

Yüksek Riskli Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Birinci Sırada Ototog Nakil-Evet

Prof. Dr. Pervin Topçuoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en yaygın hodgkin dışı lenfomadır (1,2). Hastalarda tedaviye başlamadan önce risk sınıflaması yaparak prognozu belirlemek oldukça önemlidir. Günümüzde risk sınıflamasında Uluslararası Prognostik İndeks (UPI) kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda hücrenin kökeni ve moleküler özelliklere göre kötü riskli hastalık tanımlaması yapılmaktadır. Bunlara ilaveten, yine son zamanlarda yapılan birkaç çalışma PET görüntüsü ve dolaşan tümör DNA sına göre lenfomalı hastaların prognostik özellikleri belirlemektedir.

Riske göre uyarlanmış tedavi yaklaşımı özellikle yüksek riskli DBBHL sonuçları düzeltmesini amaçlama oldukça ilgi çekici yaklaşımdır. Yüksek risk olarak tanımlamalarda genellikle yaş ayarlı yüksek UPI, germinal merkez dışı lenfomalar, double-hit ve triple-hit lenfomalar ve bcl-2 aşırı ifade eden DBBHL yer almaktadır. Bunların dışında birincil veya ikincil santral sinir sistemi lenfoması ve indolan lenfomadan transforme DBBHL lar yüksek risk grubunda yer alır.

Ototog kök hücre destekli yüksek doz tedavi ise nüks veya dirençli DBBHL da standart bir yaklaşımdır (3,4). Henüz uluslararası kılavuzlar ilk sıra tedavide konsolidatif otolog kök hücre naklini önermemektedir. Özellikle hedefe yönelik bir tedavi yöntemi olan rituximabın kullanıma girmesi ile rituximab ile kombine edilen kemoterapiler sonrası ilk sıra da otolog ile konsolidasyonunun bazı olgular dışında genellikle hastalısız ve genel sağkalıma anlamlı bir etkisini gösterilmemiştir. Günümüze kadara yayınlanmış çalışmalarını gözden geçirdiğimizde:

İlk sıra otolog kök hücre nakli ile ilgili yapılmış çok sayıda hastayı içeren HOVON-27 ve -40 çalışmasına giren agresif HDL lı 65 yaş ve altı 147 yeni tanı ve kötü riskli agresif HDL lı (Kötü risk evre III-IV ve LDH normal üst sınırın 1,5 katından fazla olan) değerlendirilmiştir (5). Bu çalışmada toplam 117 DBBHL hastası bulunmaktadır. HOVON-27 deki hastalar 2 sıra indüksiyon ardından, HOVON-40 dan gelenler ise 3 sıra CHOP-14 ardından BEAM ile YDT uygulanmıştır. Özellikle HOVON-40 grubundakilerde yüksek oranda dört-yıllık olaysız ve toplam sağkalım elde edilmiştir (%34 ve %74). Bu çalışmadan önce yapılmış pilot çalışmalar ilk sıra tedavide YDT yararını göstermektedir. Ancak bu çalışmaların hepsi rituximab öncesi çalışmalardır. Rituximab sonrası Japonların çok az sayıda hastada geri dönük olarak yüksek riskli DBBHL larda ilk sıra otolog yararını gösteren iki ayrı çalışması vardır (6,7). Bu iki çalışmada hem rituximab alan hem de rituximab tedavisi almamış hastalar yer almaktadır. 2019 yılında yayınlanmış bir metaanaliz rituximab çağında agresif B hücreli lenfomalarda ilk sıra otolog kök hücre naklinin yararını gösterememiştir (8). Hatta yazarlar yüksek riskli hastalarda da (yüksek risk tanımı: Yaşa göre ayarlı yüksek UPI olarak tanımlanmıştır) bir yararın olmadığını belirtmektedir. Çinlilerin geri dönük olarak yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında yüksek miktarda myc-ifade eden DBBHL da ilk sıra tedavide konsolidatif otolog HKHN nin prognozunu düzelttiğini göstermişlerdir (9). Kore'den double-ekspresör DBBHL da konsolidatif otolog kök hücre nakli ile ilgili yayımladıkları geri dönük bir çalışma vardır (10). Bu çalışmadaki karşılaştırma double ekspresör olmayanlar ile yapılmıştır. İlk sıra otolog double-ekspresör olan ve olmayanlarda benzer sağkalıma sahip olduğu sonuca

varmışlardır. Korelilerin bu çalışması otolog kök hücre nakli yapılmayanlar olmadığı için otolog yararı ile ilgili yorum yapmak doğru değildir. Ancak double-ekspressör olanlarda R-CHOP duyarlılarda konsolidatif otolog için prospektif çalışmalar gerektiğini belirtmektedirler. Landsburg DJ, ve arkadaşları Birleşik Devletlerden çok merkezli olarak ilk remisyona ulaşan double-hit lenfomalı hastaları geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde, ilk remisyonda otolog transplantasyon yapılan ve yapılmayanlar arasında hem nüksüz sağkalım hem de toplam sağkalımın farklı olmadığını bildirmişlerdir (11). Bu çalışmada indüksiyonda R-CHOP tedavisi, daha yoğun indüksiyon tedavisine göre nüksüz sağkalımı kısalttığı göstermişlerdir. Fransızların hem double-hit hem de triple-hit lenfomada ilk sıra tedavi ile ilgili yaptıkları analizde, ilk remisyonda otolog kök hücre nakli konsolidasyonunun sağkalım üzerine bir avantajını gösterememişlerdir (12).

