

# Lenfomada Otolog Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimi Olarak Beam ve Bucye Protokollerinin Karşılaştırılması

## Comparison of Beam and Bucye Protocols as a Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma

<sup>1</sup>Eren Gündüz, <sup>1</sup>Hava Üsküdar Teke, <sup>2</sup>Cengiz Bal, <sup>1</sup>Tuba Bulduk

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Özet:** Otolog kök hücre nakli, immünokemoterapi sonrası relaps Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada uzun süreli sağkalımı arttıran standart bir tedavi şeklidir. Başarıyı etkileyen en önemli faktör hastalığın kemosenitif ya da kemorezistan olmasıdır. Ancak transplant ilişkili morbidite/mortalite işlem başarısını halen önemli ölçüde etkilemektedir. Transplant ilişkili morbidite/mortalite açısından minimal kalıntı hastalığın yok edilmesi ile toksisite arasında bir denge sağlanması önemlidir. Bu amaçla yüksek doz rejimlerin terapötik penceresini arttırmaya yönelik çabalar devam etmektedir. Bununla birlikte bir yüksek doz tedavinin diğerine üstünlüğünden bahsetmek için kesin kanıtlar mevcut değildir. Farklı rejim arayışları devam etmekle birlikte özellikle karmustin temininde bir dönem yaşanan sıkıntı rejim değişikliğini zorunlu kılmıştır. Bu süreçte merkezimizde BEAM yerine BuCyE protokolü tercih edilmiştir. Çalışmamızda BuCyE'nin BEAM'a kalıcı bir alternatif olma potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya otolog nakil işlemleri 2006-2017 yılları arasında gerçekleştirilen 20 hasta dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrılarak demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından değerlendirildi. BuCyE uygulanan hasta sayısı 10 idi. Karşılaştırma amacıyla kullanılan BEAM grubuna seçilen hastalar verilerine ulaşılması mümkün olan hastalara ait isim listesinden rastgele seçildi. Sağkalım süresi; kaybedilen hastalar için nakil günü ile ölüm tarihi arası, yaşayan hastalar için nakil günü ile değerlendirme tarihi arası olarak hesaplandı. Çalışmamızda birçok parametre için veriler 2 grupta da benzer olmakla birlikte sağkalım BEAM lehine bulundu (55.25±15.29 vs 12.12±4.02 ay, p=0.02). Hasta sayısı ve takip süresi kesin sonuçlar çıkarmak için yetersiz olmakla birlikte verilerimiz sağkalım süresi ve merkezimizin mevcut tecrübesi itibarıyla BEAM protokolünün lenfoma için BuCyE'ye tercih edilecek hazırlama rejimi olduğunu düşündürmüştür. Ancak prospektif karşılaştırmalı çalışmaların yokluğunda bir hazırlama rejimini tavsiye etmek mevcut kanıt düzeyleri düşük olduğundan güçtür. Devam eden klinik çalışmalara katılım önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma; otolog kök hücre nakli; hazırlama rejimi

**Abstract:** Autologous stem cell transplantation is a type of standard therapy which increases the long term survival in post immunochemotherapy relapsed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Success is most commonly affected by the presence of chemosensitive or chemoresistant disease. However, transplant related morbidity/mortality still affects the success of the procedure. In the era of transplant related morbidity/mortality it is important to provide a balance between minimal residual disease and toxicity. To manage this goal trials on increasing the therapeutic window of high dose regimens are continuing. Unfortunately, we do not have conclusive evidence to say that one high dose regimen is better than the other. Different regimen trials are still going on but lack of carmustine for a while led to a compulsory change in regimen preference. During this period BuCyE was preferred instead of BEAM in our center. In this study, our aim was to decide whether BuCyE can be a permanent alternative to BEAM. Twenty patients who underwent autologous transplantation between 2006-2017 were included in the study. Patients were divided into 2 groups demographic, clinical and laboratory characteristics were evaluated. The number of patients in BuCyE group was 10. BEAM group which is used for comparison was chosen randomly from the list of patients with accessible data. Survival was calculated as the time between day of transplantation and data collection or exitus. Many of the parameters were similar between 2 groups in our study but survival was longer in favor of BEAM group (55.25±15.29 vs 12.12±4.02 months, p=0.02). Despite number of patients and follow up period is not enough to make definitive conclusions our data suggested that BEAM was superior to BuCyE in lymphoma in terms of survival and center experience. In the absence of prospective trials it is difficult to suggest a conditioning regimen due to low level of evidence. It is important to participate in ongoing clinical trials.

