

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RELAPS / REFRAKTER HODGKİN LENFOMALI OLGULARDA ICE VE
IIVP KURTARMA TEDAVİLERİNİN ETKİNLİK VE TOKSİSİTE
AÇISINDAN DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Çağatay ARSLAN

MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2011

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RELAPS / REFRAKTER HODGKİN LENFOMALI OLGULARDA ICE VE
IIVP KURTARMA TEDAVİLERİNİN ETKİNLİK VE TOKSİSİTE
AÇISINDAN DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Çağatay ARSLAN

MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:

Doçent Doktor Evren ÖZDEMİR

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, hazırlanması ve yürütölmesi aőamasındaki katkıları nedeniyle başta tez danıőmanım olan Doç. Dr. Evren Özdemi'e;
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Ünitesi Baőkanı Prof. Dr. Yavuz Öziőık'ın őahsında Medikal Onkoloji Ünitesi'nin tüm öğretim üyelerine, uzmanlarına ve çalıőanlarına ve istatistiksel analiz konusunda yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Mutlu Hayran'a teşekkür ederim.

ÖZET

Arslan Ç. Relaps/refrakter Hodgkin lenfomalı olgularda ICE ve IIVP kurtarma tedavilerinin etkinlik ve toksisite açısından değerlendirmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011

Bu çalışmada relaps/refrakter Hodgkin lenfoma (HL) olgularında ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) ve IIVP (idarubisin, ifosfamid, etoposid) kurtarma kemoterapi rejimlerinin etkinlik ve toksisitelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2002 – 2010 Yılları arasında Hacettepe Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Ünitesi tarafından takip edilen relaps/refrakter HL olguları retrospektif olarak tarandı. İçlerinden ICE ve IIVP kurtarma kemoterapi rejimlerini alan olgular ayıklandı ve verileri analiz edildi. ICE protokolü; ifosfamid: 5 g/m², mesna: 3 g/m², 2. günde, karboplatin; AUC:5, 3. günde, etoposid: 100 mg/m², 1-3 günler arasında, IIVP protokolü; ifosfamid: 1g/m², 1-5 günler arasında, mesna: 600 mg/m², 1-5 günler arasında, etoposid:150 mg/m², 1-3 günler arasında, idarubisin: 10 mg/m², 1 ve 2. günlerde uygulanmıştı. ICE grubunda 35, IIVP grubunda 45 olgu vardı. ICE grubunda hastaların 19'u (%53), IIVP grubunda 31'i (%69) erkekti. Ortanca tanı yaşı ICE grubunda 27 (min-maks: 11-69), IIVP grubunda 33 (min-maks: 8-66) idi. Her iki grupta en sık görülen histopatolojik alt tipler nodülerskerozan ve mikstsellülerdi. ICE grubundaki hastaların 14'ü (%41), IIVP grubundaki hastaların 28'i (%62) evre II veya daha erken evrede idi. Her

iki grupta en sık uygulanan birinci sıra kemoterapi rejimi ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) idi. ICE grubunda 11 (%35), IIVP grubunda 8 (%19) olguda ektranodal bölge tutulumu mevcuttu. ICE grubunda 16 (%59), IIVP grubunda 24 (%80) hastaya kurtarma kemoterapisinden önce radyoterapi uygulanmıştı. ICE grubunda 17 (%51,5) hasta primerrefrakter, 6 (%18) hasta erken relaps, 10 (%30) hasta geç relaps geliştirmişti ve 1 (%3) hasta tam remisyon (CR)'da iken ICE rejimi uygulanmıştı. IIVP grubunda 21 (%47) hasta primerrefrakter, 3 (%7) hasta erken relaps, 21 (%47) hasta geç relaps geliştirmişti. ICE grubundaki olgularda ortalama IPS skoru 1 (min-maks: 0-3) iken IIVP grubunda ortalama IPS skoru 2 (min-maks: 0-5) idi.

IIVP grubundaki tüm hastalar ve ICE grubundaki hastaların 30'u (%86) ≤ 3 kür kurtarma kemoterapisi almıştı. Tüm hastalara primer G-CSF (granülosit-koloni stimüle edici faktör) profilaksisi uygulanmıştı. Kurtarma kemoterapisine yanıt elde edilen [CR+kısmi yanıt (PR)] hasta sayısı ICE grubunda 21 (%63), IIVP grubunda 31 (%76) idi ($p=0,09$). ICE grubunda CR:6 (%18), PR:15 (%44), stabil hastalık (SD):1 (%3) ve tedaviye refrakter olan:12 hasta (%35) bulunmaktaydı. IIVP grubunda CR:13 (%32), PR:18 (%44), SD:2 (%5) ve tedaviye refrakter olan 8 hasta (%20) bulunmaktaydı ($p=0,09$). Grad 3-4 toksisiteler ICE grubunda 21 (%65), IIVP grubunda 33 (%85) hastada izlenmişti ($p=0,04$). Grad 3-4 hematolojik toksisite ICE grubunda 21 (%65), IIVP grubunda 33 (%85) hastada izlenmişti ($p=0,04$). ICE grubunda grad 3-4 nötropeni 20 (%63), IIVP grubunda 32 (%82) hastada ($p=0,08$); grad 3-4 trombositopeni ise ICE grubunda 11 (%34), IIVP grubunda

25 (%64) hastada görülmüştü ($p=0,06$). ICE grubunda 3 (%9), IIVP grubunda 12 (%27) hastada febrilnötropeni izlenmişti ($p=0,07$). Diğer grad 3-4 toksisitelerden; ICE grubunda 1 (%3) hastada hiperbilirubinemi/ALP ve GGT yüksekliği, 1 hastada AST/ALT yüksekliği, IIVP grubunda 1 hastada hipoalbuminemi görülmüştü. Tedavi ile ilişkili ölüm izlenmemiştir.

Genel yanıt oranları açısından ICE ve IIVP rejimleri arasında fark bulunmadı. Ancak istatistiksel olarak fark olmasa da IIVP grubunda ICE grubuna göre CR ve PR elde edilen hastalar daha fazla idi. Grad 3-4 hematolojik toksisiteler; özellikle trombositopeni ve nötropeni IIVP grubunda daha sık görüldü. IIVP rejiminin etkinliği daha yüksek gibi görünmekle birlikte sık görülen hematolojik toksisitesi göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler:Hodgkin lenfoma, kurtarma kemoterapisi, etkinlik, toksisite, ICE, IIVP

ABSTRACT

Arslan C. Efficacy and toxicity of ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) and IIVP (ifosfamide, idarubicin, etoposide) salvage chemotherapy regimen in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Oncology, Subspecialty Thesis on Medical Oncology, Ankara, 2001

We aimed to study the efficacy and toxicity of salvage chemotherapy (SC) regimens ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) and IIVP (Ifosfamide, Idarubicin, Etoposide) in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL) patients.

Data of relapsed/refractory HL patients followed at our department between years 2002 and 2010 were retrospectively analyzed. ICE protocol was administered as; ifosfamide (5 g/m^2 ; d2), mesna (3 g/m^2 ; d2), carboplatin (AUC:5; d3), etoposide (100 mg/m^2 ; d1-3). IIVP protocol was administered as ifosfamide (1 g/m^2 ; d1-5), mesna (600 mg/m^2 ; d1-5), etoposide (150 mg/m^2 ; d1-3), idarubicin (10 mg/m^2 ; d1,2).

There were 35 and 45 patients in ICE and IIVP groups, respectively. Nineteen (53%) in ICE and 31 (69%) in IIVP group were male patients. Median age at diagnosis was 27 (min-max:11-69) and 33 (min-max:8-66) in ICE and IIVP groups respectively. Most frequent histologic subtypes were nodular sclerosing and mixed cellularity in both groups. Fourteen (41%)

patients in ICE and 28 (62%) in IIVP group were stage \leq II. Extranodal involvement was present in 11 (35%) and 8 (19%) patients in ICE and IIVP groups, respectively. The most frequent first-line treatment was ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinlastine, dacarbazine) in both groups. Sixteen patients (59%) in ICE group and 24 (80%) in IIVP group received radiotherapy prior to SC. Seventeen (52%) patients had primary refractory, 6 (18%) were in early relapse and 10 (30%) were in late relapse in the ICE group. One patient had a CR prior to ICE salvage regimen. Twenty-one (47%) patients had primary refractory, 3 (7%) had early relapse, and 21 (47%) had late relapse disease prior to IIVP salvage regimen. Median IPS score was 1 (min-max:0-3) in ICE the group and 2 (min-max: 0-5) in IIVP the group.

All patients in IIVP and 30 (86%) in ICE groups received \leq 3 cycles of SC. All patients were given primary G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) prophylaxis. There were 21 (63%) responses in ICE and 31 (76%) in IIVP groups ($p=0,09$). Responses in ICE and IIVP groups were as follows; CR: 6/13 (18%/32%), PR: 15/18 (44%/44%), SD:1/2 (3%/5%) and refractory disease:12/8 (35%/20%), respectively ($p=0,09$). Grade 3-4 toxicities were seen in 21 (65%) patients in ICE and 32 (82%) in IIVP group ($p=0,04$). Grade 3-4 neutropenia was encountered in 20 (63%) patients in ICE and 32 (82%) in IIVP groups ($p=0,08$). Grade 3-4 thrombocytopenia was seen in 11 (34%) in ICE and 25 (64%) in IIVP groups ($p=0,06$). There were 3 (9%) neutropenic fever in ICE and 12 (27%) in IIVP groups ($p=0,07$). One patient (2,9%) had

grade 3-4 hyperbilirubinemia/serum ALP and GGT elevation and one patient had serum AST/ALT elevation in ICE group, and one patient had hypoalbuminemia in IIVP group. There were no treatment related mortality.

Overall response rates were similar in ICE and IIVP groups. The CR and PR rates were higher in IIVP group, but the difference was not at a statistically significant level. Grade 3-4 hematological toxicities, regarding neutropenia and thrombocytopenia rates were higher in IIVP group. Although the efficacy of IIVP was higher than ICE regimen in the present study, the high rate of hematological toxicity should be taken into consideration.

Keywords:Salvage chemotherapy, Hodgkin lymphoma, ICE, IIVP, toxicity, efficacy

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hodgkin Hastalığı	2
2.1.1 Tanı ve Evrelendirme	4
2.1.2 Klinik	5
2.1.3 İlk sıra tedavi	6
2.1.4. Prognostik faktörler ve tedavi seçimi	7
2.2. Progresif/refrakter ve relapsHodgkinLenfoma	12

2.2.1 Radyoterapi	14
2.2.2. Konvansiyonel kurtarma kemoterapisi	15
2.2.3. Kurtarma kemoterapisi rejimleri	16
2.2.3.1. Mini-BEAM, Deksa-BEAM	19
2.2.3.2. Stanford V	19
2.2.3.3. Platin bazlı rejimler	19
2.2.3.4. İfosfamid içeren kombinasyonlar	21
2.2.3.5. Gemsitabin tabanlı rejimler	25
3. METOD	27
3.1. Kurtarma kemoterapisi protokolleri	31
3.2. İstatistiksel analiz	32
4. SONUÇLAR	33
4. 1. Hastaların özellikleri	33
4.2. Kurtarma tedavisi öncesinde uygulanan tedaviler ve yanıtlar	35
4.3. Kurtarma tedavileri	43
4.4. Toksisite	44

4.5. Etkinlik değerlendirmesi	47
4.6. Sağkalım	48
5. TARTIŞMA	51
5.1. Etkinlik	54
5.2. Toksisite	58
5.3. Yanıt değerlendirme	61
5.4. Sağkalım	63
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	67
8. EKLER	

Ek 1. Çalışma için alınan Etik Kurul onayı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ICE ve IIVP kurtarma kemoterapisi sonrasındaki PFS oranları

Şekil 2. ICE ve IIVP kurtarma kemoterapisi alan olgularda OS oranları

Şekil 3. ICE ve IIVP kurtarma kemoterapisi alan olgulardaki kurtarma kemoterapisi sonrasındaki OS oranları

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hodgkin lenfoma evrelendirmesi (Cotswolds / modifiye Ann Arbor)

Tablo 2. Uluslararası prognostik faktörler ve Cox regresyon modeli

Tablo 3. Relaps geliştirmiş Hodgkin lenfoma olgularında gösterilen prognostik faktörler

Tablo 4. Kurtarma kemoterapisi rejimleri

Tablo 5. Lenfomalar için revize edilmiş klinik yanıt kriterleri

Tablo 6. NCI CTC AE versiyon 3.0'a göre toksisite derecelendirmesi

Tablo 7. NCI CTC AE versiyon 3.0'a göre kullanılan bazı toksisiteler ve tanımları

Tablo 8. Olguların klinikopatolojik özellikleri

Tablo 9. Olguların Uluslararası Prognostik Skor (IPS)'leri ve performans skorları

Tablo 10. ICE ve IIVP kurtarma tedavileri öncesinde radyoterapi alan olgu sayıları ve radyoterapi alanları

Tablo 11. Kurtarma tedavisi öncesinde alınan tedaviler, yanıt durumları

Tablo 12. Olgulara uygulanan ICE ve IIVP kür sayıları, tedavi öncesindeki hastalık durumları ve primer GCSF ve antibiyotik profilaksisi oranları

Tablo 13. Kurtarma tedavisi toksisiteleri

Tablo 14. Kurtarma tedavisi sonrasında yanıt oranları

SİMGELER VE KISALTMALAR

HL: Hodgkin lenfoma

ICE: İfosfamid, karboplatin, etoposid

IIVP: İfosfamid, idarubisin, etoposid

NHL: Non-Hodgkin lenfoma

YDKT: Yüksek doz kemoterapi

OKHT: Otolog kök hücre transplantasyonu

PFS: Progresyonsuz sağkalım

EFS: Olaysız sağkalım

OS: Genel sağkalım

MDS: Myelodisplastik sendrom

AML: Akut myeloid lösemi

RS: Reed Stenberg

NS: Nodüler sklerozan

MS: Mikst sellüler

LD: Lenfositten fakir

LR: Lenfositten zengin

DLBCL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma

HIV: Human immunodeficiency virus

FDG-PET: 18-fluoro-deksiglukoz pozitron emisyon tomografisi

BT: Bilgisayarlı tomografi

RT: Radyoterapi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

CR: Tam remisyon

MOPP: Nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon

ABVD: Doksorubisin (Adriamycin), bleomisin, vinblastin, dakarbazin

FFS: Failure-freesurvival

FFTF: Freedom from treatment failure

BEAM: BCNU, etoposid, ARA-C (sitozinarabinozid), melfalan

KHT: Kök hücre transplantasyonu

MOPP/ABV: Mekloreタミン, vinkristin (Oncovin), prokarbazin,
prednison/doksorubisin (Adriamycin), bleomisin, vinblastin

Escalated BEACOPP: Bleomisin, etoposid, doksorubisin (Adriamycin),
siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon

IPS: Uluslararası Prognostik Skor

LDH: Laktat dehidrogenaz

BEACOPP: Bleomisin, etoposid, doksorubisin (adriamycin), siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednison

Stanford V: Mekloreタミン, bleomisin, vinblastin, vinkristin, doksorubisin, siklofosamid

FFSR: Freedom from second relapse

Dexa-BEAM: Deksametazon, BCNU, etoposid, ARA-C (sitozin arabinosid), melfalan

TTF: Time to treatment failure

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

KHT: Kök hücre transplantasyonu

DHAP: Sisplatin, yüksek doz ARA-C (sitozin arabinosid), deksametazon

IFRT: Tutulmuş alan radyoterapisi

EFRT: Genişletilmiş alan radyoterapisi

SD: Stabil hastalık

PR: Kısmi yanıt

PD: Progressif hastalık

G-CSF: Granülosit - koloni stimüle edici faktör

GDP: Gempitabin, deksametazon, sisplatin

GVD: Gempitabin, vinorelbin, liposomal doksorubisin

MINE: Mesna, ifosfamid, mitoksantron, etoposid

ESHAP: Etoposid, metilprednisolon, ARA-C (sitozin arabinozid), sisplatin

VIP: Etoposid, ifosfamid, sisplatin

IVE: Ifosfamid, etoposid, epirubisin

ASHAP: Doksorubisin, metilprednisolon, ARA-C (sitozin arabinozid), sisplatin

Mdr-1: Multidrug resistance-1 geni

PS: Performans skoru

Arslan C. **Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfomalı Olgularda İfosfamid, Karboplatin, Etoposid (ICE) ve İfosfamid, İdarubisin, Etoposid (IIVP) Kurtarma Tedavilerinin Etkinlik ve Toksisite Açısından Değerlendirmesi**

