

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Hastalarının Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakil Sonuçları ve Risk Faktörü Etkilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Ezel ELGÜN¹, Vildan GÜRSOY², Tuba ERSAL³, İbrahim Ethem PINAR³,
Fahir ÖZKALEMKAŞ³, Vildan ÖZKOCAMAN³

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi Bursa.

ÖZET

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) relaps/refrakter Hodgkin lenfoma (HL) için kurtarma tedavisi sonrasında uygulanan standart bir tedavidir. Çalışma ile merkezimizdeki relaps/refrakter HL tanılı OHKHN uygulanan hastaların hastalıksız (DFS) ve genel sağkalım (OS) saptamasını ve risk faktörlerinin sağkalım üzerindeki etkisini incelenmeyi amaçladık. Merkezimizde Ocak 2009–Mart 2020 tarihleri arasında takipli OHKHN uygulanan 314 hastanın 35 (%11)'i HL tanılıydı. Çalışmaya relaps/refrakter HL tanılı 18 yaşından büyük OHKHN uygulanan 35 hasta dahil edildi. Hastaların %46'sı kadındı. Medyan tanı yaşı 29 (14-62) ve nakil yaşı 33 (22-62)'di. Primer kemoterapi sonrasında hastaların %66'sında remisyon sağlanırken %34'ü refrakter kaldı. Relaps/refrakter HL'ye uygulanan kurtarma tedavisi sonucunda %6 parsiyel yanıt, %26 tam yanıt, %68 refrakter kabul edildi. OHKHN sonrası hastaların %49'unda remisyon sağlanırken, %51'inde relaps gelişti. OHKHN sonrasında relaps olan hastaların tedavi yanıtında %39'u remisyon, %17'si refrakter, %44'ü hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden hastaların %88'i lenfoma kaynaklı, %12'si lenfoma harici nedenden kaybedildi. OHKHN sonrası hastaların ortalama OS 99(±8,9) ay; DFS 60(±10,7) aydı. OHKHN sonrası relaps süresi 12 ay altında (p=0,033) ve relaps anındaki sedimentasyon düzeyinin normal olması (p=0,021) DFS için anlamlı; relaps anında LDH düzeyinin normal olması (p=0,022) OS için anlamlı olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde OS üzerinde etkili prognostik risk faktörü saptanmadı. Diğer taraftan DFS üzerinde; hemoglobin düzeyinde bir birimlik artışın relaps riskini 1,67 kat artırdığı, nötrofil engraftmanında bir birimlik artışın relaps riskini %30 ve relaps süresi 12 ay üzerinde olmasının relaps riskini %85 düzeyinde azalttığı saptandı. Çalışmamızda hastaların birkaç risk faktörünün OHKHN sağkalımı ve süresi üzerinde etkili olduğunu saptadık. Ancak daha anlamlı sonuçlar için çalışmaların örneklem grubunun genişletilmesi ve takip süresinin uzatılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli. Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma. Sağkalım. Risk Faktörleri.

Retrospective Evaluation of the Results of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Effects of Risk Factors in Patients With Relaps/Refractory Hodgkin Lymphoma

ABSTRACT

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is a standard treatment applied after rescue treatment for relapse/refractory Hodgkin's lymphoma (HL). In our study, we aimed to determine the disease-free (DFS) and overall survival (OS) of patients diagnosed relapse/refractory HL who applied AHSCT in our center and to examine the effect of risk factors on survival. Thirty-five (11%) of 314 patients who underwent AHSCT between January 2009 and March 2020 and followed up in our center were defined HL. 46% of the patients were female. The median age of diagnosis was 29(14-62), and the transplantation age was 33(22-62). After primary chemotherapy; 66% of patients remained in remission, 34% refractory. The rescue treatment's result applied to relapse/refractory HL, 68% refractory. 26% complete and 6% partial response. After AHSCT, the patients accomplished remission of 49% and developed relapsed 51%. The result of the treatment applied to patients who relapsed after AHSCT was accomplished remission in 39%, considered refractory at 17%, and died at 44%. The patients who died after AHSCT died 88% from lymphoma and died 12% from causes other. After AHSCT, the mean OS of patients was 99(±8.9); the mean DFS was 60(±10.7) months. The time-to-relapse being less than 12 months (p=0.033) and normal sedimentation at relapse (p=0.021) were found to be substantial on DFS, and normal LDH at relapse (p=0.022) was found to be substantial on OS. In multivariate analysis, no prognostic risk factor was detected affecting OS. On the other hand, that was found that the increase in hemoglobin at diagnosis on PFS increased the risk of relapse 1.67 times; increase in one-unit neutrophil engraftment decreased the risk of relapse by 30%, and the time-to-relapse being over 12 months decreased the risk of relapse by 85%. In our study, we could validate several risk factors affecting survival and duration of patients who underwent AHSCT. However, that is necessary to expand the sample group of the studies and extend the follow-up period for more meaningful results.