**Keywords:** Lymphoma; autologous stem cell transplantation, conditioning regimen

**ORCID ID of the authors:** E.G 0000-0001-7455-2949, H.Ü.T. 0000-0002-4434-4580, C.B 0000-0002-1553-2902, T.B. 0000-0001-9549-5904

Received 16.05.2019

Accepted 26.12.2019

Online published 18.06.2020

**Correspondence:** Eren GÜNDÜZ- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: [egunduzl@ogu.edu.tr](mailto:egunduzl@ogu.edu.tr)

**Cite this article as:**

Gunduz E, Uskudar Teke H, Bal C, Bulduk T, Comparison of Beam and Bucye Protocols as a Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma, Osmangazi Journal of Medicine, 2020; 42(5):489-495 **Doi:** 10.20515/otd.566305

## 1. Giriş

İleri evre Hodgkin lenfoma (HL) ve agresif non Hodgkin lenfoma (NHL) kemoterapiye duyarlı tümörler olmalarına rağmen birçok hastada relaps gözlenir ya da asla remisyona elde edilemez. Klasik kemoradyoterapi ile yapılan kurtarma tedavileri sonrası prognoz genellikle kötüdür (1-6). Ancak otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) ile kemosensitif hastalarda hastalısız sağkalımın uzadığı bildirilmiştir (7-12). Bu nedenle de OHKHN relaps/refrakter lenfomalar için tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

Otolog hematopoietik kök hücre nakli öncesi uygulanan çeşitli hazırlama rejimleri ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %34 - %60 ve %26 - %46 olarak bulunmuştur. Bugüne kadar bu rejimleri kıyaslayan randomize çalışma sayısı oldukça düşüktür. Karşılaştırmalı toksisite ve etkinlik verisi azdır (7-17). Hazırlama rejimleri ve destek tedavi konusundaki gelişmeler nakil ilişkili mortalitede azalama sağlamıştır.

Farklı rejim arayışları devam etmekle birlikte özellikle karmustin temininde bir dönem yaşanan sıkıntı hazırlama rejimi değişikliğini zorunlu kılmıştır. Bu süreçte merkezimizde BEAM (karmustin, etoposide, sitarabin, melfalan) yerine BuCyE (busulfan, siklofosfamid, etoposid) protokolü tercih edilmiştir. Çalışmamızda BuCyE'nin BEAM'a kalıcı bir alternatif olma potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya otolog nakil işlemleri 2006-2017 yılları arasında gerçekleştirilen 20 hasta dahil edildi. Merkezimizde 2015-2017 yılları arasında BuCyE (siklofosfamid 50 mg/kg -7,-6.günler, etoposid 400 mg/m<sup>2</sup> -5,-4.günler, busulfan 4x0.8 mg/kg -4,-3,-2.günler) hazırlama rejimi uygulanan HL ve NHL'li hasta sayısı toplam 10 olduğu için BEAM (karmustin 300 mg/m<sup>2</sup> -7.gün, etoposid 200 mg/m<sup>2</sup> -6,-5,-4,-3. günler, sitarabin 400 mg/m<sup>2</sup>-6,-5,-4,-3. günler, melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> -1.gün) verilen 10 hasta karşılaştırma amaçlı rastgele seçildi. Karşılaştırma amacıyla