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hodgkin lenfoma (HL) olgularının büyük çoğunluğu uygulanan ilk sıra kemoterapi rejimleri ile kür olur. Ancak hastaların %10-30'unda standart tedaviler ile tam yanıt elde edilememekte ya da relaps gelişmektedir. Relaps/refrakter non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve HL olguları için küratif standart yaklaşım kurtarma tedavileri sonrasında yüksek doz kemoterapi (YDKT) ve otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT)'dur. Relaps/refrakter HL hastalarından kurtarma tedavilerine yanıt verenlerde OKHT sonrasında yaklaşık %50 oranda uzun süreli progresyonsuz sağkalım (PFS) elde edilebilmektedir. Birinci basamak kemoterapi sonrasında relaps geliştiren veya refrakter HL olgularında uygulanabilecek değişik kurtarma kemoterapisi rejimi seçenekleri bulunmaktadır [1-6]. Literatürde kurtarma tedavileri ile ilgili sadece relaps/refrakter HL olgularını içeren veri sınırlıdır. Ayrıca HL olgularında kurtarma tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize çalışma bulunmamaktadır. Kurtarma tedavisi seçeneklerinin etkinlik ve toksisitesi genellikle bu konuda yapılan tek kollu veya retrospektif araştırmalar ile değerlendirilmektedir. Relaps/refrakter HL olgularına genellikle kurtarma tedavileri sonrasında YDKT ve OKHT uygulanmaktadır. Kurtarma tedavilerine alınan yanıt, transplantasyon sonrasındaki olaysız sağkalım (EFS) ve genel sağkalım (OS) oranlarını predikte edebilmektedir [9]. Kurtarma tedavileri arasında etkinliği

yüksek ve toksisitesi az olan rejimin seçilmesi OKHT'na gidecek bu hasta grubunda oldukça önemlidir. Kemik iliği toksisitesinin azaltılması OKHT öncesinde yeterli kök hücre toplanmasını kolaylaştırması ve geç dönem yan etkiler arasında olan sekonder myelodisplastik sendrom (MDS) ve akut myeloid lösemi (AML) riskinin azaltılması açısından önemlidir. Güncel bilgiler ışığında relaps/refrakter HL olgularının tedavisinde kurtarma tedavisi için optimal kemoterapi rejimi bilinmemektedir. Bu çalışmada bölümümüzde takip edilen relaps/refrakter HL olgularına sıklıkla uygulanan iki kurtarma tedavisi rejimi olan ICE ve IIVP protokollerinin etkinlik ve toksisitelerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 7.500 yeni HL olgusu görülmektedir. Histolojik alt tipe göre değişmekle birlikte, ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde 3. dekatta ve 50 yaşından sonra olmak üzere hastalık sıklığı ile ilgili iki pik görülmektedir [12]. Etyolojik olarak immünosupresyon, viral hastalıklar, çocukluk çağı faktörleri gibi nedenler araştırılmakla birlikte kesin bilgi bulunmamaktadır. Enfeksiyöz mononükleozis öyküsü olan bireylerde HL sıklığının 2-3 kat daha sık olduğu gösterilmiştir [13].

HL'da etkilenen lenf nodu incelendiğinde lenfositler, histiyositler, eozinofiller, plazma hücreleri ve fibroblastların heterojen bir karışımı görülebilir. Malign hücreler [Hodgkin hücreleri ve bu hücrelerin multinükleer karşıtları olan Reed

Stenberg (RS) hücreleri] lenfositten fakir tip dışındaki klasik HL alt tiplerinde hücre popülasyonunun %0,1 ile %1 arasındaki kısmını oluşturur. RS hücrelerinin monoklonal özellikte B hücreleri olduğu gösterilmiştir [14]. NLPHL'da RS hücreleri yüzeylerinde CD 19 ve CD20 taşırken, klasik HL'da yüzey antijeni olarak CD30 ve çoğunlukla CD15 taşırlar.

HL immünofenotipik ve morfolojik olarak NLPHL ve klasik HL (nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin ve lenfositten fakir tip) olarak iki ayrı gruba ayrılır (Harris NL, Mod Pathol 2000;13.193). Nodüler sklerozan (NS), lenfositten fakir (LD) ve mikst sellüler (MS) tip HL'da tümör hücreleri genellikle CD15+, CD30+ ve CD45- özelliğindedir.

NS tip HL'da histopatolojik incelemede en azından kısmen nodüler skleroz görülür. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir (bazı serilerde %60-80). Adolesan ve genç erişkinlerde sık görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilir. Mediastinal ve supradiafragmatik tutulum tipiktir. MS tipte diffüz infiltrasyon mevcuttur. HL'ların %30-50'sini oluşturur. Her yaşta görülebilir. İntraabdominal ve dalak tutulumu sıktır. LD HL'da diffüz, hiposellüler infiltrat, fibrosis ve nekroz mevcuttur. İleri yaşta ve HIV(+) bireylerde daha sıktır. Tüm HL'lar içinde en az görülenidir (<%1). Prognoz aynı evredeki diğer alt tipler ile benzer veya biraz daha kötüdür. Lenfositten zengin (LR) tip HL'da morfolojik olarak tipik RS hücreleri ve zeminde lenfositten zengin ve eozinofilden fakir infiltrat izlenir. Sıklığı %5 civarındadır [15]. Daha erken evrede tanı konulur, genellikle "bulky" hastalık ve B semptomu yoktur.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) ve HL, B lenfosit kökenli hastalıklar olduğundan bazı lenfomalar hem klasik HL hemde DLBCL immüfenotipinde olabilmektedir. Bu durum genellikle mediastinal hastalığı olan olgularda görülmekte, adlandırmak için “mediastinal gri zon lenfoma” terimi kullanılmakta ve iki hastalık biyolojik olarak overlap göstermektedir [16].

2.1.1. Tanı ve Evrelendirme

HL'nın komşu lenf nodları ile devam eder şekilde yayılımı ilk olarak İsviçreli radyoterapist Gilbert tarafından ve daha sonra diğer araştırmacılar tarafından gösterilmiştir [17, 18]. Hastaların %60'ında boyun veya mediastenden en az birinin tutulumu görülmektedir. Dalak tutulumu olanlarda intraabdominal lenfatik yayılım daha siktir ve ektranodal bölge tutulumu daha çok görülür. Halen, 1989'da İngiltere'nin Cotswolds şehrinde son olarak Ann Arbor evrelendirme sisteminin güncellenmesi ile belirlenen evrelendirme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1). Tanı için optimal koşullarda histopatolojik inceleme için yeterli olabilecek şekilde bir lenf nodunun cerrahi olarak çıkarılması gerekmektedir.

Toraksın görüntülemesi için evrelendirmede bilgisayarlı tomografi (BT) standart yöntemdir. Büyük mediastinal lenfadenopati tanımı için genellikle mediastinal lenfadenopatinin toraks transvers çapının 1/3'ten daha fazlası veya 5-10 cm olması kriteri kullanılmaktadır. Fluoro-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) galyum sintigrafisinden daha duyarlı bir yöntemdir. HL evrelemesi ve takibindeki yararı çok sayıda çalışma ile

gösterilmiştir [19, 20]. Evrelendirmede abdominal hastalık için BT ve galyum sintigrafisi/FDG-PET'in birlikte kullanılması önerilmektedir [13].

Tablo 1. Hodgkin lenfoma evrelendirmesi (Cotswolds / modifiye Ann Arbor)

Evre	Tanım
I	Tek bir lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (dalak, timus, Waldeyer halkası) tutulumu. Sadece tek bir ektranodal organ tutulumu var ise evre IE olarak tanımlanır.
II	Diafragmanın aynı tarafında ≥ 2 lenf nodu bölgesi tutulumu (Her iki taraf hiler tutulum evre II olarak tanımlanır). Diafragmanın tek tarafında 1 lenf nodu ve 1 ektranodal organ tutulumu evre IIE'dir. Anatomik lenf nodu bölgesi evrenin altında küçük rakam ile belirtilir (IIE ₃).
III	Diafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgesi tutulumu, birlikte dalak tutulumu (IIIS), birlikte ektranodal organ tutulumu (IIIE) veya dalak ve ektranodal organ tutulumu birlikteliği (IIISE).
III1	Splenik, çölyak, hiler ve portal lenf nodlarında tutulum var ya da yok.
III2	Paraaortik, iliak, mezenterik lenf nodu tutulumu.
IV	Birlikte lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın bir ektranodal organın diffüz veya yaygın tutulumu.
	Herhangi bir evredeki tanımlar
A	Semptom yok
B	Ateş (>38 °C), kilo kaybı (son 6 ayda %10'dan fazla), gece terlemesi
X	"Bulky" hastalık (mediasteninin 1/3'ünden daha geniş veya >10 cm lenf nodu)
E	Bilinen lenf nodu bölgesine komşu veya yakın tek bir ektranodal organ tutulumu
CS	Klinik evre
PS	Patolojik evre (örneğin evrelendirme laparotomisi ile)

2.1.2 Klinik

Genellikle genç erişkin yaşta, birbirinden ayrı, hareketli, orta sertlikte (lastik kıvamlı), ağrısız, üzerindeki ciltte renk değişikliği olmayan, sıklıkla boyun ve supraklaviküler bölge (%60-80) ve aksiller bölgede, daha az oranda inguinal

ve femoral bölgede yüzeysel lenfadenopati ile başlar. Hastaların %25'inde B semptomları görülür, ileri evre hastalıkta bu oran %50'ye kadar çıkar. B semptomları içinde sayılmamakla birlikte halsizlik, kaşıntı ve alkol sonrası lenf nodunda ağrı görülebilecek diğer semptomlardır.

2.1.3 İlk sıra tedavi

20. yüzyılın başından itibaren radyoterapi (RT), HL tedavisinde kullanılan ilk modalite olmuştur. Modern RT 1920'lerde İsviçreli radyoterapist Gilbert ile başlamış, 1950'lerde Peters erken evre HL'da RT ile 5 ve 10 yıllık genel sağkalımı %88 ve %79 olarak rapor etmiştir [17].

Erken evre HL'da sadece RT uygulamalarında tanımlanan alanlar genelde diafragmanın her iki tarafında tutulmuş ve tutulmamış çok sayıda lenfatik alanı içermekle birlikte, tedaviye kemoterapinin girdiği durumda tutulmuş alan (involved field) RT kavramı söz konusu olmaktadır. RT planı yapılırken BT ve PET görüntüleri lenf nodu boyutları, lokalizasyonu, kemoterapi yanıtları ve ışınlanacak ve korunacak anatomik bölgeler açısından önemlidir.

HL'da kemoterapi programlarının oluşturulması medikal onkoloji açısından bir başarı öyküsüdür. 1940'larda nitrojen mustardın sitotoksik etkisinin bulunmasından sonra, siklofosfamid, klorambusil, vinblastin, vinkristin ve prokarbazin'in HL'da etkinliği gösterilmiştir. İlk kemoterapi çalışmalarında %60-70 yanıt oranları ve %10-30 tam yanıt (CR) oranları bildirilmiş, ancak neredeyse tüm hastalarda relaps izlenmiştir. İlk olarak ikili ilaç kombinasyonları denenirken, DeVita tarafından 1967'de HL hastalarında ilk

kez 4'lü ilaç kombinasyonu olan MOPP (nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon) kullanılmıştır. Bu rejim ile evre III-IV hastaların %50'sinin üzerinde kür elde edildiği gösterilmiştir. Bu medikal onkoloji tarihi için bir köşe taşı olmuştur.

Farklı tedavi modalitelerinin birlikte kullanılmasının nedeni etkinin artırılması ve tedaviye karşı gelişecek direncin engellenmesidir. RT dozunun azaltılması başta kadında meme kanseri olmak üzere sekonder kanserler ve kardiyotoksisiteyi azaltmaktadır [21, 22]. Kombine modalite tedavilerinin bir başka avantajı RT alanının kemoterapi sonrasında küçültülebilmesidir. Teorik olarak her iki tedavi önce uygulanabilir. Ancak pratikte yaygın hastalığın kemoterapi ile erken tedavi edilmesi, kemik iliği rezervi kaybedilmeden etkin tedavi uygulanabilmesi ve daha düşük doz ve alana RT uygulanabilmesi nedeniyle öncelikle kemoterapi uygulanmaktadır.

2.1.4. Prognostik faktörler ve tedavi seçimi

HL olguları temelde evre ve B semptomlarına ve birkaç ek prognostik faktöre göre 2 ya da 3 prognostik gruba ayrılır. Evre IIIB ve IV hastalar (ileri evre) genelde en kötü prognozlu gruptadırlar ve yoğun kemoterapi rejimleri ve bazen de adjuvan RT gerektirirler. Evre IIB ve IIIA hastaların ileri evre hastalık olup olmadığının sınıflamasında daha farklı prognostik faktörler kullanılır. Daha önce RT uygulanan diğer erken evre olgularda kombine tedavi modalitesi uygulanmasını belirlemek için kötü prognozlu grup

ayırılmaktadır. Böylece her grup için tipik standart tedavi stratejisi oluşmuştur;

Erken evre, iyi prognozlu : Yalnızca RT (tutulmuş veya genişletilmiş alan)

Erken evre, kötü prognozlu : Kemoterapi (4 kür) takiben RT

İleri evre: Uzamış kemoterapi (8 kür) ± konsolidasyon RT (genellikle lokal)

Bu tedavi yöntemleri standart değildir. Örneğin erken evre iyi prognozlu grupta yalnız başına kemoterapi uygulaması ile ilgili çalışmalar mevcuttur

Erken evre (evre I-II) RT ile tedavi edilen HL hastaları için prognostik faktörler kombine tedavi uygulanacak olguları ayırtmak için kullanılır. İyi prognozlu hastalara sıklıkla sadece RT uygulanmakla birlikte yakın zamanda yapılan bazı çalışmaların sonuçları ile bu grup hastalara RT'ye ek olarak birkaç kür KT uygulaması da yapılmaktadır.

Erken evre (evre I-II) RT ve kemoterapi ile tedavi edilen ve ileri evre HL olgularında tanımlanan prognostik faktörler benzerdir [23-25]. Erken evre kötü prognozlu ve ileri evre hastaların tedavisi arasındaki fark kemoterapi kür sayısıdır.

İleri evre hastalarda uygulanan tedavilerin daha uniform olması ve daha fazla relaps görülmesi prognostik faktörleri, erken evredekilere göre daha güvenilir ve kliniğe adapte edilebilir kılmıştır (Tablo 2). İleri evre hastalar için uluslararası prognostik skor (IPS) tanımlanmıştır [23]. Burada yer alan bazı faktörler erken evre hastalık için de kullanılmaktadır. IPS içinde kullanılan 7

faktöre birer puan vererek elde edilecek skorla (0-7) prognoz tahmin edilebilmektedir (Tablo 2). IPS'u 7 olan hastaların 5 yıllık PFS yaklaşık %40, 0-1 olanların %80 olduğu gösterilmiştir. IPS'a göre uygulanacak tedavi yoğunluğu ayarlanabilmektedir.

Tablo 2. Uluslararası prognostik faktörler ve Cox regresyon modeli [23].

