

Yüksek Riskli Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Olgularında DA-EPOCH-R Deneyimi

DA-EPOCH-R Experience In High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Seval AKPINAR^{ID}, Burhan TURGUT^{ID}

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda yeni tanı, yüksek riskli diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) olgularında doz ayarlanmış EPOCH-R (DA-EPOCH-R) rejiminin sağkalım parametreleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: DBBHL hastalarının demografik, klinik özellikleriyle yanıt ve sağkalım parametreleri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya medyan yaşı 49 (26-71) olan toplam 33 hasta (15 kadın, 18 erkek) dahil edildi. On yedi, on dört ve sekiz hastada sırasıyla evre III/IV hastalık, orta-yüksek/yüksek IPI skoru ve çift ifadeli lenfoma vardı. Yirmi altı hastada tam remisyona sağlandı. İki hasta sepsis nedeniyle kaybedildi. Tahmini progresyonsuz ve genel sağkalım sırasıyla 79.7 ± 8.418 (%95 CI= %63.21-96.2) ve 90.87 ± 6.74 (%95 CI= %77.65-104.08) ay saptandı.

Sonuç: DA-EPOCH-R yüksek riskli DBBHL olgularında etkin fakat toksik bir rejimdir.

Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük hücreli lenfoma; Kemoterapi; Rituksimab

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the impact of dose-adjusted EPOCH-R (DA-EPOCH-R) regimen on outcome parameters in high-risk, newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients.

Patients and Methods: Demographic and clinical features, response and survival parameters of patients presenting with DLBCL were retrospectively analyzed.

Results: The study included a total of 33 patients (15 women, 18 men) with a median age of 49 (26-71). Seventeen, fourteen and eight patients had stage III/IV, high-intermediate/high risk IPI and double expressor lymphoma, respectively. Twenty six patients achieved complete remission. Two patients died as a result of sepsis. Estimated progression-free and overall survival were 79.7 ± 8.418 (63.21-96.2%; 95% CI) and 90.87 ± 6.74 (77.65-104.08%; 95% CI) months, respectively.

Conclusion: DA-EPOCH-R is an effective but toxic regimen in DLBCL patients presenting with high-risk features.

Key Words: Diffuse large cell lymphoma; Chemotherapy; Rituximab

GİRİŞ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tüm Hodgkin dışı lenfomaların (HDL) %25'ini oluşturan, agresif seyirli matür B lenfositlerden köken alan bir lenfoma tipidir (1). R-CHOP kemoimmünoterapi rejiminin genç (60 yaş altı) ve ileri yaş DBBHL olgularında etkililiği faz-3 çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (2,3). Günümüzde R-CHOP tedavisiyle

Makale atfı: Akpınar S ve Turgut B. Yüksek riskli diffüz büyük B hücreli lenfoma olgularında DA-EPOCH-R deneyimi. LLM Dergi 2022;6(2):45-9.

Yazışma Adresi

Seval AKPINAR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı,
Tekirdağ-Türkiye

Geliş: 21.04.2022 - Kabul: 29.07.2022

E-posta: seakpinar@nku.edu.tr

yaklaşık %60 hastada kür sağlanabilmektedir. Buna rağmen yüksek riskli hasta gruplarında tedavi başarısı halen istenilen düzeyde değildir. Uluslararası prognostik endeks (International Prognostic Index; IPI) veya ulusal kanser ağı prognostik endekslerine (National Comprehensive Cancer Network-IPI; NCCN-IPI) göre yüksek riskli hastalar, germinal merkez dışı hücre kökeni, c-MYC geninin artmış ifadesi olan olgularda tedavi başarısının artırılmasına yönelik çabalar devam etmektedir.