kullanılan BEAM grubuna seçilen hastalar verilerine ulaşılması mümkün olan hastalara ait isim listesinden rastgele seçildi. Bu hastaların nakil işlemleri 2006-2017 yılları arasında gerçekleştirilmişti. Hastalar 2 gruba ayrılarak demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından değerlendirildi. Sağkalım süresi; exitus olan hastalar için nakil günü ile ex tarihi arası, yaşayan hastalar için nakil günü ile değerlendirme tarihi arası olarak hesaplandı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup Helsinki Deklarasyonunun güncel versiyonu ile uyumlu olarak gerçekleştirilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS for Windows 24.0 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde parametrik testlerden, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde ise parametrik olmayan testlerden yararlanıldı. BEAM ve BuCyE grupları arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız örneklerde t testi ve Mann Whitney U testi, oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Exact ve Fisher's Exact ki kare testi kullanıldı. BEAM ve BuCyE gruplarında, yaşam sürelerinin belirlenmesi için Kaplan Meier sağkalım analizi yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada ise Logrank testi kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma ve medyan (Q1-Q3) olarak özetlendi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 3. Bulgular

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de, laboratuvar bulguları Tablo 3'te ve hastalara uygulanan profilaktik ve destek tedavileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Sağkalım süresi BEAM grubunda 55.25±15.29 ay, BuCyE grubunda 12.12±4.02 ay olarak hesaplandı (p=0.02).

Nakil sırası ve sonrasında hastalar ile ilgili yapılan değerlendirme sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Hastaların nakil ünitesinde yatışları sırasında kullandıkları antibakteriyel ve antifungal tedaviler Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların Klinik Özellikleri

	BEAM(n=10)	BuCyE(n=10)	p
Yaş	43.2±15.7	55.9±10.9	ns
Cins (Erkek/Kadın)	5/5	8/2	ns
Ek hastalık* (Yok/Var)	7/3	4/6	ns
HBV (Yok/Var)	10/0	7/3	ns
AnnArborEvresi(IIA/IIIB/IIIA/IIIB/IVB)	2/0/0/5/3	1/1/1/3/4	ns
Tanı (HL/NHL)	4/6	3/7	ns
Difüz büyük B hücreli lenfoma	4	2	ns
Marjinal zon lenfoma	1	1	ns
Foliküler lenfoma	1	1	ns
Mantle hücreli lenfoma	0	1	ns
ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfoma	0	1	ns
Nodüler sklerozan HL	3	3	ns
Nodüler lenfosit baskın HL	1	0	ns

ns:p>0.05; HL: Hodgkin lenfoma, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, ALK: Anaplastik lenfoma kinaz  
\*: Diabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hasarlığı, romatoid artrit, fibromiyalji, astım, peptik ülser

**Tablo 2.** Hastaların Klinik Özellikleri (devam)

	BEAM (n=10)	BuCyE(n=10)	p
Nakil öncesi kemoterapi* sıra (1/2/3)	0/8/2	1/8/1	ns
Radyoterapi (Var/Yok)	2/8	2/8	ns
Tanı nakil arası süre (ay)	23.5 (17.5-47.25)	37 (17.75-59.25)	ns
Verilen kök hücre (x10 <sup>6</sup> /kg)	4.72 (3.1-7.17)	4.94 (3-11)	ns
Mobilizasyon rejimi (DHAP+G-CSF/G-CSF/Cy+G-CSF/Etoposid+G-CSF/hyperCVAD+G-CSF)	7/2/0/0/1	8/0/1/1/0	ns
Nakil öncesi remisyon (Tam remisyon/Kısmi remisyon/Dirençli hastalık)	7/3/0	5/4/1	ns
Nakil öncesi enfeksiyon (Var/Yok)	5/5	5/5	ns

\*: CHOP(siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, metil prednizolon), DHAP(sisplatin, sitarabin, deksametazon),ABVD(dokсорubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin), BEACOPP basic (siklofosamid,dokсорubisin,etoposid,prokarbazin,vinkristin, bleomisin,prednizon) , IMVP-16 (ifosfamid, metotreksat, etoposid), hyperCVAD(siklofosamid, dokсорubisin, vinkristin, deksametazon, sitarabin, metotreksat)  
G-CSF: Granülosit koloni stimule edici factor