Faktör	Log. hazard oranı	P	Relatif risk
Serum albumin düzeyi <4 g/dL	0,40 ± 0.10	<0,001	1,49
Hemoglobin düzeyi <10.5 g/dL	0.30 ± 0.11	0,006	1,35
Erkek cinsiyet	0.30 ± 0.09	0,001	1,35
Evre IV hastalık	0.23 ± 0.09	0,11	1,26
Yaş ≥ 45	0.33 ± 0.10	0,001	1,39
Beyaz küre ≥ 15,000/mm ³	0.34 ± 0.11	0,001	1,41
Lenfosit<600/mm ³ ve/veya <8% X beyaz küre sayısı	0.31 ± 0.10	0,002	1,38

Güncel bilgiler ışığında HL olgularını erken evre-iyi prognozlu, erken evre-kötü prognozlu ve ileri evre olarak sınıflamak uygun görünmektedir. Erken evre, ileri evre, RT ve/veya kemoterapi alan hastalar için belirlenen risk faktörleri benzerdir.

Erken evre iyi prognozlu HL olgularının tedavisi için birçok tedavi alternatifi bulunsa da genellikle hastalara 3-4 kür kemoterapi ve 30Gy tutulmuş alan RT'si uygulanmaktadır. Kemoterapi kür sayısı ile birlikte RT dozunu azaltma ve yalnız başına KT ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Erken evre kötü prognozlu HL olgularının tedavi sonuçlarında son 3 dekatta ciddi gelişmeler olmuştur. Güncel çalışmalar yeni RT ve kemoterapi kombinasyonları ile rekürrens oranlarını azaltacak şekilde ve geç dönem morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yönelik planlanmaktadır.

İleri evre HL'nın tedavisinde 1. ve 2. jenerasyon rejimler MOPP ve ABVD olmuştur. Sonra 3. jenerasyon hibrid rejimler ve 4. jenerasyon BEACOPP ve Stanford V gibi çoklu ilaç kombinasyonundan oluşan rejimler ile çalışmalar yapılmıştır. İleri evre HL'da Stanford V gibi rejimler ile iyi sonuçlar bildirilse de bazı yayınlarda sonuçların ABVD'den daha kötü olduğu rapor edilmiştir [26, 27].

İleri evre HL tedavisi konusunda yapılan bazı kemoterapi çalışmalarında, özet olarak, doksorubisin tabanlı rejimler standart haline gelmiştir ve yeni rejimlerin etkinliği bu rejimler ile karşılaştırılmaktadır. Modern kemoterapi uygulamaları ile hastaların %60-70'inde 5 yıllık hastalıksız sağkalım elde edilir. Daha önceki birçok alkilleyici ajan içeren rejim ile karşılaştırıldığında, ABVD kemik iliği toksisitesi, sekonder lösemi ve sterilite yan etkisi daha az olan bir rejimdir. Ancak hastaların %20-30'unda relaps görülmekte ve YDKT ve KHT'na ihtiyaç duyulmaktadır. Escalated BEACOPP gibi etkili rejimler yakın zamanda kullanıma girmiştir. Bazı çalışmalarda RT'nin eklenmesinin yanıt oranlarını arttırdığı gösterilse de bu şekilde CR elde edilmiş hastalarda sağkalım avantajı elde edilememiştir ve RT'nin rolü tartışmalıdır. İleri evre HL tedavisinde 2 temel hedef; kür oranını arttırmak ve akut ve geç toksisiteleri engellemektir.

LPHL'nin erken evrede tanı aldığı, yavaş (indolent) seyirli ve iyi prognozlu olduğu bilinmektedir. Hastaların %53'ü evre I ve sadece %6'sı evre IV'tür. B semptomlarının sıklığı oldukça düşüktür (%10). Daha çok boyun ve inguinal lenf nodlarını tutar. Bazı NPHL olgularının cerrahi eksizyonel biyopsi sonrasında tedavisiz iyi seyrettiğine ilişkin yayınlar mevcuttur [28]. Evre IA hastaların IFRT, geniş alan radyoterapisi (EFRT) ve kombine modalite ile tedavileri diğer alt tipler ile benzer sonuçlanmıştır [29]. Anti-CD20 antikoru bir tedavi opsiyonu olabilir. Genel yanıt oranları %86 ile %100 arasında rapor edilmiştir [30, 31]. Relaps hastalarda anti-CD20 monoklonal antikoru ile ortanca PFS 33 ay olarak bildirilmiş ve genel sağkalım (OS)'a henüz ulaşılammıştır [30, 31]. Supradiafragmatik hastalıkta cerrahi olarak tam çıkarılan lenf nodundan sonra bekle gör veya IFRT uygulanabilecek seçenekler arasında sayılabilir. Anti-CD20 monoklonal antikoru folliküler lenfomalarda olduğu gibi LPHL olgularında da tedavi alternatifleri arasında yerini almaktadır.

HL'da RT'nin lokal kontrol etkisi oldukça iyi bilinmektedir. Ayrıca RT uygulanan kombinasyon kemoterapileri ile de çapraz direnç göstermez. HL'da RT 3 farklı amaçla kullanılabilir. Birincisi; kemoterapi ile CR elde edilmiş hastalarda adjuvan olarak kullanılmasıdır [32-35]. Özellikle mediastinal hastalığı olanlarda RT'nin anlamlı katkısı gösterilmiştir. İkincisi; kısa kürler veya azaltılmış kemoterapi ile kombine olarak bir program içinde uygulanabilir. Üçüncüsü; kısmi yanıt vermiş veya yanıtı bilinmeyen hastalarda kemoterapiye çapraz direnci olmayan bir yöntem olarak kullanılabilir. RT'nin tedavideki yeri tam

olarak net olmadığından birçok faz III çalışmanın içerisine dahil edilmektedir. RT ve kemoterapi ile kombine tedavi modalitelerinde toksisite riski mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

2.2. Progresif/refrakter ve relaps Hodgkin Lenfoma

HL olgularında relaps genelde ilk 1-5 yıl içinde görülmekle birlikte 10 yıl gibi geç dönemde relapslar da izlenmektedir [36]. Relaps olmuş tüm hastalara tekrar biyopsi önerilir. Ayrıca, hem prognostik açıdan hem de büyük olasılıkla kurtarma tedavisi gerekeceğinden yeniden evrelendirme gerekir.

Tedaviden fayda görmeyen hastalarda bazı kötü prognoz kriterleri arasında yaş, relaps bölgeleri, relaps anındaki hastalık yükü, sistemik semptomların bulunması sayılabilir. Ayrıca, ilk sıra tedavi sonrasındaki remisyon süresi, ikinci uygulanan tedaviye tam yanıtın ve prognozun tek başına önemli bir göstergesidir. Buna göre hastalar 3 gruba ayrılabilir;

1. Primer progresif hastalar (tedavi sonrasındaki ilk 3 ay içinde tam yanıt alınamayan veya relaps geliştiren hastalar; tüm hastaların yaklaşık %10'u)
2. Erken relaps geliştiren hastalar (tedavi sonrası 3 - 12 ay arasında relaps geliştiren hastalar; tüm hastaların yaklaşık %15'i)
3. Geç relaps geliştiren hastalar (tedavi sonrasında 12 aydan daha geç relaps geliştiren hastalar; tüm hastaların yaklaşık %15'i).

Primer progresif hastalar konvansiyonel kemoterapiler ile genellikle 8 yıllık sağkalıma ulaşamazlar. Erken ve geç relaps geliştiren hastaların 20 yıllık

sağkalımları ise %11 ve %22'dir [37]. Relaps geliştiren hastalar RT sonrası, kombine kemoterapi ve RT sonrası ve yalnızca kemoterapi sonrası relaps izlenenler şeklinde sınıflanabilir.

Evre I ve II hastalıkta sadece RT eski yıllarda daha sık kullanılırdı. RT sonrasında relaps geliştiren hastaların kombine kemoterapiye yanıtları oldukça iyidir ve YDKT ve OKHT için aday değildirler. RT sonrasında %19-35 oranında relaps söz konusudur ve MOPP ve benzeri rejimler ile ileri evre hastalıktaki primer tedavi başarısına benzer şekilde 10 yıllık sağkalım % 50-70 arasındadır. Ancak relaps anındaki yaş (>40), ileri evre hastalık, B semptomlarının varlığı, LPHL ve NS dışındaki histolojik tipler olumsuz prognostik faktörlerdir [38-41].

YDKT genellikle bir veya daha fazla kez relaps olan veya refrakter HL olgularının tedavisinde kullanılmaktadır [42-44].

Relaps Hodgkin lenfoma hastalarında prognostik faktörler aşağıda verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Relaps Hodgkin lenfoma olgularında prognostik faktörler

Referans	Olgu sayısı	“B” semptomu	Remisyon süresi	Relapsta ektranodal hastalık	Anemi
[45]	80	+	+	Tanıda evre IV	Araştırılmamış
[46]	187	NS	+	+	Araştırılmamış
[3]	65	+	+	+	Araştırılmamış
[47]	422	NS	+	+	+

2.2.1 Radyoterapi

Relaps/refrakter HL'da tek başına kurtarma RT'si nadiren kullanılmaktadır. 100 olguluk retrospektif bir çalışmada lokalize hastalığı olan ve B semptomu bulunmayan olgularda tek başına kurtarma RT'si uygulanmış ve %77 CR elde edilmiştir [48]. 5 yıllık OS %51, hastalıksız sağkalım (DFS) %28 olarak rapor edilmiştir. Negatif prognostik faktörler kötü PS, B semptomları ve ileri evre olarak bildirilmiştir. Evre I hastalıkta 5 yıllık OS %68 iken evre III/IV'te %27 olarak saptanmıştır. Daha düşük hasta sayısı ile yapılan bir başka çalışmada küratif amaçlı uygulanan kurtarma RT'si (n=25) ile 5 yıllık OS %46, 10 yıllık OS %40 olarak bildirilmiştir [49]. Advers prognostik faktörler ektranodal rekürrens ve 1 yıldan daha erken relaps olarak saptanmıştır.

Relaps refrakter hastalıkta RT genellikle kurtarma kemoterapisine ek bir modalite olarak kullanılmaktadır. Kurtarma tedavisi sonrasındaki rezidü bölgelerine ya da CR elde edilen olgularda bulky hastalık bölgelerine konsolidasyon amaçlı kullanılabilir. Moskowitz ve ark. tarafından relaps/refrakter HL olgularında ICE kurtarma kemoterapi rejimi ile birlikte kurtarma RT'si uygulanmıştır [3]. Bu hastalarda 2 kür ICE kemoterapisi sonrasında >5 cm hastalık bölgelerine ve kemoterapi sonrası rezidüel hastalık izlenen bölgelere uygulanmıştır. Hastaların %88'inde yanıt elde edilmiş ve tamamı YDKT ve OKHT'a gitmiştir. 43 aylık takipte olaysız sağkalım (EFS) %68, OS %83 olarak saptanmıştır.

Kemoterapi aldıktan sonra relaps geliştiren hastaların az bir kısmında kurtarma tedavisi olarak tek başına RT kullanılabilir. B semptomları bulunmayan, sınırlı hastalığı olan, daha önceki RT alanının dışında nüks geliştiren veya daha önce RT almayan, PS iyi, kemoterapiyi tolere edemeyecek seçilmiş hastalarda RT uygulanabilir [50].

2.2.2. Konvansiyonel kurtarma kemoterapisi

Erken evre HL tedavisi için sadece RT ile tedavi edilip relaps geliştiren hastalarda kurtarma tedavisinde ABVD ve MOPP gibi klasik kemoterapi rejimleri kullanılabilir. Erken evre HL için RT ile tedavi edildikten sonra relaps gelişen 100 hastada kurtarma kemoterapisi olarak konvansiyonel MOPP veya ABVD rejimleri uygulanmış ve 10 yıllık FFS oranı %70, OS %89 bulunmuştur [51]. Bu hastalardan 52'sinde RT alanı dışında ve sınırlı alanda nüks geliştiği için RT de uygulanmıştır. Her iki rejim arasında fark saptanmaz iken, tanı anında >50 yaş olumsuz prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Ancak sekonder malignite oranının MOPP (12/41, 11/59) kolunda daha fazla olduğu saptanmıştır. Klinik pratikte myelosupresyon gibi akut yan etkiler, uzun dönemde sterilite ve sekonder malignite riski göz önünde tutulduğunda bu durumda ABVD rejimi tercih edilebilir. RT'den sonra relaps geliştirip KT alan hastalarda tekrar relaps izlendiğinde YDKT ve OKHT ile %30-50 arasında uzun süreli remisyon elde edilir.

İlk sıra kemoterapilerde MOPP, ABVD ve benzeri şemalar bulunduğundan bu ajanları içermeyen farklı rejimler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Erken relaps geliştiren hastaların çapraz direnç olmayan ajanlar ile tedavisi ile yanıt olasılığı %50'dir. Ortalama OS 2,5 ile 4 yıl arasında olup hastaların çoğu YDKT ve OKHT'a gidebilmektedir. Bunun yanında geç relaps geliştiren hastalarda MOPP ve benzeri rejimler ile yanıt oranı %80 ve OS 4 yılın üzerindedir [37]. Geç relaps izlenen hastalardan CR elde edilen olguların %50'sinde uzun süreli hastalıksız sağkalım mümkün olabilmektedir [52].

2.2.3. Kurtarma kemoterapisi rejimleri

Relaps HL için YDKT öncesinde konvansiyonel kurtarma kemoterapileri yaygın olarak birçok merkezde uygulanmaktadır. Bu yaklaşımın temeli relaps NHL'da ilk çalışmalardaki OKHT sırasındaki hastalık sensitivitesinin prognostik olarak önemli olduğunun gösterilmesine dayanmaktadır. Bu yaklaşımın bir diğer avantajı da YDKT öncesinde tümör yükünün azaltılmasıdır.

MOPP, ABVD gibi rejimler ile remisyona girmiş HL olgularında aynı rejimler ile uygulanacak konvansiyonel kurtarma tedavileri ile özellikle erken relaps olmuş olgularda (<12 ay) başarı oranları oldukça düşüktür.

İlk basamak kombinasyon kemoterapisi sonrasında relaps geliştiren HL olgularında özellikle ilk remisyon süresi 1 yıldan uzun ise konvansiyonel kurtarma kemoterapisi ile remisyon oranları yüksektir [53, 54]. Ancak uzun dönem takipli çalışmalarda bu hastaların %20'den azında uzun süreli hastalıksız sağkalım mümkün olmaktadır [55]. Güncel bilgiler işığında relaps/refrakter HL ve NHL olgularında kr elde edebilmek için en etkili yol YDKT ve OKHT'dur [1, 56, 57]. Bu yaklaşımdan en çok fayda görecektir hastalar

kurtarma kemoterapisine iyi yanıtı olanlardır [57, 58]. Relaps HL ve NHL olguları için kurtarma kemoterapisi yanıt oranları %45-70, tam yanıt oranları %25-45 arasında değişmektedir. Çok sayıda kemoterapi rejimi alan hematolojik malignitelerin hemen tümünde *mdr-1* upregülasyonu gösterilmiştir [59-62]. NHL ve HL olgularında etkili bir kurtarma tedavi rejimi önceki basamaklarda uygulanan ilaçlar ile çapraz direnç olmayan kemoterapötiklerden oluşturulmalıdır. Son 20 yılda relaps/refrakter HL olgularında kurtarma kemoterapisi ile ilgili farklı rejimler ile çalışmalar yapılmıştır. İlk seri rejimler MINE ve benzeri olan ve ifosfamid ve etoposid içeren rejimlerdir. Daha sonra DHAP ve sisplatin/ARA-C tabanlı rejimler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. İfosfamid, etoposid ve platin bazlı rejimlerin aralarında çapraz direnç olmaması nedeniyle bunları ardışık veya alterne kullanma eğilimi olmuştur. Hemen tamamı retrospektif ve tek kollu olsa da relaps/refrakter HL olgularında yapılmış çok sayıda kurtarma kemoterapisi rejimi çalışması bulunmaktadır (Tablo 4). Yakın zamanda yapılan çok sayıda çalışmada relaps/refrakter HL ve NHL olgularında gemsitabin bazlı rejimlerin monoterapi ve kombine rejimlerde etkinliği gösterilmiştir [5, 8, 11, 63-66]. Halen transplant sonuçlarını geliştirecek transplant öncesinde uygulanacak ideal kurtarma rejimi için araştırmalar devam etmektedir.