Key Words: Autologous stem cell transplantation. Relaps/ refrakter Hodgkin Disease. Survival. Risk Factors.

Geliş Tarihi: 25.Ocak.2022
Kabul Tarihi: 03.Ağustos.2022

Dr. Ezel ELGÜN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa.
Telef: 0554 974 10 92
E-posta Adresi: elgunezel@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Ezel ELGÜN: 0000-0003-4389-9936
Vildan GÜRSOY: 0000-0002-3645-9354
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221
İbrahim Ethem PINAR: 0000-0001-9907-1498
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398

Hematopoetik kök hücre klinikte çeşitli amaçlar için kullanılabilir; ancak nakil ile birincil kullanımı yüksek doz kemoradyoterapi rejimi uygulanmış hastaların hematopoetik dokularını yeniden oluşturmaktır. Kök hücre kaynağı %70- 90'ını periferik kök hücreden elde edilir. Hematopoetik kök hücre naklinde (HKHN); mobilizasyon sırasında büyüme faktörü veya kemoterapi rejimi uygulanması ile yeterli kök hücre toplanmaktadır. Mobilizasyon ile toplanan CD34+ hücrelerin santral veya periferik ven ile hastanın kendi kemik iliğine infüzyonu ile birkaç hafta içinde hematopoezin gelişip iliğin işlevsel duruma gelmesi OHKHN'dir.

OHKHN endikasyonunun başında HL yer almaktadır. HL tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedaviler uygulanırken relaps / refrakter HL'de yüksek doz kemoterapi ile beraber OHKHN günümüzde uygulanan tedavidir. Yüksek riskli hastalık olduğu için nakilden en iyi sonucu alabileceklerin belirlenmesi gerekmektedir.

Tedavi seçim kriterleri, hasta özellikleri, destekleyici bakım farklılıkları nedeni ile OHKHN sonuçlarına etki eden risk faktörlerinin karşılaştırılması zordur. Birçok çalışmada OHKHN'de olumsuz prognostik faktör olarak bulky kitlesinin bulunması, hastanın performans durumunun kötü olması, remisyon süresinin kısa olması, nakil veya relaps anında ektranodal tutulum olması, kemoterapi dirençli olması, erkek cinsiyeti, ileri yaş, nakil sırasında LDH yüksekliği, anemi saptanmıştır. Ek olarak risk faktörlerinin OS'e göre DFS'yi daha çok etkilediği görülmüştür^{1,2}.

Retrospektif yapılan çalışmamızda OHKHN uygulanan HL tanılı hastalarda DFS ve OS'nin saptanması, risk faktörünün sağkalım üzerindeki etkisi ve sağkalım süresini uzatmasının incelemesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2009 ile Mart 2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Hematoloji Anabilim

Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde takipli 18 yaş üzerinde relaps / refrakter HL tanılı OHKHN uygulanan ve merkezimizde takipli 35 hasta dahil edildi. Allojenik HKHN uygulanan, 18 yaş altında nakil yapılan, merkezimizde nakil olduktan sonra takibine devam etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tanı yaşı, histopatolojik tanı, evre, cinsiyet, komorbiditenin olması, B semptomu olması, bulky kitlenin olması, ektranodal tutulum olması, primer tedavi ve kür sayısı, primer tedaviye yanıt, kurtarma tedavisi ve kür sayısı, kurtarma tedavisine yanıt, radyoterapi uygulanması, immünoterapi uygulanması, tedavi sonu FDG-PET yanıtı, relaps süresi, nakil yaşı, mobilizasyon rejimi, CD34+ hücre düzeyi, nötrofil engraftmanı, trombosit engraftmanı, mobilizasyon ile nakil arası süresi, hastanede yatış süresi, nakil sonrası komplikasyonlar, febril nötropeni gelişme süresi ve etkeni, tanı ve relaps anında LDH, sedimentasyon ve beta-2 mikroglobulin düzeyi bilgileri hastane sistemindeki dosyalarından elde edildi. Ek olarak nakil sonrası relaps/progresyon gelişmesi, relaps/progresyona kadar geçen süre, sonrasında verilen tedavi ve nakil sonrası ölüm nedenleri değerlendirildi. Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15/04/2020 tarihinde 2020-6/12 nolu karar ile etik kurulu onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. OHKHN yapılan hastaların nakil öncesi, nakil ve takibindeki dönemde klinik, laboratuvar, görüntüleme yöntemlerinin DFS ve OS üzerindeki etkilerini belirlemek ve faktörlerin sağkalım sürelerinin belirlenmesine yönelik Cox regresyon analizi yapılmış olup hazard oranları %95 güven aralığı ile birlikte raporlandı. DFS nakilden relaps, progresyon veya ölüme kadar geçen süre iken OS nakilden herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastaların 3 ay, 1 yıl, 3 yıl, 5 yıl takiplerindeki DFS ve OS sürelerinin belirlenmesi amacıyla Kaplan-Meier analizi yapıldı ve sağkalım eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizleri için IBM SPSS Version 21.0 programı kullanılmış olup istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edildi.