**Tablo 3.** Hastalara Ait Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar (-1.gün)	BEAM (n=10)	BuCyE (n=10)	p
Hemoglobin (g/dl)	9.9 (9.15-10.55)	9.9 (9.75-11.17)	ns
Lökosit (x10 <sup>9</sup> /L)	3.3 (1.2-4.9)	3.9 (3.17-6.72)	ns
Mutlak nötrofil (x10 <sup>9</sup> /L)	2.77 (0.9-4.15)	3.7 (2.95-5.7)	ns
Mutlak lenfosit (x10 <sup>9</sup> /L)	0.2 (0.12-0.25)	0.15 (0.1-0.2)	ns
Trombosit (x10 <sup>9</sup> /L)	117 (91.5-163.5)	127.5 (103.25-144.5)	ns
Glukoz (mg/dl)	91 (78.5-103.5)	105 (98.25-170.25)	0.033
BUN (mg/dl)	10 (8.96-14.5)	21.5 (11.8-28.05)	0.014
Kreatinin (mg/dl)	0.84 (0.76-0.99)	0.95 (0.72-1.06)	ns
AST (U/L)	31 (18.5-72.5)	25 (19.75-46.25)	ns
ALT (U/L)	26 (19-47.5)	37 (19-53.75)	ns
ALP (U/L)	70 (63.5-215.5)	74.5 (62.5-87)	ns
GGT (U/L)	24 (15.5-36.5)	56.5 (33-71.25)	0.003
LDH (U/L)	415 (286.5-516.5)	208 (174-246.25)	0.001
Ürik asit (mg/dl)	3.19 (2.82-3.39)	3.95 (3.22-4.32)	ns

Total protein (mg/dl)	5.7 (5.43-6.57)	5.8 (5.3-6.67)	ns
Albumin (mg/dl)	4 (3.66-4.05)	3.85 (3.67-4.07)	ns
Total bilirubin (mg/dl)	0.29 (0.23-0.6)	0.43 (0.34-0.48)	ns

ns:p>0.05

**Tablo 4.** Hastalara Uygulanan Profilaktik ve Destek Tedaviler

	BEAM	BuCyE
Antibakteriyel profilaksi	Yok	Moksifloksasin 400 mg/gün (Kemoterapi-engrafman)
Antifungal profilaksi	Flukonazol 200-400 mg/gün (-1 ile +25.gün)	Flukonazol 400 mg/gün (Kemoterapi-engrafman)
Antiviral profilaksi	Asiklovir 3x200 mg po ya da 3x250 mg iv (0-+20.gün)	Valasiklovir 500 mg/gün (Kemoterapi-engrafman)
Granülosit koloni stimule edici faktör desteği	300 µg/gün (+1-engrafman)	5 µg/kg/gün (+1-engrafman)

\*Tüm hastalara engrafman sonrası başlanıp +180.güne kadar devam edilecek şekilde haftada 2 gün kotrimoksazol ile *Pneumocystis jirovecii* için profilaksi uygulanmıştır.

**Tablo 5.** Yatış Süreci ve Nakil Sonrası Bulgular

	BEAM(n=10)	BuCyE(n=10)	p
Nötrofil engrafmanı (gün)	9.9±0.43	9.5±0.37	ns
Trombosit engrafmanı (gün)	11.1±0.82	10.88±0.85	ns
Hastanede yatış süresi (gün)	28±1.93	26.1±2	ns
100.gün remisyon durumu (Tam remisyon/Kısmi remisyon)	9/1	6/0	ns
Nakil sonrası ölüm	1/10	4/10	ns
Nakil sonrası nöks	2/10	0/6	ns
Toplam eritrosit suspansiyonu ihtiyacı	2.67±1.23	3.4±1.11	ns
Toplam trombosit suspansiyonu ihtiyacı	9.11±4.16	3.3±1.46	ns
Toplam trombosit aferezi ihtiyacı	1 (0-2)	2.5 (0-11)	0.044