Bu çalışmamızda klinik olarak yüksek risk özellikleri taşıyan yeni tanı DBBHL olgularımızda doz ayarlanmış R-EPOCH (dose-adjusted EPOCH-R; DA-EPOCH-R) yaklaşımının etkisini geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya merkezimizde 2013-2021 tarihleri arasında DA-EPOCH-R indüksiyon tedavisi uygulanan yeni tanı, erişkin DBBHL hastaları dahil edildi. Tanı anında IPI veya NCCN-IPI yüksek-orta veya yüksek risk, germinal merkez dışı hücre kökeni, çift ifadeli hastalık özelliklerinden herhangi birini taşıyan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirildi. Bu süreçte klinik olarak yüksek risk özelliklerinden birini taşıyan ve performansı uygun olan hastalara DA-EPOCH-R rejimi uygulandı (4). Hastalarla ilgili tüm demografik ve klinik veriler hastane kayıtlarının geriye dönük incelenmesiyle elde edildi. Tanı kriteri olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün güncellenmiş rehberleri temel alındı (1). Tüm hastalarda IPI, NCCN-IPI ve merkezi sinir sistemi enternasyonel prognostik endeks (central nervous system-IPI; CNS-IPI) hesaplandı (5-7). Hücre kökeni Hans algoritması kullanılarak değerlendirildi (8). Tüm hastalarda patoloji bloklarında c-MYC ifadesi değerlendirildi. İmmunhistokimya ile c-MYC ifadesi pozitif saptanan olgularda BCL-2 ve BCL-6 ifadesine bakıldı. c-MYC ile birlikte BCL-2 veya BCL-6 ifadesi artmış olgular çift ifadeli (double expressor) DBBHL olarak tanımlandı.

Tedaviyi tolere edebilen hastalara altı kür DA-EPOCH-R, diğerlerine dört kür DA-EPOCH-R sonrası iki kür R-CHOP uygulandı. Tedavi bitiminde PET/BT ile yanıt değerlendirildi (9). CNS-IPI orta ve yüksek riskli hastalara her kemoterapinin 15. günü 3.5 g/m² IV yüksek doz metotrekstat (MTX) veya her kemoterapinin ilk günü intratekal MTX (IT-MTX) uygulandı.

İstatistiksel analiz için SPSS Statistics 20 yazılımı (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Kategorik değişkenler için sıklık, sürekli değişkenler için medyan ve aralık gibi tanımlayıcı istatistik yöntemlere başvuruldu. Tahmini sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Progresyonsuz sağkalım (PSK) tanıdan progresyon veya ölüme kadar geçen süre, genel sağkalımsa (GSK) tanıdan ölüme kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Sağkalım karşılaştırmalarında log-rank testi kullanıldı. Sağkalım üzerine etkili fak-

