] standart BEAM/BEAC rejimleri ile karşılaştırmıştır (16). Bu çalışmada, Asyalı hastalarda toleransı artırmak amacıyla gemsitabin (1800 mg/m²) ve busulfan (105 mg/m²) dozları modifiye edilmiştir (16). Çalışmaya PSM ile eşleştirilmiş kohortlarda GBM/GBC ($n=112$) ve BEAM/BEAC ($n=92$) rejimlerinin uygulandığı hastalar dahil edilmiştir (16). Hastaların çoğunluğunu diffüz büyük B hücreli lenfoma, periferik T hücreli lenfoma veya mantle hücreli lenfoma hastaları oluşturmaktaydı (16). Etkinlik sonuçları, dört yıllık PFS (%78.4'e karşılık %82.3) ve dört yıllık OS (%88.1'e karşılık %87.7) oranlarının GBM/GBC ve BEAM/BEAC rejimleri arasında benzer olduğunu göstermiştir ($p>0.455$) (16). Nakil sonrası üçüncü ayda tam yanıt oranları da benzerdi (%93.5'e karşılık %91.1) (16). Yan etkiler incelendiğinde, GBM/GBC rejiminde derece 3/4 oral mukozit (%36.6'ya karşılık %14.1; $p<0.001$) ve derece 3/4 hepatik toksisite (%28.2'ye karşılık %3.3; $p<0.001$) insidansları anlamli derecede daha yüksek bulunmuştur (16). Öte yandan, bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle bakteremi/sepsis vakaları, BEAM/BEAC grubunda daha sıkı (%25'e karşılık %14.3; $p=0.053$) (16). Her iki rejimde de üçüncü ay sonrası TRM oranı %0 olarak kaydedilmiş ve NRM oranları düşük ve benzer seyretmiştir (16).

Diğer İnovatif İlaç Kombinasyonları

Standart BEAM rejimi iskeletine yeni ajanlar eklenerek antitümör etkinliğin artırılması hedeflenmiştir. Radyoimmünoterapi ajanı ibritumomab tiuksetanın (Yttrium-90) standart BEAM'e eklenmesiyle oluşturulan Z-BEAM rejimi, agresif lenfomada BEAM'e kıyasla iki yıllık OS (%91'e karşılık %62) ve PFS (%59'a karşılık %37) oranlarında iyileşme eğilimi göstermiş, toksisite ise karşılaştırılabilir düzeyde kalmıştır (17,18).

Bortezomibin BEAM'e eklenmesi de, geleneksel BEAM'e göre beş yıllık PFS (%57'ye karşılık %43) ve OS (%72'ye karşılık %50) oranlarında iyileşme eğilimi göstermiştir; ancak bu kombinasyon derece 3 periferik nöropati ve gastrointestinal toksisitelerde artışa neden olmuştur (19).

Bendamustinin (BCNU yerine) kullanıldığı BeEAM rejimi ise, R/R lenfoma hastalarında %72 gibi tatmin edici bir 3 yıllık PFS oranı ile kabul edilebilir yan etki profili sunmuştur (20).

Son olarak, yüksek riskli B hücreli NHL hastalarında rituksimabın yüksek doz kemoterapi ve OHKN ile kombinasyonu, umut verici sağkalım profilleri göstermiştir (beş yıllık OS %96.5, PFS %84) (2,9).

Bu yeni ve optimize edilmiş rejimler, klasik BEAC/BEAM protokollerine etkinlik açısından potansiyel rakip olabilirken, özellikle AD-BEAC, siklofosamid dozunun düşürülmesiyle toksisiteyi kontrol altına alarak etkinliği artırmayı hedeflemektedir (14). Yeni ilaç bazlı rejimlerin uzun vadeli sağkalım üzerindeki etkilerinin ve kesin güvenlik profillerinin belirlenmesi için daha büyük, prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

R/R lenfoma hastalarında OHKN öncesi hazırlama rejimlerinin seçimi, hem etkinlik hem de toksisite profili açısından kritik öneme sahiptir. Mevcut veriler, BEAC rejiminin özellikle optimize edilmiş formu ile, geleneksel BEAM rejimine kıyasla benzer veya daha iyi sağkalım sonuçları sağlarken, mukozit ve kardiyotoksisite gibi belirli toksisitelerde anlamlı azalma sunduğunu göstermektedir. Ayrıca BEAC, melfalan temin kısıtlılıklarının yaşandığı dönemlerde güvenilir bir alternatif olarak öne çıkmaktadır.