Deksametazon, karmustin, etoposid, ARA-C (sitozin arabinozid) ve melfalan (Dexa-BEAM) ve karmustin, etoposid, ARA-C ve melfalan (mini-BEAM) OKHT öncesinde hazırlama rejimlerinde kullanılan ajanları da içeren, relatif olarak yoğun, rejimlerdir [2, 67]. Uzamış sitopeni ve %2-5 mortaliteleri

dezavantajlarıdır. Erken ve geç dönem toksisitesi fazla olsa da arttırılmış dozlarda uygulanan BEACOPP, ABVD rejiminden sonra kullanılacak en etkili rejimlerdenidir [68]. Platin bazlı rejimler ilk sıra kemoterapi rejimleri ile çapraz direnci olmayan ilaçları içerir ve toksisite profilleri daha düşüktür [6, 10, 69].

Tablo 4. Kurtarma kemoterapisi rejimleri

Rejim	N	RR (CR) (%)	Toksik ölüm	Transplant (N)	EFS - 3 yıl (%)
Dexa-BEAM [1]	144	81 (27)	5	61	55 ^a
Mini-BEAM [2]	55	82 (49)	2	45	58 ^b
ICE [3]	65	88 (26)	0	56	58 ^a
ASHAP [4]	56	70 (34)	0	50	40 ^b
GVD[7]	49	65 (19)	0	39	62 ^a
GVD [8]	91	70 (19)	1	39	52/10 ^c
ESHAP [6]	22	73 (41)	5	9	27 ^b
GDP [5]	23	69 (17)	0	23	NS
DHAP [10]	102	89 (21)	0	96	?
IGEV [11]	91	81(54)	0	99	?

Dexa-BEAM: deksametazon, BCNU, etoposid, ARA-C, melfalan, MINI-beam: BCNU, etoposid, ARA-C (sitozin arabinozid), melfalan; ICE: ifosfamid, karboplatin, etoposid, ASHAP: doksorubisin, metilprednisolon, ARA-C, sisplatin; GDP: gemitabin, deksametazon, sisplatin, DHAP: doksorubisin, sisplatin, ARA-C, deksametazon, IGEV: ifosfamid, gemitabin, vinorelbin

^a: EFS transplant olan hastaları kapsamaktadır

^b: EFS kurtarma tedavisi alan tüm hastaları kapsamaktadır

^c: 4 yıllık EFS; daha önce transplant olan relaps hastalarda %10, transplant yapılmamış olanlarda %52

2.2.6.1 Mini-BEAM, Deksa-BEAM

Relaps/refrakter 44 HL olgusunda kurtarma kemoterapisi olarak mini-BEAM ile %84 genel yanıt oranı, %32 CR ve %52 PR elde edilmiştir [70]. Bu çalışmada hastaların 11'i primer refrakterdi, 23 hasta bir kez, 10 hasta ise ≥ 2 kez relaps geliştirmişti. Myelosupresyon en önemli toksisite olarak rapor edilmiş, hemen tüm hastalarda trombosit desteği gerekmiş ve %54 hastada nötropenik ateş izlenmiştir.

Deksa-BEAM ile 55 relaps/refrakter HL olgusunda yapılan bir GHSG çalışmasında %31 CR, %16 PR rapor edilmiştir [67]. Kurtarma tedavisi ile %90 oranında grad 3-4 nötropeni ve trombositopeni ve 2 hastada sepsise bağlı ölüm izlenmiştir. Primer refrakter, erken relaps ve geç relaps geliştiren hastalarda yanıt oranları sırası ile %52, %60 ve %83, ortanca OS 12, 29 ve >40 ay olarak bildirilmiştir.

2.2.6.2. Stanford V

Aviles ve ark. tarafından relaps/refrakter HL olgularında Stanford V rejimi modifiye edilerek (mekloretamin yerine siklofosfamid ve doksorubisin yerine epirubisin) yapılan bir çalışmada %84 CR oranı ve 5 yıllık OS %71, 5 yıllık EFS %70 olarak rapor edilmiştir [71]. Bu hastaların çoğunluğu kötü prognozlu ve ileri evre olgulardır ve uygulanan rejimde modifiye edilen ajanların da katkısı ile myelotoksisite ve kardiyak toksisite az oranda izlenmiştir.

2.2.6.3. Platin bazlı rejimler

Relaps/refrakter HL olgularının kurtarma tedavisinde sık kullanılan platin bazlı rejimler ESHAP (etoposid, metilprednizolon, yüksek doz ARA-C, sisplatin), ASHAP (doksorubisin, metilprednizolon, yüksek doz ARA-C, sisplatin), DHAP (deksametazon , sisplatin, yüksek doz ARA-C) ve ifosfamid içeren ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) rejimidir [3, 4, 6, 72].

Birçok çalışmada transplant öncesinde kurtarma tedavisi olarak uygulanan DHAP rejimi ile genel yanıt oranları %51-60 arasında bildirilmiştir [73-75]. DHAP 102 hastalık bir çalışmada değerlendirilmiş; %89 genel yanıt oranı (%21 CR, %68 PR) ve %50 olguda görülen trombositopeni ve lökopeni en önemli toksisiteler olarak rapor edilmiştir.

ESHAP relaps/refrakter HL'da 22 hastalık prospektif bir çalışmada değerlendirilmiş ve %73 yanıt oranı (CR: 9, PR: 7) bildirilmiştir. Grad 3-4 myelotoksosite %59 oranında izlenmiştir [6]. DHAP ve ESHAP rejimleri ile %20 hastada serum kreatinin düzeylerinde artış, hipomagnezemi ve böbrek yetmezliği bildirilmektedir [75, 76]. Her iki rejim ile %5'ten fazla toksik ölüm rapor edilmiştir [73, 77, 78].

ASHAP rejimi, 56 hastalık prospektif bir çalışmada değerlendirilmiş ve %70 genel yanıt oranı (CR:19, PR:20) bildirilmiştir. Genel toksisitenin myelosupresyon olduğu saptanmıştır [4].

ICE rejimi, 22 primer refrakter ve 43 relaps HL olgusunda değerlendirilmiş %88 yanıt oranı ve genel toksisite myelosupresyon olarak raporlanmıştır [3].

Bu çalışmadaki olguların çoğu kurtarma tedavisi olarak kemoterapiye ilave olarak RT de almıştır. ICE rejimi ifosfamid bazlı rejimler içinde ayrıca ele alınmıştır.

2.2.6.4 İfosfamid içeren kombinasyonlar

İfosfamid HL olgularında ilk sıra kemoterapi rejimleri ile çapraz direnç göstermez ve kombinasyonlarının relaps/refrakter HL olgularında yapılan birçok çalışmada etkinliği gösterilmiştir. HL'da ifosfamid içeren kurtarma rejimleri ile OKHT öncesinde toksisite oranları görece düşüktür ve bu rejimlerden sonra OKHT öncesinde yüksek oranda yeterli kök hücre toplanabilmektedir [79].

Ribrag ve ark. tarafından 42 relaps/refrakter (27/15) HL olgusunda yapılan bir araştırmada 2 kür VIP (etoposid, ifosfamid, sisplatin) sonrasında %67 genel yanıt oranı ve %38 CR bildirilmiştir [80]. Bu hastalardan 28'ine OKHT yapılmış ve %46'sında kalıcı CR elde edilmiştir. Tüm hastalar göz önüne alındığında 37 aylık takipte olguların %33'ünde CR sağlanabilmiştir. Bu çalışmada refrakter hastalık ve 12 aydan daha kısa süreli CR, sağkalım ile ilişkili kötü prognostik faktörler olarak gösterilmiştir. Grad 4 nötropeni %87, nötropenik ateş %46 oranında görülmüştür. Hastaların %26'sında trombosit ve %32'sinde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu desteği gerekmiş ve bir hastada grad 2 nefrotoksisite ve grad 2 nörotoksisite rapor edilmiştir.

Bonfante ve ark. tarafından 47 relaps/refrakter (14/33) HL olgusunda kurtarma kemoterapisi olarak ortanca 6 kür (min – maks: 2-10) ifosfamid ve vinorelbin

kombinasyonunu ve takiben YDKT ve OKHT uygulanmıştır [81]. 12 olguya ek olarak kurtarma kemoterapisi sonrasında RT uygulanmıştır. 21 olguda CR (%45), 18 olguda PR (%38) ve %83 genel yanıt oranı gösterilmiştir. 11 olgu YDKT ve OKHT'a gitmiştir ve grad 3-4 nötropeni %65 oranında görülmüştür.

İfosfamidin, etoposid ve epirubisin (IVE) içeren kombinasyonlarının relaps/refrakter HL olgularında etkinliği değişik çalışmalarda gösterilmiştir [82, 83]. Proctor ve ark. tarafından 107 relaps/refrakter HL (46) ve NHL (61) olgusunda IVE kurtarma kemoterapisi olarak uygulanmıştır [84]. HL olgularında (28 erkek/18 kadın, ortanca yaş 28) %85 yanıt oranı (CR:17, PR:11) bildirilmiştir. 28 olgu OKHT'a gitmiştir. Ortanca OS 36 ay olarak rapor edilmiştir. 23 olguda kalıcı CR (12-601 ay) elde edilmiş ve olguların hemen tümünde grad 4 nötropeni görülmüştür.

Schütt ve ark. tarafından relaps/refrakter NHL (n=59) ve HL (n=16) olgularında kurtarma kemoterapisi olarak ifosfamid, etoposid, ARA-C ve deksametazon uygulanmıştır [85]. Kemoterapi maksimum 4 kür, takiben primer G-CSF profilaksisi uygulanmış ve kurtarma kemoterapisinden sonra siklofosfamid , etoposid ve melfalan ile YDKT ve OKHT uygulanmıştır. HL olgularında kurtarma kemoterapisi sonrasında 5 CR (%31), 6 PR (%38) elde edilmiştir. Tüm hastalar YDKT ve OKHT'a gitmiştir. 5 yıllık OS %38, EFS %31 olarak bildirilmiştir. Toksisiteler tüm çalışma grubu için değerlendirilmiş ve grad 3-4 lökopeni %93, anemi %43, trombositopeni %92, grad 3-4 non-hematolojik toksisitelerden bulantı %7, stomatit %8, alopesi %88, nötropenik ateş %63 oranında görülmüştür.

Orijinal ICE protokolü ilk olarak Moskowitz ve ark. tarafından relaps NHL olgularında, daha sonra relaps HL olgularında başarılı bir şekilde kullanılmıştır [3, 86]. 65 relaps/refrakter HL olgusunda yapılan çalışmada %88 genel yanıt oranı bildirilmiştir. YDKT ve OKHT sonrasında relaps geliştiren HL olgularında (n=71) kurtarma kemoterapisi olarak ICE uygulanmış ve %20 CR, %44 PR, %9 minimal yanıt ve %10 tedavi altında progresyon izlenmiştir [86]. Fields ve ark. relaps HL olgularında ICE rejimi ile %60 genel yanıt oranı rapor etmişlerdir [87]. IIVP rejiminde bulunan idarubisin ile diğer antrasiklinler arasında çapraz direnç bulunmamaktadır ve doksorubisin tedavisi sonrasında relaps olan hastalarda idarubisin tedavisine yanıt alınabilmektedir. “*mdr-1*” geni overekspresyonu doksorubisin direnç gelişimi için önemli iken bu durum idarubisin için geçerli değildir [88]. İfosfamid ile siklofosfamide refrakter olan hastalarda yanıt sağlanabilmektedir ve hayvan deneylerinde siklofosfamid ve antrasiklinlere dirençli hücre modellerinde deneysel olarak aktivitesi gösterilmiştir [89-91]. Ayrıca, IIVP rejimi içindeki etoposid dozu konvansiyonel dozdan %50 daha fazladır.

Merkezimizde IIVP kurtarma kemoterapisi ile relaps/refrakter 49 HL (n=22) ve NHL (n=27) olgusu ile yapılan bir çalışmada %76 genel yanıt oranı (HL:%91, NHL:%63); %33 CR, %43 PR elde edilmiştir [92]. HL olguları ayrı değerlendirildiğinde %55 PR, %36 CR rapor edilmiştir. Hastaların %84’ü YDKT ve OKHT’a gitmiştir. HL olgularında 4 yıllık OS %71, EFS %55 saptanmıştır. IIVP ile CR elde edilenlerde PR elde edilenlere göre 4 yıllık OS (%92,3’e karşın %39,2) ve EFS (%67,3’e karşın %30) olasılığının daha yüksek

olduğu gösterilmiştir. IIVP kemoterapisine yanıtı predikte eden en önemli faktörlerden biri remisyon süresi olmuştur. Geç relaps izlenen hastalarda yanıt oranı %100, erken relaps geliştirenlerde %64 ve primer refrakter olgularda %38 olarak rapor edilmiştir. Remisyon süresi başka birçok çalışmada da kurtarma tedavisine yanıt ve OS için prediktör olarak gösterilmiştir [2, 93-96]. Oyan ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi diğer çalışmalarda da hastalığı CR'da iken transplanta giden hastaların PR'da iken gidenlere göre sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir [92, 95, 97, 98]. Bu çalışmada HL olgularında en sık görülen toksisiteler uygulanan kemoterapi kürlerinin %62'sinde grad 3-4 nötropeni, %55'inde grad 3-4 trombositopeni olmuştur. Febril nötropeni %26 oranında, grad 3-4 anemi %26 oranında görülmüştür. Uzun dönem takipte iki HL olgusunda sekonder hematolojik malignite gelişmiştir (MDS:1, AML:1). Bu iki hasta da çok sayıda relapsı olan ve ikiden fazla sayıda kemoterapi rejimi alan olgulardır. Bu sonuç ile YDKT ve OKHT'nun hemen birinci relapstan sonra uygulanmasının sekonder hematolojik malignite gelişimi riskinin azaltılması açısından etkili olacağı söylenebilir.

Merkezimizde yapılan 30 hastalık bir çalışmada relaps HL (13) ve NHL (17) olgularında IIVP rejiminin yanıt oranları HL'da %92, NHL'da %82 olarak bulunmuştur [99]. HL olgularında kurtarma kemoterapisi ile %77 CR, %15 PR elde edilmiştir. Tüm hastalara 2 ya da 3 kür tedavi uygulanmıştır. IIVP rejimi ile karşılaşılan en sık grad 3-4 toksisite nötropeni (%87) ve trombositopeni (%73) olmuştur. Febril nötropeni %60 hastada görülmüştür

2.2.6.5. Gemsitabin tabanlı rejimler

Gemsitabinin relaps/refrakter HL olgularında etkinliği gösterilmiştir ve toksisitesi tolere edilebilir düzeydedir [63, 65]. Tek ajan gemsitabin ile faz II çalışmalarda relaps HL'da genel yanıt oranı %37-43 arasındadır [63, 64]. Transplant sonrası relaps geliştiren HL olgularında genel yanıt oranı ise %20 civarındadır [100].

Relas/refrakter (10/4) HL olgularında gemsitabin monoterapisi 14 hastada değerlendirilmiş, majör toksisite görülmeden %43 yanıt oranı (%14 CR, %29 PR) saptanmıştır [64]. Grad 3-4 nötropeni %6, trombositopeni %3 oranında bulunmuş ve non-hematolojik toksisite görülmemiştir.