ns:p>0.05

**Tablo 6.** Kullanılan Antibakteriyel ve Antifungal Tedaviler

	BEAM(n=10)	BuCyE(n=10)	p
Piperasilin-tazobaktam(Almadı/Aldı)	1/9	0/10	ns
Aminoglikozid (Almadı/Aldı)	7/3	10/0	ns
Glikopeptid (Almadı/Aldı)	4/6	2/8	ns
Karbapenem (Almadı/Aldı)	3/7	0/10	ns
Linezolid (Almadı/Aldı)	9/1	10/0	ns
Kolistin (Almadı/Aldı)	9/1	10/0	ns
Daptomisin (Almadı/Aldı)	10/0	9/1	ns
Kinolon (Almadı/Aldı)	9/1	5/5	ns
Lipozomal amfoterisin (Almadı/Aldı)	10/0	7/3	ns
Kasprofungin (Almadı/Aldı)	6/4	7/3	ns

ns:p>0.05

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Uygun hazırlama rejimi; relaps lenfomaya etkili olmalı, daha önce uygulanmamış kemoterapötik ajanlar içermeli ve yan etkileri

yönetilebilir olmalıdır (2). Lenfomada OKHN'de bugüne kadar en çok kullanılan

hazırlama rejimleri BEAM ve CBV (siklofosamid, etoposid, karmustin)'dir (3-4). Grade 1-4 mukozit, grade 1-4 böbrek yetmezliği ve toksisiteye bağlı mortalite CBV ile BEAM'dan daha yüksek bulunmuştur (5). Bu nedenle son 30 yılda HL ve NHL'de en sık kullanılan OKHN hazırlama rejimi BEAM olmuştur.

BEAM; genellikle etkilidir ve iyi tolere edilir, transplant ilişkili mortalite (TRM) oldukça düşüktür ve hematolojik olmayan toksisiteler (en sık mukozit, bulantı, kusma, daha nadiren akciğer, karaciğer, böbrek toksisitesi) kolay yönetilebilir ancak geç toksisiteler (ikincil tümör, interstisyel enfeksiyöz olmayan pnömonitis vb) halen sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Bu nedenle lenfomada daha etkili ve daha az toksik olabilecek hazırlama rejimi arayışları gündeme gelmiştir.

FEAM (fotemustin, etoposid, sitarabin, melfalan) rejiminin; karmustin içeren rejimlere benzer hematopoetik iyileşme sağladığı ve beklenmeyen ciddi yan etki oluşturmadığı gösterilmiştir ancak etkinlik ve güvenlik için daha uzun süreli takibe ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (6). Ayrıca FEAM protokolü özellikle daha önce pulmoner toksik tedavilere maruz kalmış relaps/refrakter HL'li hastalar için ideal bir hazırlama rejimi olarak değerlendirilmiştir (7).

NEAM (mitoksantron, etoposid, sitarabin, melfalan)'ın kemosensitif agresif NHL'li hastalarda orta düzeyde toksisite oluşturan etkili bir hazırlama rejimi olduğu gösterilmiş; daha önce çok sıra tedavi, kök hücre kaynağının kemik iliği olması ve yüksek serum LDH kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (8).

LEAM (lomustin, etoposid, sitarabin, melfalan) peritransplant sonuçlar ve sağkalım açısından BEAM ile benzer bulunmuş, bu nedenle lomustinin karmustinin ulaşılabilir ve daha ucuz bir alternatifi olabileceği ileri sürülmüştür (9).

LACE (lomustin, sitarabin, siklofosamid, etoposid) lenfoma hastalarında BEAM'a göre

daha iyi tolere edilen lomustinli bir diğer hazırlama rejimidir (10).