Primer veya sekonder santral sinir sistemi lenfomalarında ise genellikle indüksiyon tedavisini takiben yüksek doz tedavi günümüzde önerilen bir yaklaşımdır (13,14) Konsolidatif olarak otolog kök hücre naklinin önerildiği diğer DBBHL grubu ise: indolan lenfoma için antrasiklin içeren tedavi alıp histolojik diffüz DBBHL ya transformasyon göstermiş veya kemoimmün terapi sonrası erkenden transformasyonla nüks etmiş indolan lenfomalı hastalardır (15,16).

Sonuçta, yüksek riskli DBBHL da ilk sıra tedavide günümüz de konsolidatif otolog için henüz net bir öneri yoktur. Ancak primer indüksiyon tedavisine yanıtız DBBHL, double veya triple hit (myc ve bcl-2 ve/veya bcl-6 pozitif) veya santral sinir sistemi lenfomalarında konsolidatif olarak otolog kök hücre nakli ilgili öneriler bulunmaktadır. Bunların dışında yüksek riskli kabul edilen indolan lenfomadan transforme olan DBBHL bazı olgularda da konsolidatif otolog önerisi vardır. Santral sinir sistemi lenfomaları dışında diğer yüksek riskli DBBHL da ilk sıra konsolidatif otolog önerilemek için prospektif randomize çalışmalar yapılması gerekir.

Kaynaklar

1. Susanibar-Adaniya S&Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021 May 1;96(5):617-629. doi: 10.1002/ajh.26151.
2. Sehn L& Salles G 1 Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):842-858. doi: 10.1056/NEJMra2027612.
3. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Briere J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010 28(27): 4184-4190. doi:10.1200/jco.2010.28.1618
4. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn 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(23):1540-1545. doi: 10.1056/nejm199512073332305
5. Van Imhoff GW, Holt BVD, Mackenzie MA, Veer MBV, Wijermans PW, Ossenkoppele GJ et al., Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Impact of Three Courses of Intensified CHOP Prior to High-Dose Sequential Therapy Followed by Autologous Stem-Cell Transplantation As First-Line Treatment in Poor-Risk, Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Comparative Analysis of Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Studies 27 and 40. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3793-801. doi: 10.1200/JCO.2005.07.039.
6. Kaneto H, Tsutsumi Y, Fujino T, Kuwahara S, Ohshiro M, et al. Favorable Event Free-Survival of High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Higher Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission. *Hematol Rep*. 2015 Jun 8;7(2):5812. doi: 10.4081/hr.2015.5812.
7. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, et al, Upfront high-dose chemotherapy combined with autologous stem cell transplantation: Potential survival benefit for patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett*. 2017 Sep;14(3):3803-3808. doi: 10.3892/ol.2017.6589.
8. Epperla N, Hamadani M, Reljic T, Kharfan MA, Savani BN, Kumar A. Upfront Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Consolidation for Patients With Aggressive B-Cell Lymphomas in First Remission in the Rituximab Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer* 2019 Dec 15;125(24):4417-4425. doi: 10.1002/cncr.32464.
9. Hu K, Gao JJ, Li QH, Tian L, Wasn W, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as first-line consolidation therapy can improve the prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with high expression of MYC protein. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019 Jul;35(7):425-431. doi: 10.1002/kjm.212079.
10. Kim YR, Yoon SO, Kim SJ, Cheong JW, Chung H, et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk patients with double-expressor diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2020 Sep;99(9):2149-2157. doi: 10.1007/s00277-020-04043-0.
11. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Bluk KA, Howlett C, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 10;35(20):2260-2267. doi: 10.1200/JCO.2017.72.2157.
12. Laude MC, Lebras L, Sesques P, Ghesqueres H, Favre S, et al. First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and tolerance data from a retrospective multicenter French study. *Am J Hematol*. 2021 Mar 1;96(3):302-311. doi: 10.1002/ajh.26068.
13. Choi YS. Recent advances in the management of primary central nervous system lymphoma. *Blood Res*. 2020 Jul 31;55(S1):S58-S62. doi: 10.5045/br.2020.S010.
14. Young PA, Gaut D, Kimaiyo DK, Grotts J, Romero T, et al. Durable Survival Outcomes in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation Using a Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide Conditioning Regimen. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Jul;20(7):468-479. doi: 10.1016/j.clml.2020.02.009.
15. Wang Y, Link BK, Witzig TE, Maurer MJ, Allmer C, et al. Impact of concurrent indolent lymphoma on the clinical outcome of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019 Oct 17;134(16):1289-1297. doi: 10.1182/blood.2019000858.
16. Smith S. Transformed lymphoma: what should I do now? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):306-311.