Validire ve ark. relaps/refrakter HL'da tek başına veya kombine olarak gemsitabin kurtarma kemoterapisi alan hastaları retrospektif olarak değerlendirmiştir [101]. 55 olgunun %56'sı primer refrakter ve tüm hastalar daha önce ortanca olarak 3 sıra kemoterapi almıştır. 29 hastaya tek başına, 10 hastaya vinorelbin, 13 hastaya oksaliptatin ve 3 hastaya diğer ilaçlar ile kombine olarak gemsitabin uygulanmıştır. Ortanca olarak 6 kür tedavi uygulanmış, grad 3-4 anemi %22, nötropeni %9 ve trombositopeni %31 oranında görülmüştür. Genel yanıt oranı % 20, CR oranı %11 olarak bildirilmiştir. Olguların 34'ü otolog veya allogeneik KHT'a gitmiştir. Kurtarma kemoterapisi öncesindeki evre III-IV hastalık ve anemi tedavi yanıtı için olumsuz risk faktörleri olarak saptanmıştır. Baetz ve ark. tarafından 23 relaps/refrakter HL olgusunda gemsitabin, sisplatin ve deksametazon (GCD)

kombinasyonu ile %69,5 yanıt (12 PR, 4 CR ve 7 hastada SD) elde edilmiştir [5]. Tüm hastalar yeterli kök hücre toplanarak YDKT ve OKHT'a verilebilmiştir. Grad 3-4 nötropeni ve anemi %9, grad 3 trombositopeni %13 olarak rapor edilmiştir. Non-hematolojik toksisitelerden halsizlik %9, kusma %13 oranında görülmüştür.

Kuruvilla ve ark. tarafından retrospektif olarak GCD ve mini-BEAM karşılaştırılmış, OKHT öncesinde genel yanıt oranı %62 ve %68 olarak saptanmıştır [66]. Ancak periferik kök hücre toplanabilme oranlarına bakıldığında, bu oran GCD lehine %97'e karşı %57 olarak bildirilmiştir. GCD için 1,5 yıllık PFS ve OS sırasıyla %74 ve %91 iken mini-BEAM için sırasıyla %35 ve %82 olarak saptanmıştır.

Gemsitabin, vinorelbin ve lipozomal doksorubisin (GVD) 91 hastada değerlendirilmiş (OKHT sonrasında relaps olan hastalar dahil) %19 CR ve %70 genel yanıt oranı bildirilmiştir [8]. Transplant yapılmamış hastalarda GVD sonrasında OKHT uygulanmıştır ve 4 yıllık OS %70, EFS %52 olarak rapor edilmiştir. Daha önce transplant olup relaps geliştiren hastalarda 4 yıllık OS %34, EFS %10 olarak rapor edilmiştir. Transplant yapılmamış hastalarda febril nötropeni %7, daha önce transplant olan hastalarda %11 olarak bildirilmiştir. OKHT sonrasında 3 hastada AML/MDS gelişmiştir.

İfosamid, gemsitabin ve etoposid (IGE) rejimi 91 hastada prospektif olarak çalışılmış; %54 CR, %28 PR (%82 genel yanıt oranı) bildirilmiştir [11]. Bu çalışmada ilginç olarak yanıt veren hastaların %60'ı primer refrakter olgulardır.

Hastaların %99'unda periferik kök hücre toplanabilmiştir ve genel toksisite myelosupresyon olarak rapor edilmiştir.

3. METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Ünitesi'nde 2002-2010 yılları arasında relaps/refrakter HL tanısı ile izlenen, ICE ve IIVP rejimleri ile kurtarma tedavisi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Bu veriler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi dosya kayıtlarından, bilgisayar arşivlerinden ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi dosya kayıtlarından tarandı.

Birden fazla sayıda kurtarma kemoterapisi uygulanan hastalar son aldıkları kemoterapi rejimine göre gruplandı. Örneğin hem ICE hem de IIVP kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen hastalar son aldıkları kemoterapi rejimine göre gruplandı.

Kurtarma tedavisi uygulanmadan önceki hastalık durumları değerlendirilirken; uygulanan son sıra tedavi ile hastalarda tam yanıt elde edildikten sonra relaps gelişmiş ise, bu olgular relaps hastalık olarak gruplandı. Eğer kurtarma tedavisi öncesinde uygulanan son sıra tedavi ile hastalarda tam yanıt elde edilememiş ise, bu olgular refrakter hastalık olarak gruplandı.

Remisyon süresi ve kemoterapi yanıtı ile ilgili olarak; birinci sıra tedavi ile tam remisyona girmeyen veya kemoterapi sırasında ya da kemoterapiden sonraki ilk 90 gün içinde progresyon görülen olgular primer refrakter olarak sınıflandı.

Tam yanıt elde edildikten sonra 12 aydan erken relaps geliştiren olgular erken relaps, 12 aydan daha geç relaps izlenen olgular geç relaps olarak gruplandı.

Uygulanan tedavilere alınan yanıtlar tüm lenf nodu bölgelerini içeren detaylı fizik muayene, bilgisayarlı tomografi ve 18-FDG-PET BT ile değerlendirilmişti. Kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi bitiminde yanıt değerlendirmesinde kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tekrarlanarak, CR olan hastalarda tutulum olmadığı konfirme edilmişti. Yanıtlar revize edilmiş “International Working Group” tarafından tanımlanan standart yanıt kriterlerine göre tekrar gözden geçirildi [102, 103] (Tablo 6).

Kurtarma tedavileri sonrasında gelişen toksisiteler NCI CTC AE version 3.0 kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 5, 7).

Tablo 5. NCI CTC AE versiyon 3.0'a göre toksisite derecelendirmesi

Derece	Klinik tanımlama
1	Hafif advers olay
2	Orta derecede ağırlıkta advers olay
3	Ağır advers olay
4	Yaşamı tehdit edici veya sakatlayıcı advers olay
5	Advers olaya bağlı ölüm

Tablo 5. Lenfomalar için revize edilmiş klinik yanıt kriterleri [103]

Yanıt	Tanım	Nodal lezyon	Dalak, Karaciğer	Kemik iliği
CR	Hastalıkla ilişkili tüm lezyonların kaybolması	a)Tedavi öncesi FDG tutulumu var PET (+) ise PET (-) olması (kitlenin boyutu önemli değil)	Palpabl değil, nodüller kaybolmuş	Biyopsi tekrarında infiltrasyonun kaybolması, morfolojik olarak tanımlamaz ise İHK negatif olması
PR	Ölçülebilir lezyonlarda küçülme, yeni lezyon gelişmemiş olması	6'ya kadar en büyük dominant lezyon çaplarının çarpımları toplamında \geq %50 küçülme a) FDG tutulumu var veya PET (+) ise önceki tutulum bölgelerden 1 veya daha fazlasında PET (+) b) Değişken FDG tutulumu veya PET (-) ise BT'de lezyon boyutlarında gerileme olması	Dalak veya KC'de büyüme olmadan, nodüllerin çaplarının çarpımı toplamında (tek nodül için en büyük çap) \geq %50 küçülme	Tedavi öncesi pozitif ise gereksiz; hücre tipi belirtilmeli
SD	CR/PR elde edilememesi veya PD olmaması	a) Tedavi öncesi FDG tutulumu var ise veya PET (+) ise önceki hastalık bölgelerinde PET (+) olması ve PET veya BT'de yeni lezyon gelişmemiş olması b) FDG tutulumu değişken vya PET (-) ise BT'de önceki lezyon boyutlarında değişiklik olmaması		
Relaps veya PD	Yeni lezyon veya önceki lezyonlarda \geq %50 büyüme	Çapı >1,5 cm olan yeni lezyon (lar) gelişmesi, kısa aksı >1 cm olan daha önce tesbit edilmiş lenf nodunda \geq %50 büyüme, birden fazla lenf nodunun çaplarının çarpımı toplamında \geq %50 büyüme	Yeni lezyon veya daha önceki lezyonların çaplarının çarpımları toplamında >%50 büyüme	Yeni veya rekürren tutulum

CR: Tam yanıt, PR: Kısmi yanıt, SD: Stabil hastalık, PD: Progresif hastalık, KC: Karaciğer,

FDG: 18-fluorodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

Tablo 7. NCI CTC AE versiyon 3.0'a göre kullanılan bazı toksisiteler ve tanımları

Toksosite	Grad				
	1	2	3	4	5
Hematolojik					
Lökosit	<ALN-3000/mm ³	<3000-2000/mm ³	2000-1000/mm ³	<1000/mm ³	Ölüm
Lenfosit	>ALN-800/mm ³	<800-500/mm ³	<500-200/mm ³	<200/mm ³	Ölüm
Nötrofil	<ALN—1500/mm ³	1500-1000/mm ³	<1000-500/mm ³	<500/mm ³	Ölüm
Hemoglobin	<ALN-10 g/dl	<10-8 g/dl	<8-6,5 g/dl	<6,5 g/dl	Ölüm
Trombosit	<ALN-75000/mm ³	<75000-50000/mm ³	<50000-25000/mm ³	<25000/mm ³	Ölüm
Febril Nötropeni	-	-	Var	Yaşamı tehdit edici durumlar (örn; septik şok, hipotansiyon, asidoz, nekroz)	Ölüm
Kardiyak					
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	Asemptomatik-istirahat EF<60-50%, SF<30-24%	Asemptomatik-istirahat EF<50-40%, SF<24-15%	Girişime yanıt verebilen semptomatik KKY; EF<40-20%, SF<15%	Refrakter KKY, EF<%20, ventriküler asist cihazı, ventriküler redüksiyon cerrahisi veya kalp transpl. gerekli	Ölüm
Gastrointestinal					
Diyare	<4, günlük dışkılama sayısında artış, bazale göre artmış ostomi drenajı	günlük dışkılama sayısı >4-6, 24 saatten kısa süreli iv sıvı gereksinimi, bazale göre orta derecede artmış ostomi drenajı (günlük yaşamı etkilemeyen)	Günlük dışkılama sayısı <7, inkontinans, ≥24 saat iv sıvı gereksinimi, hospitalizasyon, aşırı artmış ostomi drenajı (günlük yaşamı etkileyen)	Yaşamı tehdit edici durum (örn; hemodinamik kollaps)	Ölüm
Mukozit	Üst GIS: minimal semptom, normal diyet, minimal	Üst GIS: Semptomatik ancak diyet ayarlaması ile yeme- içme	Üst GIS: Semptomatik, oral beslenme ve hidrasyon yetersiz, günlük	Yaşamı tehdit edici durumlar ile ilişkili semptomlar	Ölüm

	solunum semptomu; fonksiyonu etkilemeyen	var,fonksiyonla kötüleşen solunum fonksiyonları (günlük yaşam etkilemeyen)	yaşamı etkilen solunum fonksiyonları		
	Alt GIS: Minimal şikayet, girişimi gerek yok	Alt GIS: Semptomatik, tıbbi girişim gerekli; günlük yaşam etkilemeyen	Alt GIS: Gaita inkontinansı ve ya günlük yaşamı etkileyen diğer semptomlar	Yaşamı tehdit edici durumlar ile ilişkili semptomlar	Ölüm
Bulantı	İştah kaybı, yeme alışkanlığında değişiklik yok,	Belirgin kilo kaybı, dehidratasyon, malnutrisyon olmadan oral alımda azalma; <24 saat sıvı gereksinimi	Yetersiz oral kalorik veya sıvı alımı, ≥24 saat iv sıvı, feeding tüp ile besleme veya TPN	Yaşamı tehdit edici durumlar	Ölüm
Kusma	24 saatte 1 kez	2-5 kez/ 24 saat, <24 saat iv sıvı gereksinimi	≥6 kez/24 saat, ≥24 saat TPN veya iv sıvı ihtiyacı	Yaşamı tehdit edici durumlar	Ölüm
Metabolik					
Albumin	<ALN-3 g/dl	<3-2 g/dl	<2 g/dl	-	Ölüm
ALT	>ÜLN-2,5 xÜLN	>2,5-5XÜLN	>5-20 XÜLN	>20 XÜLN	Ölüm
AST	>ÜLN-2,5 xÜLN	>2,5-5XÜLN	>5-20 XÜLN	>20 XÜLN	Ölüm
ALKP	>ÜLN-2,5 xÜLN	>2,5-5XÜLN	>5-20 XÜLN	>20 XÜLN	Ölüm
GGT	>ÜLN-2,5 xÜLN	>2,5-5XÜLN	>5-20 XÜLN	>20 XÜLN	Ölüm
Bilirubin	>ÜLN-1,5XÜLN	>1,5-3 XÜLN	>3-10 XÜLN	>10 X ÜLN	Öüm
Kreatinin	>ÜLN-1,5XÜLN	>1,5-3 XÜLN	>3-6 XÜLN	>6 XÜLN	Ölüm

3.1. Kurtarma kemoterapisi protokolleri

Her iki kurtarma tedavi protokolü de ECOG performans statüsü 0-2 arasında olan, böbrek, karaciğer ve kardiyak fonksiyonları uygun hastalara uygulanmıştı. Ekokardiyografide %50'den düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalara bu kurtarma kemoterapileri uygulanmamıştı.

ICE protokolünde ifosfamid 5 g/m^2 ; 2. günde, mesna 3 g/m^2 ; 2. günde, karboplatin AUC:5; 3. günde, etoposid 100 mg/m^2 ; 1-3. günler arasında uygulanmıştı. IIVP protokolünde ifosfamid 1 g/m^2 ; 1-5. günler arasında, mesna 600 mg/m^2 ; 1-5. günler arasında, etoposid 150 mg/m^2 , 1-3. günler arasında, idarubisin 10 mg/m^2 ; 1 ve 2. günlerde uygulanmıştı. Her iki gruptaki olgulara kemoterapi bitiminden 48 saat sonra profilaktik G-CSF tedavisi başlanmıştı. IIVP grubunda primer antibiyotik profilaksisi, olguların kurtarma tedavisi sırasındaki klinik durumlarına göre karar verilerek uygulanmıştı. ICE protokolü için ise hastaların büyük çoğunluğuna primer antibiyotik profilaksisi uygulanmıştı. Hastalara ihtiyaç halinde destek tedavisi olarak trombosit ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonları yapılmıştı. 2-3 kür kemoterapi sonrasında CR ya da PR elde edilen hastalarda kemoterapi sonlandırılmıştı. SD izlenen olguların kemoterapi kür sayıları maksimal yanıt elde etmek amacı ile uzatılmıştı. PD gelişen olguların progresyon saptandığı anda tedavileri sonlandırılmıştı. Eğer bu olguların daha önce almadıkları tedavi ajanlarını içeren bir kemoterapi rejimi ile kurtarma tedavisi şansları var ise, başka bir kurtarma tedavisi uygulanmıştı.

3.2. İstatistiksel analiz

Çalışmanın primer sonlanım noktası uygulanan kurtarma rejimlerine elde edilen yanıtlar ve toksisiteler olarak belirlendi. OS; tanı anından itibaren ölüme kadar geçen süre, kurtarma tedavisi sonrasında OS; kurtarma tedavisi başlangıcından ölüme ya da son takip zamanına kadar geçen süre, EFS; kurtarma tedavisine elde edilen PR ya da CR tarihinden hastalık progresyonu,

relaps, ikincil malignite ya da herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel değerlendirme Windows için oluşturulan SPSS 10. versiyon programı ile yapıldı. İki grup arasındaki kategorik değişkenler arasındaki oranlar “ki-kare” ve “Fisher’s exact” testleri ile yapıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin karşılaştırması için “Student’s t” testi, ordinal değişkenler ve normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırması için “Mann Whitney-U” testi kullanıldı. Sağkalım verileri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

4. 1. Hastaların özellikleri

Relaps/refrakter Hodgkin lenfoma tanısı ile ICE veya IIVP rejimleri uygulanan 80 hastanın verisine ulaşılabildi. ICE grubunda 35, IIVP grubunda 45 olgu bulunmaktaydı. ICE grubundaki hastaların 19’u (%54), IIVP grubundaki hastaların 31’i (%69) erkekti ($p < 0,001$). ICE grubundaki hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 27 (min-maks: 11-69), IIVP grubundaki hastaların ortalama yaşı 33 (min-maks: 8-66) idi ($p = 0,90$). ICE grubunda kurtarma kemoterapisi uygulandığı andaki ortalama güncel yaş 30,1 (min–maks: 18,2-70), IIVP grubunda 32,9 (min–maks: 16,2-66) idi ($p = 0,68$). ICE grubundaki histopatolojik altgruplar incelendiğinde; 5 hastada MS (%15,2), 24 hastada NS (%72,7), 1 hastada LD ve 1 hastada LR şeklinde idi (%3), histopatolojik alt tipi ayrımlanamayan 2 hasta vardı (%6,1). 2 hastanın histopatolojik alt tipi

bilinmiyordu. IIVP grubunda, 2 hasta NLPHL (%4,5), 14 hasta MS tip (%31,8), 26 hastada NS (%59,1), 1 hastada LR (%2,3), 1 hastada alt tip ayrımlanamamıştı (%2,3) ($p=0,29$). 1 hastada alt tip bilinmiyordu.