Bortezomibin BEAM ile kombine edildiği faz I/II çalışmada bortezomibin standart BEAM'a eklenebileceği gösterilmiş ve gelişen toksisitelerin yönetilebilir olduğu saptanmıştır. Transplant ilişkili mortalitenin gözlenmediği bu çalışmada otonom disfonksiyon ve ileus artmış olarak gözlenmiştir. Çalışma bortezomibin BEAM'a eklenmesinin ilave yarar sağlayıp sağlamadığını araştırmak amacıyla tasarlanmamış olsa da ilave dramatik bir yarar elde edilmemiştir (11).

Berber ve ark. (12) BuCyE alan 31 hastayı, BEAM alan 11 hasta ile karşılaştırdıkları çalışmada nötrofil ve trombosit engrafman zamanı, nakil sırasında eritrosit ve trombosit suspansiyonu ihtiyacı açısından gruplar arasında fark saptamamıştır. Ayrıca mukozit, bulantı, kusma, diare, enfeksiyöz komplikasyonlar ile TRM de benzer bulunmuştur. Nakil sonrası sağkalım, toplam sağkalım ve olaysız sağkalım BEAM ile BuCyE'ye göre yüksek olmakla birlikte fark anlamlı düzeye ulaşmamıştır (sırasıyla 24.01 ay vs 39.55 ay, 49.73 ay vs 92.27 ay, 29.91 ay vs 47.13 ay). Sonuç olarak, BuCyE'nin toksisite profili BEAM ile benzer bulunarak alternatif bir hazırlama rejimi olabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda birçok parametre için veriler 2 grupta da benzer olmakla birlikte sağkalım BEAM lehine bulunmuştur. Bu sağkalım farkının; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da BuCyE grubunun daha yaşlı olması, daha fazla ek hastalığı olan hasta bulundurması, tanı ve nakil arası sürenin daha uzun olması, nakil öncesi tam remisyonda olan hasta sayısının daha az olması, antibiyotik ve antifungal ihtiyaçlarının farklı olması ve belki de en önemli faktör olarak merkezimizin bu protokolle deneyiminin daha az olması ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. BuCyE grubunda trombosit aferez kullanımının daha fazla olması bu protokolün uygulandığı dönemde aferez trombosit kullanımının daha fazla olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

BuEM (busulfan, etoposid, melfalan) BEAM'a alternatif hazırlama rejimi olma potansiyeli açısından değerlendirilen bir diğer kemoterapi protokolüdür. Çalışma sonuçları BuEM'in NHL'de iyi tolere edilen ve BEAM kadar etkili bir hazırlama rejimi olduğunu, HL'de yönetilebilir toksisite ve sıfır mortalite ile daha iyi progresyonsuz ve genel sağkalım sağladığını göstermiştir (13).

Thiotepa tabanlı rejimler santral sinir sistemi lenfomalarında tedavi ve hazırlama rejimi olarak kullanılmaktadır. Bu rejimlerin hazırlama rejimi olarak kullanıldığı DBBHL, HL ve folliküler lenfomada etkinlik ve tolerabilitesi BEAM ile benzer bulunmuş ve BEAM'ın uygun olmadığı ya da kontrendike olduğu hastalarda alternatif hazırlama rejimi olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (14).

Hasta sayısı kısıtlı ve hasta grubu heterojen olmakla birlikte TECAM (thiotepa, etoposid, sitarabin, siklofosamid, melfalan) etkinlik ve güvenliği BEAM ile benzer olup yaşlı hastalarda avantaj sağlayabilir (15).

Yüksek doz ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) ve BEAM retrospektif bir çalışmada karşılaştırılarak sağkalım açısından fark saptanmamakla birlikte relaps/refrakter NHL ve HL'li hastalarda BEAM toksisite açısından yüksek doz ICE'ye üstün bulunmuştur (16).

BeEAM (bendamustin, etoposid, sitarabin, melfalan) kötü prognozlu DBBHL ve mantle hücreli lenfomada kullanılabilir bir hazırlama rejimi olarak değerlendirilmiş ancak renal ve kardiyak toksisite standart BEAM'a göre daha yüksek bulunmuştur (17).