Bulgular

Merkezimizde takipli OHKHN uygulanan 314 hastanın 35'i (%11) HL tanılıydı. Hastaların demografik özellikleri Tablo-I'de verildi. Hastaların %46'sı kadındı. Medyan tanı yaşı 29 (14-62)'du. Hastaların %83'ü tanı sırasında 40 yaşından küçüktü.

Hodgkin Lenfomada Kök Hücre Nakli

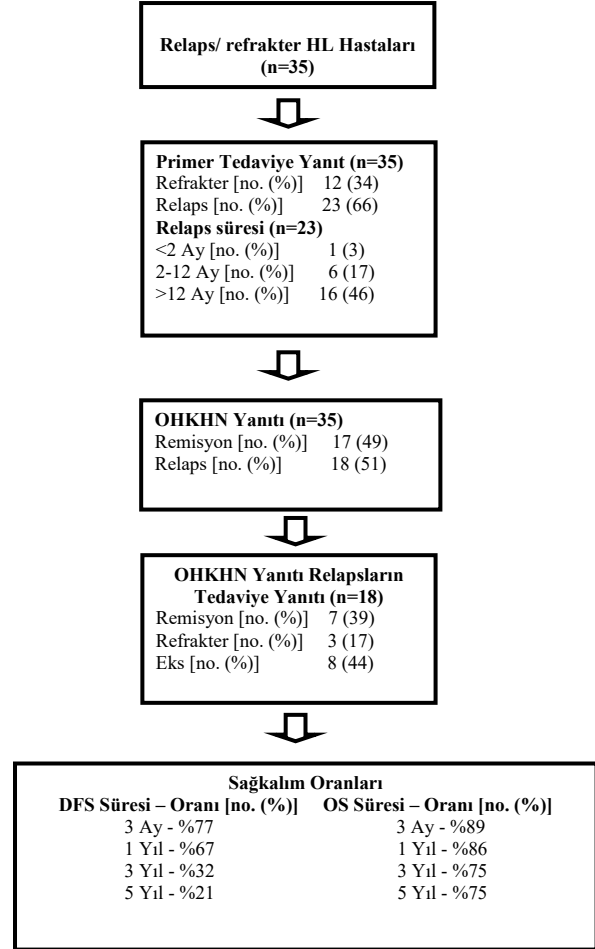
Hastaların %68,5'i Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma (NSHL) tanılıydı. Tanı sırasında %57'si ileri evre saptandı.

Tablo I. Hastaların genel özellikleri

	n=35
Tanı Yaşı <40 yıl	29 (%83)
Cinsiyet	
Kadın	16 (%46)
Histolojik Tanı	
NSHL	24 (%68,5)
MCHL	7 (%20)
LRHL	3 (%8,5)
NLPHL	1 (%3)
Evre 3-4	20 (%57)
Komorbidite	6 (%17)
B semptomu	23 (%66)
Ekstranodal Tutulum	9 (%26)
Bulky Kitle	5 (%14)
Kemik iliği Tutulumu	5 (%14)
Primer Tedaviye Yanıt	
Remisyon	23 (%66)
Refrakter	12 (%34)
Primer Tedavinin Tek Rejim Olması	32 (%91)
Primer Tedavi	
ABVD	31 (%88)
CHOP	2 (%6)
BEACOPP	1 (%3)
MOPP	1 (%3)
Kurtarma Tedavisine Yanıt	
Tam yanıt	9 (%26)
Kısmi yanıt	2 (%6)
Refrakter	24 (%68)
Kurtarma Tedavinin Tek Rejim Olması	15 (%43)
Kurtarma Tedavisi	
DHAP	33 (%94)
Brentixumab	13 (%37)
Nivolumab	8 (%23)
Gemsitabin	10 (%29)
ICE	4 (%11)
IGEV	2 (%6)
ABVD	6 (%17)
Radyoterapi uygulanması	12 (%34)
IPI Skoru ≥3	5 (%14)
HCT – CL Skoru 2-3	3 (%9)
Mobilizasyon	
G CSF	5 (%14)
Etoposid + G CSF	13 (%37)
DHAP + G CSF	14 (%40)
Pleriksafor + G CSF	3 (%9)
Mobilizasyon sayısı > 1	6 (%17)
Başarısız Mobilizasyon Rejimi	
Başarılı	29 (%83)
G CSF	2 (%6)
Etoposid + G CSF	1 (%3)
DHAP+ G CSF	3 (%8)
OHKHN rejimi	
BEAM	34 (%97)