törler çoklu değişkenli Cox regresyon modeline göre değerlendirildi. p değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ortanca yaşı 49 (26-71) olan 15 kadın, 18 erkek olmak üzere toplam 33 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Tanı anında 17 (%51.5) hasta ileri evre ve 14 (%42) hastaysa IPI yüksek-orta/yüksek risk olarak değerlendirildi. On yedi (%51.5) hastada lenfomanın germinal merkez dışı lenfositlerden köken aldığı görüldü. Sekiz (%24) olguda çift ifadeli lenfoma saptandı. CNS-IPI orta veya yüksek risk skoru olan 18 (%54.5) hastaya MSS'ye yönelik profilaksi uygulandı. DA-EPOCH-R tedavisiyle 30 (%90.9) hastada yanıt (26 tam, dört kısmi) elde edildi. Çalışma sürecinde yedi (%21.2) hastada progresyon oldu ve dört (%12) hasta kaybedildi. Tedavi sürecinde beş (%15) hastada febril nötropeni gelişti. İki hasta sepsis ve yine iki hasta progresyon nedeniyle kaybedildi. Sağ kalan hastalarda medyan izlem süresi 18 (4-105) aydı. Tahmini progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri sırasıyla 79.7 ± 8.418 (%95 CI= %63.21-96.2) ve 90.87 ± 6.74 (%95 CI= %77.65-104.08) ay olarak hesaplandı (Şekil 1 ve Şekil 2). Yaş, cinsiyet, evre, IPI, NCCN-IPI, merkezi sinir sistemi profilaksisi, bulky hastalık, hücre kökeni ve çift ifadeli lenfoma varlığı gibi faktörlerin sağkalım parametreleriyle anlamlı ilişkisi saptanmadı (veri sunulmamıştır). Sağkalım üzerine anlamlı etkili tek değişkenin tedaviye yanıt olduğu görüldü (p < 0.001).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Klinik olarak yüksek risk özellikleri taşıyan yeni tanı DBBHL hasta grubunda DA-EPOCH-R rejimiyle %78.8 tam yanıt elde edilirken, %15 olguda febril nötropenik atak gelişmesi rejimin R-CHOP ile kıyaslandığında daha toksik olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde hastaların ancak yarısı planlanan altı kür tedaviyi tamamlayabilmiş, 17 (%51.5) hastada son iki kür tedavi R-CHOP olarak uygulanmıştır. Bu durum R-CHOP ile kıyaslandığında DA-EPOCH-R rejiminin görece zor tolere edildiğine işaret etmektedir. İleri evre 65 yaş üzeri DBBHL olgularında uzun dönem sonuçları yayımlanan LNH-98.5 çalışmasında R-CHOP ile %75 tam yanıt ve medyan dört buçuk yıl PSK elde edilmiştir (2). Altmış yaş iyi risk grubu (%72 evre I/II) olgulardaysa IPI ve tanı anında bulky kitle varlığına göre R-CHOP ile altı yıllık izlemede %72-91 olaysız sağkalım ve %90-100 GSK izlenmiştir. Verilerimizin faz 3 çalışma sonuçlarıyla doğrudan karşılaştırma olanağı olmamakla birlikte klinik olarak yüksek risk özellikleri olan DBBHL olgularında tahmini PSK süresinin altı buçuk yıl olması umut vericidir. Öte yandan ancak hastaların yarısının planlanan DA-EPOCH-R rejimini tam olarak alabildiği düşünüldüğünde olguların iyi seçilmesi gerektiği açıktır.

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler

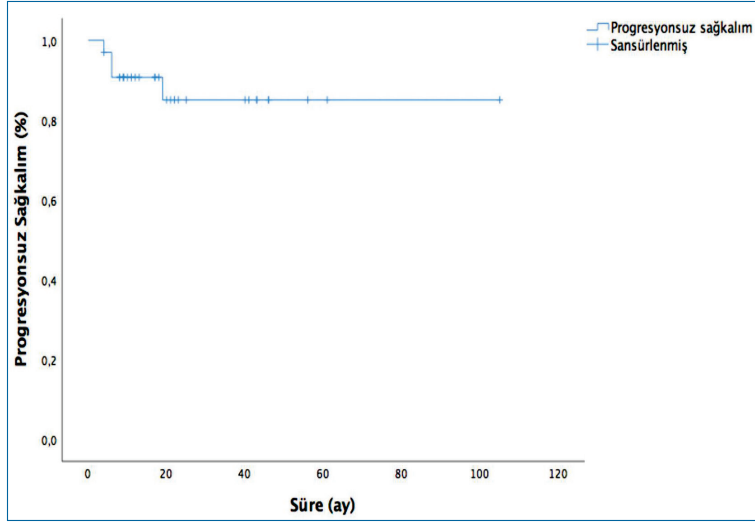
| | |
|--|--|
| Yaş (yıl) (medyan; aralık) | 49 (26-71) |
| Cinsiyet (kadın/erkek) (n, %) | Kadın (15, %46) Erkek (18, %54) |
| Evre (n, %) | 2 (16, %48.5) 3 (3, %9.1) 4 (14, %42.4) |
| IPI (n, %) | Düşük (14, %42.4) Düşük-orta (5, %15.2) Yüksek-orta (10, %30.3) Yüksek (4, %12.1) |
| NCCN-IPI (n, %) | Düşük (7, %21.2) Düşük-orta (16, %48.5) Yüksek-orta (8, %24.3) Yüksek (2, %6.1) |
| Merkezi sinir sistemi tutulum riski (n, %) | Düşük (15, %45.4) Orta (12, %36.4) Yüksek (6, %18.2) |
| Kemik iliği tutulumu (n, %) | Var (2, %6.1) Yok (31, %93.9) |
| Bulky hastalık (n, %) | Var (14, %42.4) Yok (17, %54.5) |
| B semptomu (n, %) | Var (13, %45.5) Yok (18, %57.6) |
| Hücre kökeni (n, %) | GCB (16, %48.5) GCB dışı (17, %51.5) |
| Çift ifadelili lenfoma (n, %) | Var (8, %24) Yok (25, %36) |
| İndüksiyon tedavisi (n, %) | |
| 6xDA-EPOCH-R | 16 (%48.5) |
| 4xDA-EPOCH-R + 2xR-CHOP | 17 (%51.5) |
| MSS profilaksisi (n, %) | IT-MTX (8, %24) Yüksek doz MTX (10, %30) Uygulanmadı (15, %46) |
| Yanıt (n, %) | Yam yanıt (26, %78.8) Kısmi yanıt (4, %12.1) Progresyon (3, %9.1) |
| Febril nötropeni atağı (n, %) | Evet (5, %15.2) Hayır (28, %84.8) |
| Progresyonsuz sağkalım (ay; ortalama) | 79.7 ± 8.418 (%95 CI= %63.21-96.2) |
| Genel sağkalım (ay; ortalama) | 90.87 ± 6.74 (%95 CI= %77.65-104.08) |