Hazırlama rejiminin seçimi etkinliğe göre değerlendirilmemelidir çünkü geçmiş çalışmalar oldukça heterojen hasta gruplarını kapsamaktadır. Toksikite, bazı ilaçların bilinen etkinliği, tümörün yeri, ilacın sağlık otoritelerce kabul görmüşlüğü ve maliyete göre seçim yapılabilir. Merkezin kendi deneyimi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, hasta sayısının az ve takip süresinin kısa olması, yanısıra BEAM grubundaki hastaların rastgele seçilmiş olması kesin sonuçlar çıkarmak için yetersiz olmakla birlikte verilerimiz sağkalım süresi ve merkezimizin mevcut tecrübesi itibarıyla BEAM protokolünün lenfoma için BuCyE'ye tercih edilecek hazırlama rejimi olduğunu düşündürmüştür. Ancak prospektif karşılaştırmalı çalışmaların yokluğunda bir hazırlama rejimini tavsiye etmek mevcut kanıt düzeyleri düşük olduğundan güçtür. Devam eden klinik çalışmalara katılım önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;497-506.
2. Josting A, Nogova L, Franklin J, Gloss mann JP, Eich HT, Sieber M, Schober T, Boettcher HD, Schulz U, Müller RP, Diehl V, Engert A, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:1522-9.
3. Ardeshtna KM, Kakouros N, Qian W, Powell MG, Saini N, D'Sa S, Mackinnon S, Hoskin PJ, Goldstone AH, Linch DC, et al. Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens. *Br J Haematol*. 2005;130:363-72.
4. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328:1002-6.
5. Bierman PJ, Armitage JO. Looking back (and ahead) at salvage treatment for non-Hodgkin lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23: 619-25.
6. Seshadri T, Kuruvilla J, Crump M, Keating A et al. Salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:259-67.
7. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haanel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V, et al.

- Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2065-71.
8. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, Chauvin F, Jagannath S, Cahn JY, Colombat P, Goldstoen AH, Gorin NC, Flesh M, et al. High-dose therapy and autologous bone-marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1987; 316:1493-8.
  9. Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH, et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1995;13:588-95.
  10. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Jahn JY, Harousseau JL, 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.
  11. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, Heras I, Garcia-Sanz R, Vazquez L, Vidriales B, del Canizo MC, Corral M, Gonzalez M, Leon A, Jean-Paul E, Rocha E, Moraleda JM, San Miguel JF, 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.
  12. Weaver CH, Petersen FB, Appelbaum FR, Bensinger WI, Press O, Martin P, Sandmaier B, Deeg HJ, Hansen JA, Brunvand M, et al. High-dose fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by autologous stem-cell support in patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 1994;12:2559-66.
  13. Salar A, Sierra J, Gandarillas M, Caballero MD, Marin J, Lahuerta JJ, Garcia-Conde J, Arranz R, Leon A, Zuazu J, Garcia-Larana J, Lopez-Guillermo A, Sanz MA, Granena A, Garcia JC, Conde E, et al. GEL/TAMO Spanish Cooperative Group. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:405-12.
  14. Jo JC, Kang BW, Jang G, Sym SJ, Lee SS, Koo JE, Kim JW, Kim S, Huh J, Suh C, 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;87:43-8.
  15. Isidori A, Clissa C, Loscocco F, Guiducci B, Barulli S, Malerba L, Gabucci E, Visani G, et al. Advancement in high dose therapy and autologous stem cell rescue in lymphoma. *World J Stem Cells*. 2015;7:1039-46.
  16. Fernandez HF, Escalón MP, Pereira D, Lazarus HM, et al. Autotransplant conditioning regimens for aggressive lymphoma: are we on the right road? *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:505-13.
  17. Chen YB, Lane AA, Logan B, Zhu X, Akpek G, Aljurf M, Artz A, Bredeson CN, Cooke KR, Ho VT, Lazarus HM, Olsson R, Saber W, McCarthy P, Pasquini MC, 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.