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak verilmiştir.
NSHL: Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
MCHL: Miks Sellüler Hodgkin Lenfoma
LRHL: Lenfositten zengin Hodgkin Lenfoma
NLPHL: Noduler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
ABVD: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
CHOP: Siklofosomid, Doksorubisin, Vinkristin, Metilprednizolon
MOPP: Meklorektamin, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
BEACOPP: Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosomid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
DHAP: Deksametazon, yüksek doz sitarabin, cisplatin
ICE: İfosomid, karboplatin, etoposid
IGEV: Prednizon, Gemsitabin, Vinorelbin, İfosomid
BEAM: Melfalan, Karmustin, Etoposid, Sitarabin
HCT-CL: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
G-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

Primer tedavi türüne göre ağırlıklı olarak ABVD (Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) tedavisi yer almaktaydı (%88). Kurtarma tedavi türüne göre ağırlıklı olarak ise DHAP (Cisplatin, sitarabin, deksametazon) tedavisi uygulandı (%94). Hastaların %37'sine kurtarma tedavisi olarak immünoterapi uygulandı. Primer ve kurtarma tedavisine yanıtlar Şekil-1'de verildi.



Şekil 1:

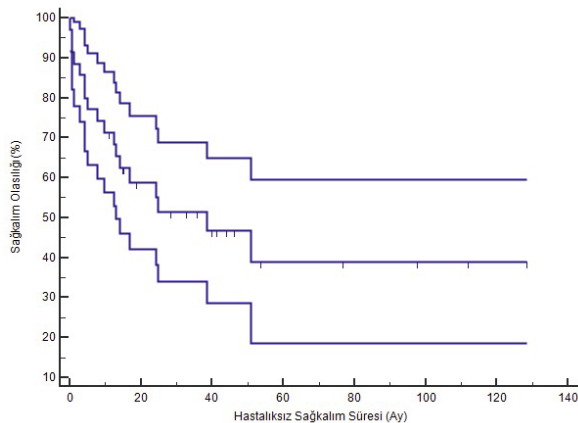
Hastaların OHKHN tedavi sonuçlarının diyagramı

Mobilizasyon rejimi seçimi hastalık durumuna göre karar verilmekte olup rejim çeşitleri Tablo-I'de verildi. Mobilizasyon için G CSF 2 hastaya, DHAP +G CSF 3 hastaya, Etoposid + G CSF 1 hastaya uygulandıktan sonra yeterli kök hücre toplanamadı. Medyan CD34 ürün sayısı 6,24 (3,01-68,36) x10⁶/kg ölçüldü. Yeterli kök hücre toplanması için uygulanan ek mobilizasyon rejim dolayısıyla relaps/refrakter HL hastalarının son kurtarma tedavisinden OHKHN'e kadar geçen ortalama süre 4 (1-11) aydı. Tedavi uygulanmasında kurtarma tedavisi sonrasında refrakter kabul edilen hastalara kemosensitiviteye ulaşılır ulaşılmaz OHKHN yapıldı. OHKHN'de 34 hastaya BEAM protokolü (Melfalan, Karmustin, Etoposid, Sitarabin), 1 hastaya sağlık güvencesi

nedenli carmustin onamı alınmadığı için Bu-Cy-E protokolü (Busulfan, Siklofosfomid, Mesna, Etoposid) kullanıldı.

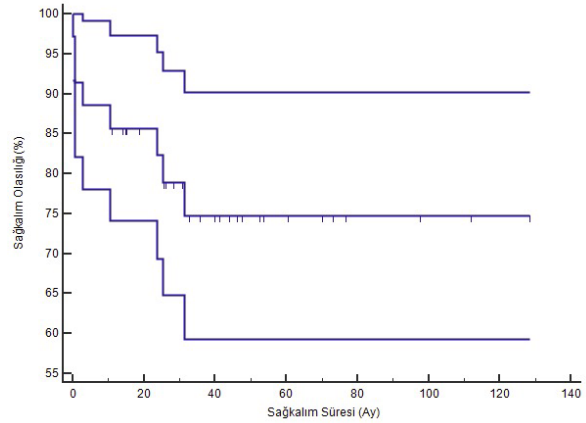
OHKHN uygulandıktan sonra nötrofil engraftmanı medyanı 11 (9-16), 20.000 üzeri trombosit engraftman medyanı 12 (4-32), 50.000 üzeri trombosit engraftmanı 17 (9-92) gündü. Üç hasta engraftmana ulaşmadan hayatını kaybetti. İki hasta da 50.000 üzeri trombosit engraftmanına taburculukta ulaştı. Ek olarak bir hastaya da immün trombositopenik purpura nedeni ile steroid uygulanıp trombosit engraftmanı sağlandı. Mobilizasyon ile nakil arası medyan süresi 48 (17-385), nakil için hastane yatışının medyan süresi 25 (11-60) gündü. Nakil sonrası tüm hastalarda febril nötropeni görüldü. Ayrıca 1 hastada engraftman sendromu, 8 hastada tifilitis, 1 hastada nöbet, 2 hastada miyokard infarktüsü görüldü. Nakil sonrası ilk 100 gün içinde 3 hasta sepsis, 1 hasta miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedildi; 100 gün ile 1 yıl arasında 1 hasta subaraknoid kanama, 1 ile 3 yıl arasında 1 hasta akciğer skuamöz hücreli karsinom, 1 hasta alveolar hemoraji, 1 hasta plazmositoma nedeni ile kaybedildi. Üç ile 5 yıl arasında hasta kaybedilmedi.