Ann Arbor evrelendirme sistemine göre ICE grubunda evresi bilinmeyen 1 hasta vardı (%2,9). Evre IA'da 1 (%2,9), IIA'da 5 (%14,7), IIB'de 8 (%23,5), IIIA'da 2 (%5,9), IIIB'de 8 (%23,5), IVA'da 3 (%8,8), IVB'de 7 (%20,6) hasta vardı. IIVP grubunda evresi bilinmeyen 1 hasta (%2,2); IA'da 2 (%4,5), IB'de 1 (%2,3), IIA'da 14 (%31,8), IIB'de 11 (%25), IIIA'da 3 (%6,8), IIIB'de 3 (%6,8), IVA'da 2 (%4,5), IVB'de 8 (%18,2) vardı. İki grup arasında evreler açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,26$). ICE grubunda dalak tutulumu açısından durumu bilinmeyen 2 (%5,7) hasta vardı, tutulum olan 8 (%24,2) hasta vardı. IIVP grubunda dalak tutulumu açısından durumu bilinmeyen 3 (%9,5) hasta vardı, tutulum olan 4 (%15,6) hasta vardı ($p=0,08$).

IPS, IIVP grubunda 21 hastada (%47), ICE grubunda 22 hastada (%69) hesaplanabildi. IPS; IIVP grubunda 2 hastada 0 (%9,5), 5 hastada 1 (%23,8), 8 hastada 2 (%38,1), 4 hastada 3 (%19), 1 hastada 4 (%4,8), 1 hastada 5 (%4,8) idi. ICE grubunda; 4 hastada 1 (18,2), 11 hastada 2 (%50), 3 hastada 3 (%13,6), 4 hastada 4 (%18,2) idi. IPS açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,42$). ICE grubunda "bulky" hastalık olan olgu sayısı 8 (%23,5), "bulky" hastalık durumu bilinmeyen 1 (%2,9); IIVP grubunda "bulky" hastalık olan 10 (%27) ve "bulky" hastalık durumu bilinmeyen olgu sayısı 8 (%17,8) idi ($p=0,74$). Ekstranodal bölge tutulumu olan hasta sayısı ICE grubunda 11 (%35,3), IIVP grubunda 8 (%19,5) idi ($p=0,12$). Ekstranodal

bölge tutulum sayısına göre incelendiğinde ICE grubunda 1 bölgede tutulumu olan 9 (%25,7), 2 bölgede tutulumu olan 2 (%5,7), 3 bölgede tutulumu olan 1 (%2,9) hasta ve durumu bilinmeyen 1 (%2,9) hasta vardı. IIVP grubunda 1 bölgede tutulumu olan 7 (%15,6), 4 bölgede tutulumu olan 1 (%2,2) ve durumu bilinmeyen 1 hasta vardı (%2,2) ($p=0,19$). ICE grubunda kemik iliği tutulumu açısından durumu bilinmeyen 2 (%5,7) ve tutulumu olan 4 (%12,3) hasta vardı. IIVP grubunda kemik iliği tutulumu olan 1 (%2,3) ve durumu bilinmeyen 2 (%4,4) hasta vardı ($p=0,09$). ICE grubunda B semptomu olan hasta sayısı 24 (%70,6) ve durumu bilinmeyen hasta sayısı 1 (%2,9) idi. IIVP grubunda B semptomu olan hasta sayısı 26 (%60,5) ve durumu bilinmeyen hasta sayısı 2 (%4,4) idi ($p=0,36$).

ICE grubunda, ECOG performans statüsü durumu bilinmeyen 6 hasta (%17,1), IIVP grubunda 21 hasta (%46,7) vardı. ICE grubunda PS; 0 olan 1 hasta (%3,4), 1 olan 18 hasta (%62,1) ve 2 olan 10 hasta (%34,5) vardı. IIVP grubunda performans statüsü 0 olan 2 hasta (%8,3), 1 olan 15 hasta (%62,5) ve 2 olan 7 hasta (%29,2) vardı ($p=0,82$). Hastaların bazal özellikleri, IPS ve PS skorları Tablo 8 ve 9'da özetlenmiştir.

4.2. Kurtarma tedavisi öncesinde uygulanan tedaviler ve yanıtlar

ICE grubunda kurtarma tedavisi öncesinde 18-FDG-PET yapılmış olan hasta sayısı 13'tü (%37). IIVP grubunda hiçbir hastada kurtarma tedavisi öncesinde 18-FDG-PET yapılmamıştı ($p<0,001$). ICE grubunda, ICE öncesinde

Tablo 8. Olguların klinikopatolojik özellikleri

	ICE	IIVP	P
Yaş (min-maks)	27 (11-69)	33 (8-66)	0,90
Cinsiyet (E/K)	19/16 (54,3/46,7)	31/14 (68,9/31,1)	<0,001
Histolojik alt tip			0,29
Nodüler lenfosit predominant	-	2 (4,5)	
Mikst sellüler	5/33 (15,2)	14/44 (31,8)	
Nodüler sklerozan	24/33 (72,7)	26/44 (59,1)	
Lenfosit zengin	1/33 (3)	1/44 (2,3)	
Lenfosit fakir	1/33 (3)	-	
Tanımlanamayan	2/33 (6,1)	1/44 (2,3)	
Evre			0,26
IA/B	1/34 (2,9) / -	2/44 (4,6) / 1/44 (2,2)	
IIA/B	5/34 (14,7) / 8/34 (23,5)	14/44 (31,8) / 11/44 (25)	
IIIA	2/34 (5,9) / 8/34 (23,5)	3/44 (6,8) / 3/44 (6,8)	
IVA/B	3/34 (8,8) / 7/34 (20,6)	2/44 (4,6) / 8/44 (18,2)	
Dalak tutulumu	8/33 (24,2)	4/42 (9,5)	0,08
“B” semptomu olan	24/34 (70,6)	26/43 (60,5)	0,36
Ekstranodal bölge tutulumu	11/35 (35,3)	8/45 (19,5)	0,12
Kemik iliği tutulumu	4/33 (12,1)	1/43 (2,3)	0,09
“Bulky” hastalık	8/34 (23,5)	10/37 (27)	0,74

Tablo 9. Olguların Uluslararası Prognostik Skor (IPS)'leri ve performans skorları

	ICE	IIVP	P
IPS (Bilinen)	22/35 (69)	21/45 (47)	0,42
0	4/22 (18,2)	2/21 (9,5)	
1	11/22 (50)	5/21 (23,8)	
2	3/22 (13,6)	8/21 (38,1)	
3	4/22 (18,2)	4/21 (19)	
4	-	1/21 (4,8)	
5	-	1/21 (4,8)	
ECOG performans skoru			0,66
0	1 (3,4)	2 (8,3)	0,82
1	18 (62,1)	15 (62,5)	
2	10 (34,5)	7 (29,2)	
3	-	-	
4	-	-	

uygulanan kemoterapi rejimi sayısına bakıldığında bir sıra kemoterapi uygulanan 30 (%86), iki veya daha fazla sıra kemoterapi uygulanan 5 (%14) olgu vardı. ICE grubunda iki sıra kemoterapi uygulanan 4 (%11,4) ve üç sıra kemoterapi uygulanan 1 (%2,9) olgu vardı. IIVP grubunda, kurtarma kemoterapisi öncesinde bir sıra kemoterapi uygulanan hasta sayısı 23 (%51,1), iki veya daha fazla sıra kemoterapi uygulanan hasta sayısı 22 (%48,9) idi ($p=0,002$). IIVP grubunda iki sıra kemoterapi uygulanan hasta

sayısı 16 (%35,6), üç sıra kemoterapi uygulanan hasta sayısı 4 (%8,9), dört sıra kemoterapi uygulanan hasta sayısı 2 (%4,4) idi ($p=0,006$). ICE grubunda birinci sıra kemoterapi olarak ABVD rejimi uygulanan hasta sayısı 34 (%97,2), ABVD dışında kemoterapi rejimi uygulanan hasta sayısı bir (%2,8)'di. IIVP grubunda birinci sıra kemoterapi olarak ABVD içeren rejim uygulanan hasta sayısı 36 (%80), ABVD dışında kemoterapi rejimleri uygulanan hasta sayısı 9 (%20)'du ($p=0,04$). Birinci sıra uygulanan kemoterapilerin kür sayıları incelendiğinde ICE (min-maks: 1-8) ve IIVP (min-maks:2-8) grubunda; ortanca olarak 6 kür uygulanmıştı.

Kurtarma tedavisi öncesinde uygulanan kemoterapi rejimlerine yanıt durumları incelendiğinde, ICE grubunda birinci sıra kemoterapi sonrasında yanıt veren 23 (%61,7), yanıt vermeyenler 11 (%31,4) ve yanıt durumu bilinmeyen 1 (%2,9) hasta vardı. IIVP grubunda birinci sıra kemoterapi sonrasında yanıt veren 24 (%53,3), yanıt vermeyen 19 (%42,2) ve durumu bilinmeyen 2 (%4,4) hasta vardı ($p=0,56$). ICE grubunda ikinci sıra kemoterapi sonrasında yanıt veren 3 (%60), yanıt vermeyen 2 (%33,3) ve durumu bilinmeyen hasta sayısı 1 (%16,7)'di. IIVP grubunda ikinci sıra kemoterapi sonrasında yanıt veren 16 (%64), yanıt vermeyen 8 (%32) ve durumu bilinmeyen hasta sayısı 1 (%4)'di ($p=0,45$). ICE grubunda üçüncü sıra kemoterapi uygulanan 1 (%100) hastada kemoterapiye yanıt elde edilmişti. IIVP grubunda üçüncü sıra kemoterapi sonrasında 4 (%57,1) hastada yanıt elde edilmiş, 3 (%42,9) hastada ise elde edilememişti ($p=1,00$). ICE grubunda dördüncü sıra kemoterapi uygulanan hasta yoktu, IIVP grubundaki 2 hastadan birinde (%50) yanıt alınmıştı.

İkinci sıra tedavi alan hastalar incelendiğinde ICE grubunda 6, IIVP grubunda 25 olgu vardı ($p=0,001$). ICE grubunda en sık uygulanan ikinci sıra kemoterapi rejimi IIVP (3 hasta) idi. IIVP grubunda en sık uygulanan ikinci sıra kemoterapi rejimi DHAP (6 olgu) ve ABVD (8 olgu) idi ($p=0,001$). ICE grubunda uygulanan ikinci sıra kemoterapi rejimi kür sayısı ortanca 4,5 (min-maks:2-6), IIVP grubunda üçtü (min-maks:1-6) ($p=0,50$).

Üçüncü sıra kemoterapiler incelendiğinde, ICE grubunda üçüncü sıra tedavi alan 1 hasta vardı ($p=0,129$). Bu hasta 4 kür ICE almıştı (%2,9). IIVP grubunda üçüncü sıra tedavi alan 7 hasta vardı. IIVP grubunda en sık uygulanan üçüncü sıra kemoterapi rejimi ABVD (2 olgu) idi ($p=0,33$). Üçüncü sıra kemoterapi rejimleri ICE grubunda ortanca 4 (min-maks:2-6), IIVP grubunda ortanca 3 kür (min-maks:1-6) uygulanmıştı ($p=0,50$).

ICE grubunda 4. sıra kemoterapi uygulanan hasta yoktu. IIVP grubundaki 2 hastadan birine ICE, diğerine ABVD uygulanmıştı ($p=0,45$). IIVP grubunda uygulanan 4. basamak ortanca kemoterapi kür sayısı 3,5 idi.

Kurtarma tedavisi öncesi RT açısından değerlendirildiğinde, ICE grubunda 8 (%22,9) hastanın durumu bilinmiyordu. 16 (%59,3) olgu kurtarma tedavisi öncesinde RT almış, 11 (%40,7) hasta almamıştı. IIVP grubunda 15 (%33,3) hastanın durumu bilinmiyordu; 24 (%80) olgu RT almış, 6 (%20) olgu almamıştı ($p=0,09$). RT uygulanan bölgeler genel olarak incelendiğinde (Tablo 10), ICE ve IIVP grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,70$). RT yanıt değerlendirmesi yapılabilen hasta sayısı ICE grubunda 16, IIVP

grubunda 22 idi. ICE grubunda RT'ye yanıtı olan 11 (%68,8), olmayan 4 (%25) ve konsolidasyon amaçlı olarak hastalık remisyonunda iken tedavi alan 1 (%6,3) olgu vardı. IIVP grubunda RT'ye yanıtı olan 16 (%72,7), olmayan 5 (%22,7) ve konsolidasyon amaçlı olarak hastalık remisyonunda iken tedavi alan 1 (%4,5) olgu vardı ($p=0,96$).

Tablo 10. ICE ve IIVP kurtarma tedavileri öncesinde radyoterapi alan olgu sayıları ve radyoterapi alanları

	ICE (%)	IIVP (%)	p
Radyoterapi alan hasta sayısı (toplam)	16 (45,7)	24 (53,3)	0,16
Toraks	8 (50)	9 (37,5)	0,70
Abdomen	2 (12,5)	1 (4,2)	
Pelvis	1 (6,25)	0	
Toraks + abdomen	1 (6,25)	3 (12,5)	
Abdomen + pelvis	0	2 (8,3)	
Toraks + abdomen + pelvis	0	1 (4,2)	
Bölgesi bilinmeyen	4 (25)	8(33,3)	

İlk sıra uygulanan kemoterapi sonrasında elde edilen yanıt açısından incelendiğinde, ICE grubunda 1 (%2,9) hastada yanıt durumu bilinmiyordu ve 1 hasta (%2,9) tam remisyonunda iken kurtarma tedavisi verilip, ardından YDKT ve OKHT'a gitmişti. 17 (%51,5) hasta primer refrakter, 6 (%18,2) hasta erken relaps, 10 (%30,3) hasta geç relaps geliştirmişti. IIVP grubunda ise 21

(%46,7) hasta primer refrakter, 3 (%6,7) hasta erken relaps, 21 (%46,7) hasta geç relaps geliştirmişti ($p=0,17$).

Her iki grup, ilk sıra aldıkları tedaviden sonra tam remisyona girip daha sonra relaps geliştiren hastalar açısından değerlendirildi. ICE grubunda 16, IIVP grubunda 24 hasta vardı. ICE grubunda tüm olguların birinci sıra tedavi sonrasındaki remisyon sürelerine ulaşılabildi. IIVP grubunda ise 4 olgunun remisyon sürelerine ulaşılamadı. Birinci sıra tedaviden sonra remisyonda kalma süreleri ICE grubunda ortanca 19 ay (min-maks= 3-101), IIVP grubunda ortanca 21,5 (min-maks= 6-165) aydı ($p=0,476$). ICE ve IIVP kurtarma tedavileri öncesindeki relaps sayıları ve hastalık durumu incelendiğinde; ICE grubunda 1 kez relaps izlenen 13 (%81,3) hasta, 2 kez relaps geliştiren 3 (%18,8) hasta vardı. IIVP grubunda 1 kez relaps geliştiren 15 (%62,5) hasta, 2 kez relaps geliştiren 8 (%33,3) hasta, 3 kez relaps geliştiren 1 (%4,2) hasta mevcuttu ($p=0,57$).