Yeni tanı 491 DBBHL hastasının randomize faz-3 çalışmasında beş yıllık PSK ve GSK açısından DA-EPOCH-R yaklaşımının R-CHOP rejimine üstünlüğü olmadığı görülmüştür (10). Febril nötropeni DA-EPOCH-R rejiminde daha sık gelişmiştir (%35'e karşılık %17.7). Bu çalışmaya, hasta grubumuza benzer şekilde %40 oranında IPI yüksek-orta/yüksek hasta alınmış, ancak çalışmamızdan farklı olarak primer mediastinal B hücreli lenfoma ve intravasküler B hücreli lenfoma alt grupları da dahil edilmiştir.

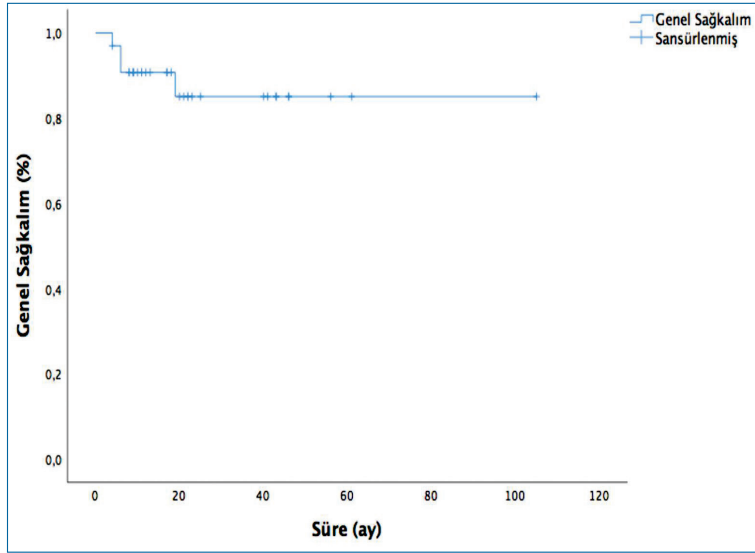
Yeni tanı orta veya yüksek riskli DBBHL hastalarında R-polatuzumab-CHP kemoterapi rejiminin R-CHOP ile kıyaslandığı POLARIX çalışmasına 879 hasta katılmıştır. Hastaların yaklaşık üçte biri aktive B hücre fenotipine sa-

hipken, IPI skoru 3-5 olan yüksek riskli olgulardı. Her iki tedavi kolunda GSK %89 ile benzer saptanırken, iki yıllık PSK açısından R-polatuzumab-CHP kolu R-CHOP koluna üstün bulundu (%77'ye karşılık %70) (11).