OHKHN sonrası hastaların %49'unda remisyon sağlanırken, %51'inde relaps gelişti. İlk 3 ayda 5 hasta, 3 ay ile 1 yıl arasında 4 hasta, 1 ile 3 yıl arasında 8 hasta, 3 ile 5 yıl arasında 1 hastada relaps gelişti. Relaps geliştiğinde 7 hastaya brentixumab vedotin, 6 hastaya nivolumab, 2 hastaya gemsitabin, 1 hastaya bendamustin, 2 hastaya radyoterapi uygulandı. Nivolumab uygulanan 1 hastada toksik hepatit, brentixumab vedotin sonrasında 1 hastada serebrovasküler tromboz, bendamustin sonrasında 1 hastada subaraknoid kanama, gemsitabin sonrasında 1 hastada sepsis görüldü. OHKHN sonrası tedaviye yanıt durumu Şekil 1'de verilmiştir. OHKHN sonrası OS 99(±8,9) ay; DFS 60(±10,7) aydır. Nakil sonrası DFS'nin aylara göre sağkalım oran grafiği Şekil 2'de ve OS'nin grafiği ise Şekil 3'de verildi.



Şekil 2:

Nakil sonrası DFS grafiği



Şekil 3:

Nakil sonrası OS grafiği

Hasta özelliklerinin OS ve DFS arasındaki ilişkileri Tablo-II'de özetlendi. Nakil öncesi dönem incelenmesinde relaps süresinin DFS üzerinde anlamlı farklılık gösterdiği görülmekteydi ($p=0,033$). Relaps süresi 12 ayın altında olan hastalarda DFS 35(±10) ay iken relaps süresi 12 ayın üzerindeki hastalarda DFS 80(±15) ay olarak saptandı. Relaps anındaki sedimentasyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastalar arasında DFS'de farklılık saptandı ($p=0,021$). Sedimentasyon düzeyi normal olan hastalarda ortalama DFS 102(±17) ay iken sedimentasyon düzeyi yüksek olanlarda ise 36 (±8) ay olarak saptandı. Relaps anındaki LDH düzeyi düşük ve yüksek olan hastalar arasında OS'de farklılık saptandı ($p=0,022$). LDH düzeyi normal olan hastalarda ortalama OS 81(±14) ay iken LDH düzeyi yüksek olanlarda 92(±5) ay olarak saptandı.

Ortalama tanı anı hemogloblin düzeyi 11,5(±1,84) g/dl olup bir birimlik artışın relaps riskini 1,67 kat düzeyinde arttırdığı belirlendi. Nötrofil engraftmanında bir birimlik artışın relaps riskini %30 azalttığı belirlendi. Ek olarak relaps süresinin 12 ayın üzerinde olması relaps riskini %85 azalttığı görüldü.

Tartışma ve Sonuç

Relaps / refrakter HL hastalarının yaklaşık %50'si relaps, progresyon gelişmesi ya da komplikasyonlar nedeni ile hayatını kaybedebilir. Özellikle kurtarma tedavisinin başarısız olduğu HL hastalarının prognozu kötüdür ancak kemosenitivite yakalanıp uygun endikasyonla yapılan OHKHN ile prognoz iyileştirilebilir. Arai ve arkadaşları OHKHN'in başarısızlığında sonuçlarının çok kötü olduğunu; OHKHN sonrası relaps gelişen hastaların %80'inin 5 yıl içinde hayatını kaybettiğini göstermişlerdir³. Ek olarak günümüzde hedefe yönelik tedavilere rağmen

Hodgkin Lenfomada Kök Hücre Nakli

Tablo II. Hastaların özelliklerinin hastalısız ve genel sağkalm sürelerine göre incelenmesi