Bununla birlikte, mevcut çalışmaların çoğu retrospektif nitelikte olup sınırlı sayıda hastayı içermektedir. Bu nedenle, prospektif, çok merkezli klinik araştırmalar ile BEAC rejiminin etkinliği ve güvenliği daha net biçimde tanımlanmalıdır. Bu çalışmaların, farklı lenfoma alt tiplerinde BEAC rejiminin etkinliğini, siklofosamid ve sitarabin doz modifikasyonlarının sağkalım ve toksisite üzerindeki olası etkilerini, yaşlı, fragil veya kardiyak komorbiditeleri bulunan hastalarda reji-

min tolere edilebilirliğini ve uzun dönem komplikasyonlar üzerindeki sonuçlarını değerlendirmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak, BEAC rejimi -özellikle optimize edilmiş varyantlarıyla- lenfoma hastalarında OHKN öncesi hazırlıkta yeniden önem kazanan, etkin ve güvenli bir seçenek olarak görünmektedir. Ancak bu bulguların doğrulanması ve farklı hasta alt gruplarına özgü en uygun uygulama stratejilerinin belirlenebilmesi için ileriye dönük, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

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: Tüm yazarlar; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin yazımı: Tüm yazarlar; Onaylama: PP.

KAYNAKLAR

- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995;333:1540-5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332305>
- Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkman M, Raty R, Niels S, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC+autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. Br J Haematol 2012;158:355-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x>
- Chen Y-B, Lane AA, Logan BR, Zhu X, Akpek G, Aljurf MD, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1046-53. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.005>
- Fernandez HF, Escalón MP, Pereira D, Lazarus HM. Autotransplant conditioning regimens for aggressive lymphoma: are we on the right road? Bone Marrow 2007;40:505-13. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705744>
- Caballero MD, Rubio V, Rifon J, Heras I, García-Sanz R, Vázquez L, et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. Bone Marrow Transplant 1997;20:451-8. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700913>
- Kuittinen T, Husso-Saastamoinen M, Sipola P, Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, Nousiainen T, et al. Very acute cardiac toxicity during BEAC chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005;36:1077-82. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705175>

7. Kuittinen T, Jantunen E, Vanninen E, Mussalo H, Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, et al. Cardiac effects within 3 months of BEAC high-dose therapy in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2006;77:120-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2006.00687.x>
8. Mounier N, Gisselbrecht C. Conditioning regimens before transplantation in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998;9(1):15-21. https://doi.org/10.1093/annonc/9.suppl_1.S15
9. Montoto S, Canals C, Rohatiner AZ, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous hematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21(11):2324-31. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404850>
10. Jantunen E, Kuittinen T, Nousiainen T. BEAC or BEAM for high-dose therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma? A single centre analysis on toxicity and efficacy. *Leuk Lymphoma* 2003;44(7):1151-8. <https://doi.org/10.1080/1042819031000083028>
11. Jo JC, Kang BW, Jang G, Sym SJ, Lee SS, Koo JE, et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity. *Ann Hematol* 2008;87(1):43-8. <https://doi.org/10.1007/s00277-007-0360-0>
12. Shi Y, Liu P, Zhou SY, Yang JL, Han XH, He XH, et al. Comparison of CBV, BEAM and BEAC high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma: efficacy and toxicity. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13(5):e423-9. <https://doi.org/10.1111/ajco.12610>
13. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Dreger P, Sureda A, Hermine O, et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(12):1553-9. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0196-3>
14. Zhou S, Rao J, Ma X, Zeng Y, Xiang X, Li J, et al. Optimized BEAC conditioning regimen improves clinical outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphomas. *Int J Hematol* 2024;120(1):96-105. <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03755-7>
15. Sakellari I, Gavrilaki E, Bouziana S, Constantinou V, Mallouri D, Vardi A, et al. BEAC (carmustine, etoposide, cytarabine, and cyclophosphamide) in autologous hematopoietic cell transplantation: a safe and effective alternative conditioning regimen for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(6):921-3. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0395-y>
16. Liu H, Zou H, Shan D, Liu W, Huang W, Sui W, et al. Gemcitabine-based conditioning compared to BEAM/BEAC conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: No difference in outcomes. *Cancer Med* 2024;13(2):e6965. <https://doi.org/10.1002/cam4.6965>
17. Nieto Y, Thall P, Valdez B, Andersson B, Popat U, Anderlini P, et al. High-dose infusional gemcitabine combined with busulfan and melphalan with autologous stem-cell transplantation in patients with refractory lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(11):1677-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.05.011>
18. Nieto Y, Popat U, Anderlini P, Valdez B, Andersson B, Liu P, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(3):410-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.10.029>
19. Liu H, Liu W, Li R, Jiao Y, Huang W, Yi S, et al. A gemcitabine-based regimen followed by autologous stem cell transplantation show high efficacy and well tolerance in malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(6):1017-20. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01655-0>
20. Olivieri J, Mosna F, Pelosini M, Fama A, Rattotti S, Giannoccaro M, et al. A comparison of the conditioning regimens BEAM and FEAM for autologous hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma: an observational study on 1038 patients from Fondazione Italiana Linfomi. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(9):1814-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.05.018>