ICE ve IIVP kurtarma tedavileri uygulandığı sıradaki hastalık durumları incelendiğinde, ICE grubunda 1 (%2,9) olguda CR, 18 (%51,4) olguda refrakter hastalık ve 16 (%45,7) olguda relaps hastalık bulunmaktaydı. IIVP grubunda 21 (%46,7) olguda refrakter hastalık ve 24 (%53,3) olguda relaps hastalık vardı ($p=0,492$). Kurtarma tedavisi öncesinde ICE grubunda relaps geliştiren hastalardan, 7 (%20) olguda erken relaps, 9 olguda geç relaps izlenmişti. IIVP grubunda 5 hastada erken (%21,8), 19 (%79,2) hastada geç relaps görülmüştü ($p=0,12$). Kurtarma tedavisi öncesindeki tedaviler ve yanıt durumları Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Kurtarma tedavisi öncesinde alınan tedaviler, yanıt durumları

	ICE (%)	IIVP (%)	p
Kemoterapi basamakları			0,11
1 / 2	30/35 (85,7) / 4/35 (11,4)	23/45 (51,1) / 16/45 (35,6)	
3 / 4	1/35 (2,9) / -	4/45 (8,9) / 2/45 (4,4)	
1. sıra kemoterapi			
ABVD	34/35 (97,1)	36/45 (80)	,04
ABVD dışı	1/35 (2,9)	9/45 (20)	
Yanıt (var/yok)	23/35 (65,7) / 11/35 (31,4)	24/45 (53,3) / 19/45 (42,2)	0,56
CR elde edilen olgular ve remisyon süreleri			
Olgu sayısı	16	24*	
Süre (ay; min-maks)	19 (3-101)	21,5 (6-165)	0,48
Relaps zamanı			0,17
Erken relaps	6/35 (17,1)	3/45 (6,6)	
Geç relaps	10/35 (28,6)	21/45 (46,7)	
Primer refrakter	17/35 (48,5)	21/45 (46,7)	
Bilinmeyen	1/35 (2,9)	-	
Tam remisyonunda	1/35 (2,9)	-	
2. sıra kemoterapi	6	25	0,001
Yanıt (var/yok)	3/6 (60) / 2/6 (33,3)	16/25 (64) / 8/25 (32)	0,45
Bilinmeyen	1(16,7)	1(4)	
3. sıra kemoterapi	1	7	0,33
Yanıt (var/yok)	1 (100)	4/7 (57,1) / 3/7 (42,9)	1,00
4. sıra kemoterapi	-	2	0,45
Yanıt (var/yok)	-	1/2 (50) / 1/2 (50)	
Radyoterapi	16/35 (45,7)	24/45 (53,380)	0,09
Yanıt (var/yok)	11/16 (68,8) / 4/16 (25)	16/24 (66,7) / 5/24 (20,8)	0,96
Bilinmeyen	1 (6,2)	3 (12,5)	

*IIVP grubunda ilk sıra kemoterapi sonrasında remisyona giren 24 olgudan 4'ünün remisyonunda kalma sürelerine ulaşamamıştır.

4.3. Kurtarma tedavileri

ICE ve IIVP kurtarma tedavilerinin uygulanan kür sayıları incelendiğinde, üç ya da daha az sayıda kemoterapi kürü uygulanan hasta sayısı ICE grubunda 30 (%85,7), daha fazla sayıda kemoterapi uygulanan hasta sayısı 5 (%14,3)'ti. IIVP grubunda hastaların tamamı (45, %100) üç kür veya daha az kemoterapi almıştı ($p=0,01$). ICE grubunda bir kür uygulanan 3 (%8,6), iki kür uygulanan 16 (%45,7), üç kür uygulanan 11(%31,4), dört kür uygulanan 3 (%8,6), beş kür uygulanan 1 (%2,9), 6 kür uygulanan 1 (%2,9) hasta vardı. IIVP grubunda bir kür uygulanan 2 (%4,4), iki kür uygulanan 35 (%77,8), üç kür uygulanan 8 (%17,8) hasta vardı ($p=0,01$).

Her iki grupta tüm hastalara primer G-CSF profilaksisi uygulanmıştı. Kurtarma tedavisi sonrasında primer antibiyotik profilaksisi uygulanan hastalar incelendiğinde ICE grubunda 33 (%94,2) hastaya primer antibiyotik profilaksisi uygulanmıştı, bir hastaya uygulanmamıştı ve bir (%2,9) hastanın durumu bilinmiyordu. IIVP grubunda 20 (%44,4) hastaya primer antibiyotik profilaksisi uygulanmıştı, 24 (%53,3) hastaya uygulanmamıştı ve bir (%2,2) hastanın durumu bilinmiyordu ($p<0,001$). Profilaktik antibiyotikler incelendiğinde, ICE grubunda 29 (%87,9) hastaya levofloksasin ve amoksisilin-klavulonat kombinasyonu ve 1 (%3) hastaya siprofloksasin ve amoksisilin-klavulonat kombinasyonu uygulanmıştı. Üç (%9,1) hastaya uygulanan antibiyotikler bilinmiyordu. IIVP grubunda 14 (%70) hastaya levofloksasin ve amoksisilin-klavulonat kombinasyonu uygulanmıştı ve 6 (%30) hastaya uygulanan antibiyotikler bilinmiyordu ($p=0,94$). Kurtarma tedavisi öncesindeki hastalık

durumları, kurtarma tedavisi ve profilaktik G-CSF ve antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgiler Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Olgulara uygulanan ICE ve IIVP kür sayıları, tedavi öncesindeki hastalık durumları ve primer G-CSF ve antibiyotik profilaksisi oranları

	ICE	IIVP	p
Hastalık durumu			
CR	1/35 (2,9)		0,50
Relaps / Refrakter	16/35 (45,7) / 18/35 (51,4)	24/45 (53,3) / 21/45 (46,7)	
Erken relaps	7/16 (43,7)	5/24 (20,8)	0,12
Geç relaps	9/16 (56,3)	19/24 (79,2)	
Relaps sayısı			0,57
1	13/16 (81,3)	15/24 (62,5)	
2	3/16 (18,7)	8/24 (33,3)	
3		1/24 (4,2)	
Kemoterapi kür sayısı			
≤3 / >3	30/35 (85,7) / 5/35 (14,3)	45/45 (100)	0,01
Primer G-CSF	35/35 (100)	45/45 (100)	1,00
Primer antibiyotik profilaksisi	33/35 (94,2)	20/45 (44,4)	<0,001
Levo.+amoks.klavulonat	29/33 (87,9)	14/20 (70)	0,94
Cipro.+amoks.klavulonat	1/33 (3)	-	
Bilinmeyen	3 (9,1)	6/20 (30)	

CR: Tam remisyon, G-CSF: granülosit - koloni stimüle edici faktör, Levo: levofloksasin, Cipro: ciprofloksasin, amoks: amoksisilin

4.4. Toksikite

Kurtarma tedavileri sonrasında ICE grubunda grad 3-4 toksisite açısından 3 (%8,6) hastanın durumu bilinmiyordu. Grad 3-4 toksisite gelişen 21 (%65,6) hasta vardı. IIVP grubunda grad 3-4 toksisite açısından 6 (%13,3) hastanın

durumu bilinmiyordu. Grad 3-4 toksisite gelişen hasta sayısı 33 (%84,6) idi ($p=0,11$).

Kurtarma tedavileri sonrasında görülen grad 3-4 metabolik toksisiteler incelendiğinde, ICE grubunda 3 (%8,6) hastanın durumu bilinmiyordu, 1 (%3,2) hastada grad 3 hiperbilirubinemi ve grad 4 alkalin fosfataz/GGT yüksekliği, 1 (%3,2) hastada grad 3 AST ve ALT yüksekliği görülmüştü. IIVP grubunda 4 (%8,9) hastanın durumu bilinmiyordu ve 1 (%2,4) hastada grad 3 hipoalbuminemi görülmüştü ($p=0,66$).

ICE grubunda hematolojik toksisitesi değerlendirilebilen hasta sayısı 32 (%91,4), IIVP grubunda 39 (%86,7)'du. ICE grubunda herhangi bir gradda hematolojik toksisite gelişen hasta sayısı 30 (%93,8), IIVP grubunda 38 (%97,4)'di ($p=0,56$). Grad 3-4 hematolojik toksisite gelişen hasta sayısı ICE grubunda 21 (%64,6), IIVP grubunda 33 (%84,6)'tü ($p=0,04$). Grad 3-4 nötropeni (%82,1/%62,5; $p=0,06$) ve trombositopeni (%64,1/%34,4; $p=0,01$) IIVP grubunda daha fazla görülmüştü. Grad 3-4 anemi açısından iki grup arasında fark yoktu (%9,4/%5,1; $p=0,49$). Tüm gradlarda lökopeni, nötropeni, anemi ve trombositopeni gelişen hasta sayıları Tablo 13'de özetlendi. IIVP grubunda anemi ($p=0,025$) ve trombositopeni ($p=0,066$) gelişen hasta sayısı daha fazla ve daha ciddi (grad 3-4) düzeyde idi.

İki grup febril nötropeni gelişen hasta sayısı açısından karşılaştırıldığında, ICE grubunda 3 (%8,6) hastanın durumu bilinmiyordu. Febril nötropeni gelişen

Tablo 13. Kurtarma tedavisi toksisiteleri

	ICE	IIVP	p
Hematolojik toksisite	21/35 (64,6)	33/45 (73,3)	0,16
Değerlendirilebilen olgu sayısı	32/35 (91,4)	39/45 (86,7)	
Lökopeni			0,38
Grad 1	3/32 (9,4)	5/39 (12,8)	
Grad 2	3/32 (9,4)	4/39 (10,3)	
Grad 3	11/32 (34,4)	13/39 (33,3)	
Grad 4	10/32 (31,3)	16/39 (41)	
Nötropeni			0,09
Grad 1	4/32 (12,5)	6/39 (15,4)	
Grad 2	2/32 (6,3)	-	
Grad 3	4/32 (12,5)	7/39 (17,9)	
Grad 4	16/32 (50)	25/39 (64,1)	
Trombositopeni			0,07
Grad 1	2/32 (6,3)	2/39 (5,1)	
Grad 2	3/32 (9,4)	-	
Grad 3	6/32 (18,6)	15/39 (38,5)	
Grad 4	5/32 (15,6)	10/39 (25,6)	
Anemi			0,03
Grad 1	6/32 (18,8)	14/39 (35,9)	
Grad 2	12/32 (37,5)	20/39 (51,3)	
Grad 3	3/32 (9,4)	2/39 (5,1)	
Grad 4	-	-	
Febril nötropeni	3/35 (8,6)	12/45 (26,7)	0,07
Diğer toksisiteler			0,05
Bulantı-kusma (grad 1-2)	9/35 (26,1)	7/45 (15,5)	
Diyare (grad 1-2)	1/35 (2,9)	-	
Grad 3-4 toksisiteler (değerlendirilebilen olgu sayısı)	21/32 (64,6)	33/39 (84,6)	0,04
Hematolojik toksisite (anemi, trombositopeni, lökopeni, nötropeni)	21/32 (64,6)	33/39 (84,6)	0,04
Metabolik toksisite	2/35 (5,8)	1/45 (2,2)	0,66
Hiperbilirubinemi	1/35 (2,9)	-	
ALP/GGT yüksekliği	1/35 (2,9)	-	
AST/ALT yüksekliği	1/35 (2,9)	-	
Hipoalbuminemi	-	1/45 (2,2)	
Renal toksisite	-	-	
Kalp yetmezliği (grad 4)	-	1/45 (2,2)	

hasta sayısı 3 (%9,4)'tü. IIVP grubunda 6 (%13,3) hastanın durumu bilinmiyordu. Febril nötropeni gelişen hasta sayısı 12 (%30,8) idi ($p=0,028$).

Her iki grupta febril nütropeni gelişen tüm hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilmişti.

Diğer toksisiteler gözden geçirildiğinde, ICE grubunda 15 (%42,8) hastanın kayıtları inceleme için yeterli idi. 9 (%60) hastada grad 1-2 bulantı, kusma, 1 (%6,7) hastada grad 2 diyare gelişmişti ve 5 hastada herhangi bir toksisite izlenmemişti. IIVP grubunda diğer toksisiteler için yeterli kaydı olan 24 (%53,3) hasta vardı. 16 (%66,7) hastada herhangi bir diğer toksisite izlenmemişti, 7 (%29,1) hastada grad 1-2 bulantı-kusma ve 1 (%4,2) hastada grad 4 kalp yetmezliği gelişmişti ($p=0,04$).

Her iki grupta grad 3-4 renal toksisite görülmemişti. Hiçbir hastada hemorajik sistit veya santral sinir sistemi toksisitesi görülmemişti ve kurtarma tedavisine bağlı ölüm izlenmemişti. Kurtarma tedavileri ile ilgili toksisiteler Tablo 13'de özetlenmiştir.

4.5. Etkinlik değerlendirme

Kurtarma tedavisi sonrasında 18-FDG PET yapılan hasta sayıları incelendiğinde ICE grubunda 22 (%62,9) hasta, IIVP grubunda ise 10 (%22,2) hasta bulunmaktaydı ($p<0,001$). Kurtarma tedavileri sonrasındaki yanıt değerlendirmesinde, ICE grubunda yanıtı bilinmeyen 1 (%2,9) hasta vardı. Tedavi ile yanıt elde edilen hasta sayısı 22 (%64,7) idi. IIVP grubunda kurtarma tedavisine yanıt durumu bilinmeyen hasta sayısı 4 (%7,8)'tü. Yanıt elde edilen hasta sayısı 31 (%75,6)'di ($p=0,30$). ICE grubunda 6 (%17,6) olguda CR, 15 (%44,1) olguda PR, 1 (%2,9) olguda SD, 12 (%35,3) olguda

refrakter hastalık söz konusuydu. IIVP grubunda 13 (%31,7) olguda CR, 18 (%43,9) olguda PR, 2 (%4,9) olguda SD, 8 (%19,5) olguda refrakter hastalık söz konusuydu ve 4 (%8,9) olguda yanıt bilinmiyordu ($p=0,09$). Kurtarma kemoterapisi sonrasındaki yanıt oranları Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. Kurtarma tedavisi sonrasında yanıt oranları

Yanıt	ICE	IIVP	p
Var	22/35 (62,9)	31/45 (68,9)	0,30
Yok	12/35 (34,2)	10/45 (22,3)	
Bilinmeyen	1/35 (2,9)	4/45 (8,9)	
CR	6/35 (17,1)	13/45 (28,9)	0,09
PR	15/35 (42,9)	18/45 (40)	
SD	1/35 (2,9)	2/45 (4,4)	
Refrakter	12/35 (34,2)	8/45 (17,8)	

Kök hücre transplantasyonu uygulanma açısından yapılan değerlendirmede, ICE grubunda OKHT'a giden hasta sayısı 22 (%62,9) idi. IIVP grubunda OKHT'a giden 34 (%75,6) hasta vardı ($p=0,21$). ICE grubunda allogeneik KHT yapılan 3 (%8,6), IIVP grubunda 4 (%8,9) hasta vardı ($p=0,67$). Her iki grupta da birer hastaya ilk sırada, diğer hastalara OKHT sonrasında relaps geliştikten sonra allogeneik KHT uygulanmıştı.