Hastaların özellikleri (n=35)	DFS için Risk altındaki hasta sayısı (%) ^a	DFS için Relaps Sayısı (%) ^b	DFS (Ay)	DFS için p-değeri	OS için Risk altındaki hasta sayısı (%) ^a	OS için Relaps Sayısı (%) ^b	OS (Ay)	OS için p-değeri
Cinsiyet				0,233				0,557
Kadın	16 (%46)	7 (%44)	51 ± 21		16 (%46)	3 (%19)	106 ± 9	
Erkek	19 (%54)	11 (%58)	14 ± 9		19 (%54)	5 (%26)	40 ± 13	
Tanı yaşı				0,369				0,081
<40 yıl	29 (%83)	14 (%48)	51 ± 22		29 (%83)	6 (%17)	51 ± 21	
≥40 yıl	6 (%17)	4 (%67)	12 ± 8		5 (%17)	3 (%50)	11 ± 8	
Nakil Yaşı				0,805				0,071
< 40 yıl	29 (%83)	13 (%45)	38 ± 17		29 (%83)	4 (%14)	108 ± 9	
≥ 40 yıl	6 (%17)	5 (%83)	17 ± 7		6 (%17)	4 (%66)	45 ± 9	
Evre				0,327				0,695
Erken evre	15 (%43)	9 (%60)	24 ± 14		15 (%43)	4 (%27)	95 ± 14	
İleri evre	20 (%57)	9 (%45)	51 ± 29		20 (%57)	4 (%20)	90 ± 9	
Histolojik tanı				0,758				0,197
NSHL	24 (%69)	12 (%50)	51 ± 21		24 (%69)	4 (%17)	106 ± 9	
Diğer	11 (%31)	6 (%55)	25 ± 8		11 (%31)	4 (%36)	51 ± 9	
Komorbite				0,866				0,549
Var	6 (%17)	3 (%50)	25 ± 12		6 (%17)	2 (%33)	53 ± 13	
Yok	29 (%83)	15 (%52)	38 ± 18		29 (%83)	6 (%21)	101 ± 9	
B semptomu				0,872				0,400
Var	23 (%66)	11 (%48)	38 ± 19		23 (%66)	4 (%17)	90 ± 9	
Yok	12 (%34)	7 (%58)	25 ± 20		12 (%34)	4 (%33)	89 ± 9	
Ekstranodal Tutulum				0,131				0,419
Var	9 (%26)	2 (%22)	77 ± 12		9 (%26)	1 (%11)	81 ± 14	
Yok	26 (%74)	16 (%62)	51 ± 11		26 (%74)	7 (%27)	96 ± 10	
Bulky Kitle				0,253				0,902
Var	5 (%14)	1 (%20)	35 ± 8		5 (%14)	1 (%20)	35 ± 7	
Yok	30 (%86)	17 (%57)	55 ± 11		30 (%86)	7 (%23)	98 ± 9	
Kemik iliği Tutulumu				0,775				0,962
Normosellüler	30 (%86)	16 (%53)	58 ± 11		30 (%86)	7 (%23)	99 ± 9	
Lenfosit infiltrasyonu	5 (%14)	2 (%40)	60 ± 21		5 (%14)	1 (%20)	78 ± 17	
Primer Kemoterapi Kür Sayısı				-				-
Tek Rejim	32 (%91)	18 (%56)	-		32 (%91)	8 (%25)	-	
Çoklu Rejim*	3 (%9)	0	-		3 (%9)	0	-	
Primer Tedaviye Yanıt				0,153				0,702
Remisyon	23 (%66)	11 (%48)	51 ± 21		23 (%66)	6 (%26)	96 ± 11	
Refrakter	12 (%34)	7 (%58)	13 ± 11		12 (%34)	2 (%17)	58 ± 7	
Relaps Süresi				0,033				0,845
≤ 12 ay	19 (%54)	12 (%63)	35 ± 10		19 (%54)	4 (%21)	77 ± 9	
> 12 ay	16 (%46)	6 (%38)	80 ± 15		16 (%46)	4 (%25)	98 ± 13	
Kurtarma Kemoterapi Kür Sayısı				0,982				0,560
Tek Rejim	15 (%43)	7 (%47)	54 ± 11		15 (%43)	4 (%27)	71 ± 11	
Çoklu Rejim	20 (%57)	11 (%55)	58 ± 11		20 (%57)	4 (%20)	104 ± 10	
Relaps Anında Sedimentasyon				0,021				0,744
Normal	11 (%31)	2 (%18)	102 ± 17		11 (%31)	2 (%18)	102 ± 16	
Yüksek	24 (%69)	16 (%67)	36 ± 8		24 (%69)	6 (%25)	74 ± 8	
Relaps Anında LDH				0,784				0,022
Normal	19 (%54)	9 (%47)	51 ± 24		19 (%54)	7 (%37)	81 ± 14	
Yüksek	16 (%46)	9 (%56)	24 ± 14		16 (%46)	1 (%6)	92 ± 5	

a: n=35 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

b: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir

*:Birim sayısı istatistiksel analize yeterli olmadığı için ilgili grup analize dahil edilmemiştir.

Genel sağkalm süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

NSHL: Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma DFS: Hastalısız Sağkalm OS: Genel Sağkalm

OHKHN'nin daha üstün olduğu ve bazı patolojiler için halen potansiyel tedavi edici etkisi devam ettiği kanıtlanmıştır. Dolayısıyla yüksek riskli olanlarda OHKHN sonuçlarının iyileştirilmesi amacıyla hastalarda ve süreçte etkili olan kötü prognoz faktörü saptanmalıdır⁴⁻⁷. Ancak şimdiye kadar birkaç adet histolojik ve biyolojik parametre bildirilmiş olsa da

açıkça prognostik kriter eksikliği vardır. Çalışmada merkezimizde yapılan relaps/refrakter HL tanılı OHKHN'in DFS ve OS'sini saptamak; hastaların tanı anında, nakil öncesi, nakil anında ve nakil sonrasındaki özelliklerin sağkalm üzerindeki etkilerini belirleme çalıştık.