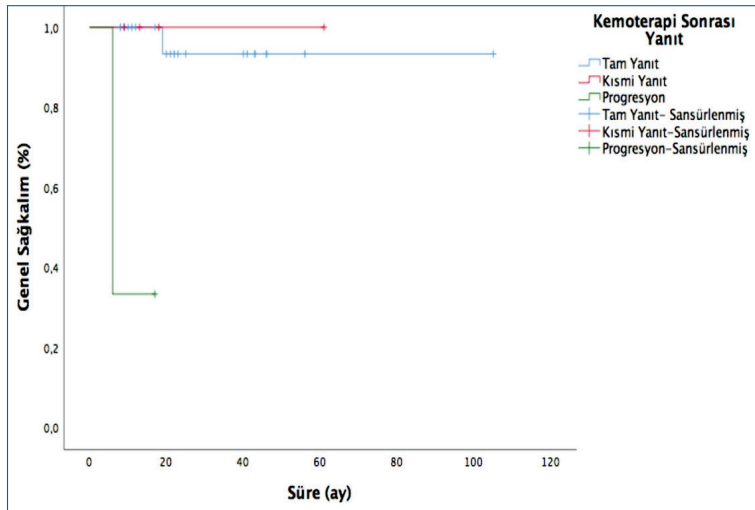
Olgu sayısının düşük olması, geriye dönük tek merkez deneyimi, c-MYC gen yeniden düzenlenmesinin değerlendirilmemiş olması ve kısa izlem süresi çalışmamızın temel eksiklikleridir. Çoklu değişken analizinde PSK ve GSK üzerine etkili tek faktörün tedavi yanıtı olduğu izlendi. Hasta sayısının sınırlı olması, çift ifadelili lenfoma, hücre kökeni ve IPI/NCCN-IPI gibi diğer değişkenlerin sağkalım parametreleri üzerine etkisini gölgelemiş olabilir (12,13). Güncel bir çalışmada R-CHOP ile tedavi edilen agresif B hücreli



Şekil 1. Progressyonsuz sağkalım.



Şekil 2. Genel sağkalım.



Şekil 3. Kemoterapi yanıtına göre genel sağkalım.

lenfomalarda PET/CT ile ara değerlendirmenin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (14). Hastaların yarısının planlanan tedaviyi tolere etmekte zorlandığı düşünüldüğünde tedavi yoğunluğunun ayarlanmasında PET/CT ile ara değerlendirme yapılması uygun olabilir. Sonuç olarak günümüzde tüm risk grupları için R-CHOP standart tedavi yaklaşımı olmakla birlikte yüksek riskli olgularda daha etkin tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Tarih: 28.12.2021, No: 2021.294.12.17).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmamıştır. Çalışmayla ilgili herhangi bir firma veya kişiyle ilgili ticari bağlantı bulunmamaktadır.

YAZAR KATKISI

Literatür tarama: SA; Vaka tedavi ve değerlendirmesi: SA, BT; Verilerin toplanması: SA; Makalenin yazımı: SA, BT; Onaylama: SA, BT.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
2. Coiffier B, Thieblemont C, van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>
3. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International trial (MInT) group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70235-2)
4. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, Hurd D, Johnson J, Martin SE, et al. A cancer and leukemia group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 2012;97:758-65. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.056531>
5. Ziepert M, Haencle D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:2373-80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2493>
6. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker A, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. A enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837-42. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108>
7. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016;34:3150-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6520>
8. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of the diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-82. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545>
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwarz LH, Zucca E, et al. Recommendations for the initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
10. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as front-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of phase III intergroup trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37:1790-99. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01994>
11. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trneny M, Sherman JP, et al. Polatumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:351-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304>
12. Hu S, Xu-Monette Z, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: A report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013;121:4021-31. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-460063>
13. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TFE, Bernd HW, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2013;121:2253-63. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-435842>
14. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL): A multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2024-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8093>