OHKHN yapılan 35 hastanın takiplerinde 17 (%49) hasta remisyona sağlanırken 18 (%51) hastada relaps gelişti. OHKHN sonrası relaps gelişenlere uygulanan tedavi ile 7(%39) hasta remisyona sağlanırken, 3(%17) hasta refrakter olup tedavi başlandı ve 8(%44) hasta lenfoma veya lenfoma dışı sebeplerden hayatını kaybetti. Peralez ve arkadaşlarının çalışmasında OHKHN yapılan relaps HL hastalarında DFS %50 ile %60 ve OS %50 ile %80 arasında; refrakter HL hastalarında DFS %40 ile %45 ve OS %30 ile %70 arasında değiştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda DFS 3 aylık %77, 1 yıllık %67, 3 yıllık %32, 5 yıllık %21 ile yakın oranlar görülmekteydi. Fakat OS 3 aylık %89, 1 yıllık %86, 3 yıllık %75, 5 yıllık %75 ile daha yüksek oranlar saptandı. Bunun nedeni günümüzde OHKHN sonrası brentixumab vedotin gibi hedefe yönelik ajanların kurtarma tedavisinde uygulanmasından kaynaklandığı olarak değerlendirildi⁸⁻¹⁰.

Daha uzun hayatta kalma süresinin olması ile OHKHN ileri yaşlarda yapılmaya başlanmıştır. Hasta sayısı ile artan çalışmalarda Bröckelmann ve arkadaşları ileri yaşın sağkalımı 1,88 kat azalttığını bildirmişlerdir. İleri evrenin sağkalımı 1,49 kat ve bulky kitleye sahip olmanın sağkalımı 1,73 kat azalttığını göstermişlerdir^{8,10-13}. Fakat çalışmamızda ileri yaş, ileri evre ve bulky kitlesi olan az sayıda hasta olması nedeniyle bu özelliklerin DFS ve OS üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı.

Cortez ve arkadaşları OHKHN'de hemoglobinin 10 g/dl'nin üzerinde olmasının sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. Çalışmamızda da benzer olarak tanı anındaki değerlere göre ortalama 11 g/dl olan hemoglobinin bir birimlik artışında relaps riskinin 1,67 kat arttığı belirtildi. Ancak Cortez ve arkadaşlarının çalışmasında LDH düzeyi ile anlamlı sonuç saptanmamasına rağmen çalışmamızda relaps anında LDH düzeyinin yüksek olmasının OS üzerinde etkili olduğu görüldü¹⁴. Ek olarak relaps gelişen hastaların sedimentasyon düzeyinin yüksek olmasının ise DFS üzerinde etkili olduğu görüldü.

Lazarus ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %80'inin relaps süresi 12 ayın üzerindedir. Bu hasta grubundaki relaps/refrakter HL'lerin OHKHN sonucu %56'sında remisyona sağlanırken %37'sinde relaps gelişmiştir^{15,16}. Çalışmamızda ise hastaların %46'sının relaps süresi 12 ayın üzerinde olup DFS üzerinde anlamlı etkili olduğu ve hastaların relaps riskini %85 düzeyinde azalttığı gösterilmiştir. Böylece relaps süresinin 12 ayın üzerinde olmasının sağkalım üzerindeki olumlu etkisi farklı çalışmalar ile benzer saptandı.

Bir dizi çalışmada; relaps sonrası kemosensitif olunması sağkalım üzerinde önemli prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Brokoli ve arkadaşları kemoterapiye dirençli olmanın DFS ile ilişkilendirip relaps riskini 2,9 kat arttırdığını göstermişlerdir^{14,17-21}. Stamatoullas ve arkadaşları kemoterapi direnci ve

kurtarma rejim sayısının artmasının DFS için olumsuz risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Kemoterapi ile hızlı remisyona sağlanması nakil öncesi ve sonrası kümülatif toksisiteden hastaları koruduğu için önemlidir²².

Literatürde OHKHN'de mobilizasyon ve konsolidasyon rejimlerinin sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır²³. Çalışmamızda nakil sonrası takiplerinde engraftman süreleri farklı çalışmalarda ile benzer sürede gerçekleştiği saptandı^{24,25}. Ek olarak nötrofil engraftmanında bir birimlik artışın relaps riskini %30 düzeyinde azalttığı belirlendi.

Çalışmamızda cinsiyet, tanı ve nakil yaşı, histolojik tanı, evre, komorbidite, bulky kitle, ektranodal tutulum, kemik iliği infiltrasyonu, tanı ve relaps sırasındaki laboratuvar sonuçları, radyoterapi uygulanması, kemosensitif olmak sağkalım üzerinde anlamlı etkileri görülmedi. Ancak risk faktörlerinin sağkalım süreleri de saptandı. Kadın cinsiyeti, tanı anında ve nakilde 40 yaşın altında olmak, NSHL tanısı olması, komorbiditenin olmaması, bulky kitlenin olmaması, tanıda sedimentasyon düzeyinin normal olması, relapsda beta-2 mikroglobulin düzeyinin normal olması, kemosensitif olması karşıt durumlarına göre DFS ve OS'sinin daha uzun süre olduğu görüldü. Ektranodal tutulumun olmaması, kemik iliği infiltrasyonu olmaması karşıt durumlarına göre sadece OS'sinde daha uzun süre olduğu görüldü. Tanıda LDH düzeyinin normal olması, radyoterapi uygulanması ise karşıt durumlarına göre sadece DFS'sinde daha uzun süre olduğu görüldü. Bahsedilen daha uzun süre olan sağkalım DFS için ortalama 1 ile 5 yıl; OS için ortalama 4 ay ile 5 yıl kadar süredir. Çalışmamızda incelenen risk faktörlerin diğer durumlarına göre karşılaştırılması tablo-II'de DFS(Ay) ve OS(Ay) olarak belirtildi. Risk faktörlerin anlamlı çıkartılmamasının nedeni hasta sayısının az olması ve takip sürelerinin yetersiz olması olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak çalışmamızda birkaç risk faktörünün profile olumsuz katkıda bulunduğunu saptadık. Literatürdeki benzer risk faktörlerinin DFS ve OS üzerinde etkisi görüldü. Bu konuda yapılan çalışmaların artırılması ile OHKHN sonuçlarının iyileştirilmesine ek olarak farklı tedavi seçeneklerinin de artacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 15.04.2020
Karar No: 2020-6/12

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: E.E., V.Ö.; Veri toplama ve işleme: E.E., V.Ö., F.Ö., V.G., T.E., İ.E.P.; Analiz ve verilerin yorumlanması: E.E., V.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.E., V.Ö.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Biyostatistik uzmanı Prof. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na verilerin yorumlanmasında verdiği destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dufour M, Enric CC. The EBMT Handbook; Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2018. 688 p.
2. Appelbaum FR, Forman SJ et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition. 2009. 1–1718 p.
3. Broccoli A, Zinzani PL. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2019;184(1):93–104.
4. Maccario R, Moretta A et al. Human mesenchymal stem cells and cyclosporin A exert a synergistic suppressive effect on in vitro activation of alloantigen-specific cytotoxic lymphocytes. *Biology of Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):1031–2.
5. Shanbhag S, Ambinder R. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. *HHS Public Access; available PMC* 2019 March 01. 2019;68(2):116–32.
6. Storer BE, Gopal AK et al. Comorbidities, Alcohol Use Disorder, and Age Predict Outcomes after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Lymphoma. 2017;22(9):1582–7.
7. Arat M, Arpacı F, et al. Turkish Transplant Registry: A comparative analysis of national activity with the EBMT European Activity Survey. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(SUPPL.1):142–5.
8. Bröckelmann PJ, Müller H et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*. 2017;28(6):1352–8.
9. Moskowitz CH, Walewski J et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*
10. Alsuliman BC. Autologous hematopoietic stem-cell transplant in small-sized and peripheral centers: a 10-year experiment. *Therapeutic Advances in Hematology Original*. 2019;10: 1–7:1–7.
11. Radford J, Illidge T et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1598–607.
12. Puig N, Pintilie M et al. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(10):1339–44.
13. Morschhauser F, Brice P et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: Results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(36):5980–7.
14. Cortez AJP, Dulley FL et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in classical Hodgkin's lymphoma. *Revista Brasileira Hematologia Hemoter*. 2011;33(1):10–4.
15. Arai S, Fanale M et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia and Lymphoma*. 2013;54(11):2531–3.
16. Scott DR, Nademanee A et al. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. *Scott. HHS Public Access*. 2016;175(1):139–48.
17. Lazarus HM, Loberiza FR et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: A report from the autologous blood and marrow transplant registry. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(4):387–96.
18. Constans M, Sureda A et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: Results and clinical variables affecting outcome. *Annals of Oncology*.
19. Martínez C, Salameo O et al. Autologous stem cell transplantation for patients with active Hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of 61 patients from a single institution. *Leukemia and Lymphoma*. 2007;48(10):1968–75.
20. Perz JB, Giles C et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: Treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(1):41–7.
21. Czyz J, Dziadziuszko R et al. Two autologous transplants in the treatment of patients with Hodgkin's lymphoma: Analysis of prognostic factors and comparison with a single procedure. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(3):535–41.
22. Stamatoullas A, Brice P et al. Autologous stem cell transplantation for patients aged 60 years or older with refractory or relapsed classical Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(7):928–32.
23. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(15):1689–97.
24. Sharma A, Kayal S et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. *Springerplus*. 2013;2(1):1–6.