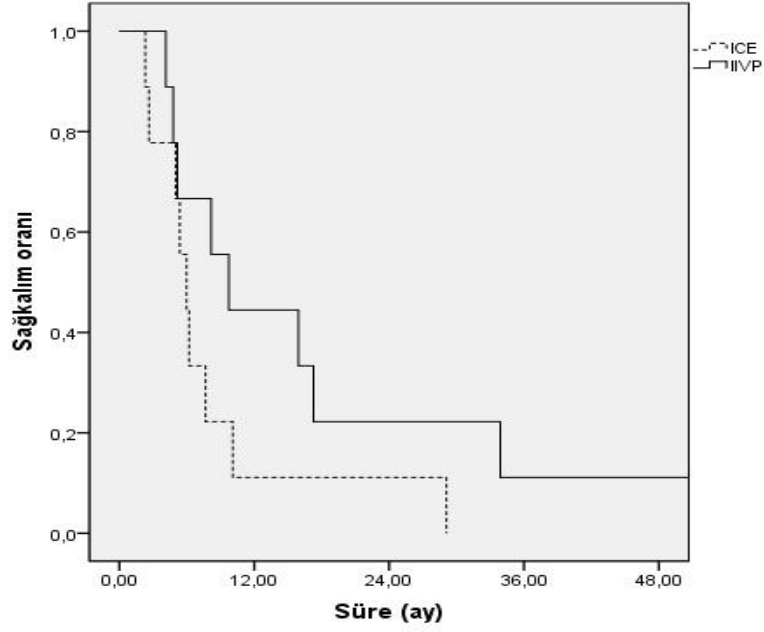
4.6. Sağkalım

ICE grubunda kurtarma tedavisi sonrasında yapılan yanıt değerlendirmesinde, 12 (%35) hastada refrakter hastalık söz konusuydu. IIVP grubunda, 8 (%20) olguda kurtarma tedavisi sonrasında yapılan yanıt değerlendirmesinde, refrakter hastalık söz konusuydu. ICE ve IIVP gruplarında kurtarma tedavisi

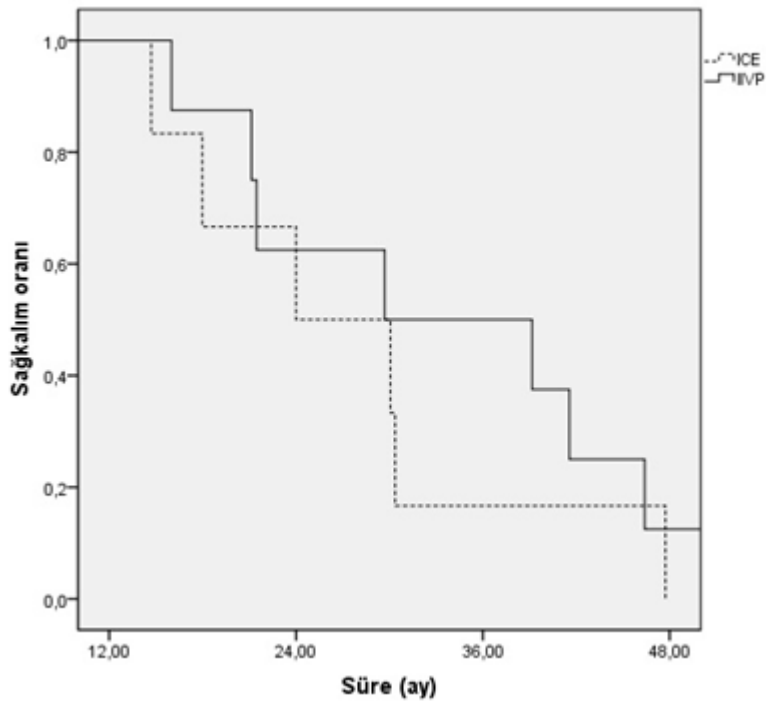
sonrasında 9'ar (%21,6 / %19,8) hastada relaps gelişmişti ($p=0,47$). IIVP grubundan 1 hastada sekonder AML, 1 hastada ise ikinci primer olarak periferel T hücreli lenfoma gelişmişti. Kurtarma tedavisi sonrasındaki EFS'ler değerlendirildiğinde (Şekil 1); ICE grubunda ortalama EFS 6 ay (min-maks: 2,3-29), IIVP grubunda ise 10 (min-maks: 4,1-90) ay idi ($p=0,13$).

Tanı anından itibaren OS incelendiğinde (Şekil 2), sağkalım ICE grubunda ortalama 24 ay (min-maks: 14,7–47,7), IIVP grubunda 30 (16-201) aydı ($p=0,507$). Kurtarma tedavisi sonrasındaki OS incelendiğinde (Şekil 3), sağkalım ICE grubunda 5 (min-maks:1-10,8) ay, IIVP grubunda 5,1 (min-maks: 2,8-20,9) aydı ($p=0,425$). ICE grubunda 6, IIVP grubunda 13 hasta kaybedilmişti ($p=0,481$). Ölüm nedenleri incelendiğinde, ICE grubunda 4 (%11,4) olgu hastalık progresyonu ve sepsis, 1 (%2,9) olgu hastalık progresyonu ile kaybedilmişti ve 1 (%2,9) olgunun ölüm nedeni ise bilinmiyordu. IIVP grubunda 4 (%8,9) olgu hastalık progresyonu ve sepsis, 3 (%6,7) olgu sepsis, 1 (%2,2) olgu sepsis ve kalp yetmezliği, 1 (%2,2) olgu dilate kardiyomyopati ve kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştü ve 4 olgunun ölüm nedeni bilinmiyordu.

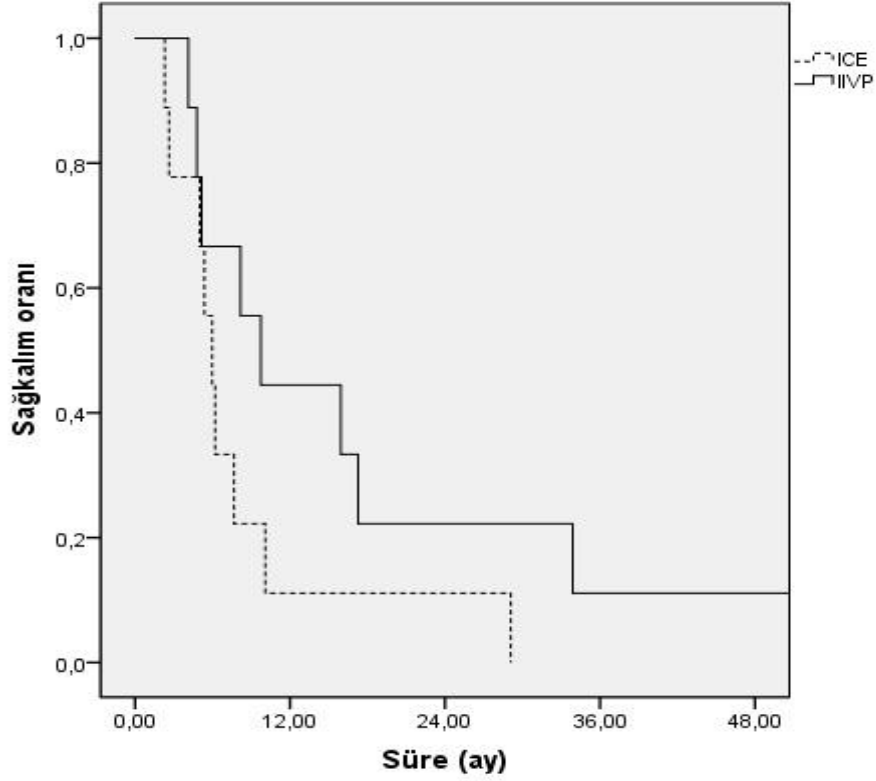
Şekil 1. Kurtarma tedavisi sonrasındaki olaysız sağkalım (EFS) oranları



Şekil 2. Tanı anından itibaren genel sağkalım (OS) oranları



Şekil 3. Kurtarma tedavisi sonrasında genel sağkalım (OS) oranları



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, relaps/refrakter HL olgularında ICE ve IIVP kurtarma kemoterapi rejimleri arasında genel yanıt oranları açısından fark bulunmadı (%63-%76). Ancak istatistiksel olarak fark olmasa da IIVP grubunda ICE grubuna göre CR (%32-%18) oranı daha yüksek ve ICE grubunda tedaviye refrakter olgular IIVP grubundan daha fazlaydı (%35-%20). Grad 3-4 hematolojik toksisiteler (%65-%85), özellikle trombositopeni (%34-%64) ve nötropeninin (%63-%82) IIVP grubunda daha sık geliştiği görüldü. IIVP

grubunda febril nütropeni daha sık görülmüştü (%9-%27). Sonuç olarak, IIVP rejiminin etkinliği daha yüksek gibi görünse de grad 3-4 hematolojik toksisitesinin ve febril nütropenin daha fazla olduğu saptanmıştır.

HL'da kurtarma kemoterapisi ve takiben YDKT ve OKHT birinci basamak tedaviden sonra relaps geliştiren veya refrakter hastalar için standart tedavi haline gelmiştir [104, 105]. İyi prognozlu grup için bu yaklaşım başarılı iken kötü prognozlu ve refrakter hastalarda tandem OKHT, allogeneik transplantasyon, antikör tedavileri ve yeni ajanlar gibi tedavi alternatifleri halen araştırılan konulardır. Çok sayıda kurtarma kemoterapi rejimi tanımlanmıştır [2-4, 10, 67, 70, 80]. Yanıt oranları genelde %60 - 89 arasındadır ve daha çok hematolojik toksisiteler görülmektedir. Optimum kurtarma kemoterapi rejimi; yeterli hastalık kontrolü sağlayabilecek, toksisitesi düşük ve başarılı bir şekilde OKHT'a taşıyabilecek olan rejimdir.

Relaps/refrakter HL olgularında en önemli hedeflerden biri kurtarma kemoterapisi ile hastalık kontrolü sağlanmasıdır ve OKHT sonrasında yanıtın kalıcı olmasındaki kritik faktörlerinden biri kurtarma tedavisinin etkinliğidir [2, 106, 107]. OKHT öncesindeki maksimal sitoredüksiyon transplant başarısını arttıran majör prognostik faktördür [74, 97, 108]. Transplant öncesinde CR elde edilen hastalarda 5 yıllık PFS %79, PR sağlananlarda %59, dirençli hastalığı olanlarda ise %17 olarak rapor edilmiştir [109]. Transplant öncesinde kemoterapiye yanıtı iyi olan olgularda PFS ve OS %62 - %66; kötü prognozlu ve primer refrakter hastalarda ise %23 - %17 olarak bildirilmiştir [9, 110].

YDKT ve OKHT ile uzun dönem sağkalım elde edebilmek için kurtarma rejimi ile en azından PR elde edilmesinin gerektiği gösterilmiştir [97, 108].

DHAP, ESHAP ve ICE gibi platin bazlı rejimler ve IIVP ile %40-60 arasında genel yanıt oranları bildirilmiştir [73, 77, 98, 99]. Daha önce alkilleyici ajanlar veya vinka alkaloidleri ile tedavi edilmiş hastalarda, çapraz direnç olmayan ajanları içeren ICE ve IIVP kurtarma rejimlerindeki ilaçların değişik kombinasyonları birçok kurtarma rejimi çalışmasında kullanılmıştır [111]. İki rejimin farklı ajanları karboplatin ve idarubisindir. Etoposid topoizomeras II inhibitörüdür. Hematolojik toksisite dışında toksisitesi oldukça sınırlıdır. Alkilleyici ajanlar ile sinerjistik etkilidir. İfosfamid, okzafosforin türü alkilleyici bir ajandır ve yüksek dozlarda alkilleyici ajanlara olan direnci kırabilir [111]. Birçok faz II çalışmada daha önce vinkristin/vinblastin veya etoposid ile tedavi edilmiş hastalarda dahi ifosfamid ile yanıt oranlarının %35-90 arasında olduğu gösterilmiştir [112, 113]. Mesna ile kullanıldığında en sık görülen toksisitesi %10-20 oranında görülen miyelosupresyon ve nörotoksitedir. Karboplatin, nefrotoksisite ve ototoksisite potansiyeli sisplatine göre düşük olan bir platin türevi ajandır. Temel toksisitesi miyelosupresyondur. İdarubisin ile diğer antrasiklinler arasında çapraz direnç bulunmamaktadır ve doksorubisin tedavisi sonrasında relaps geliştiren olgularda idarubisin tedavisine yanıt alınabilir. “*mdr-1*” geni overekspresyonu doksorubisin direnç gelişimi için önemli iken, idarubisin için bu durum geçerli değildir [88].

Kurtarma kemoterapisi rejimleri birbirleri ile doğrudan karşılaştırılmadığından optimal rejim konusunda elde net bir bilgi bulunmamaktadır. İki nedenle

kurtarma kemoterapisi rejimlerini karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Birincisi, HL seyrek bir hastalık olduğundan relaps/refrakter olgularda prospektif, randomize çalışma planlanması güç olmaktadır. İkincisi, tek kollu çalışmalarda çok sayıda etkili rejim bildirilmiştir ve hangilerinin prospektif ve çok sayıda olguda karşılaştırması gerekliliğine karar vermek zordur. Bu durumda klinisyen birbirine etkinlik ve toksisite açısından üstünlüğü gösterilmeyen birçok rejim arasından seçim yapmak durumunda kalmaktadır.

5.1. Etkinlik

Bu çalışmada ICE ve IIVP kurtarma kemoterapi rejimleri arasında genel yanıt oranları açısından fark olmadığı saptandı (%63-%76). IIVP grubunda ICE grubuna göre CR (13/%32-6;%18) elde edilen olgular daha fazla; PR (18/%44-15/%44) sağlananlar ise benzer oranlardaydı. Ayrıca, tedaviye refrakter olan hasta sayısı ICE grubunda IIVP grubundan daha fazlaydı (12/%35-8/%20). Yanıt oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamasının muhtemel nedeni, hasta sayısının az olmasıydı. Merkezimizde IIVP kurtarma kemoterapisi ile relaps/refrakter 49 HL (n=22) ve NHL (n=27) olgusu ile yapılan başka bir çalışmada, %76 genel yanıt oranı (HL:%91, NHL:%63); %33 CR, %43 PR elde edilmiştir [92]. Bahsi geçen çalışmada HL olgularında %55 PR, %36 CR elde edilmiştir. Tüm grubun yanıt oranları bizim çalışmamızdaki IIVP grubundaki yanıtlar ile benzemektedir. Ancak Oyan ve ark.'nın çalışmasında HL altgrubunda, hasta sayısı yarı yarıya az olmakla birlikte yanıt oranları daha iyi görünmektedir. Oyan ve ark.'nın bir başka çalışmasında relaps/refrakter HL olgularında (n=18) IIVP, DHAP ve

ABVD (2 olguda) kurtarma kemoterapisi sonrasında %61 PR, %39 CR oranları bildirilmiştir [114]. Bu çalışmada da diğer birçok çalışmadakine benzer şekilde, IIVP kemoterapisine yanıtı predikte eden en önemli faktörlerden biri birinci sıra tedavi sonrasındaki remisyon süresi olmuştur. Geç relaps izlenen hastalarda yanıt oranı %100, erken relaps geliştirenlerde %64 ve primer refrakter olgularda %38 olarak rapor edilmiştir. Merkezimizde yapılan 30 hastalık bir başka çalışmada, relaps HL (13) ve NHL (17) olgularında IIVP rejiminin yanıt oranları HL'da %92, NHL'da %82 olarak bulunmuştur [99]. HL olgularında %77 CR ve %15 PR elde edilmiştir.

Bazı çalışmalarda, IIVP rejimi ile elde edilen yanıt oranları DHAP, Mini-BEAM/Dexa-BEAM ve ICE rejimlerinden daha iyi görünmektedir [2, 10, 56, 67, 73, 98, 115, 116]. Moskowitz'in çalışmasında ICE ile %66 genel yanıt ve %24 CR oranı bildirilmiştir [98].

Orijinal ICE protokolü ilk olarak Moskowitz ve ark. tarafından relaps NHL olgularında (n=162) kullanılmıştır (%66 yanıt oranı; CR:%24,PR:%42) [98]. Fields ve ark. relaps HL olgularında ICE rejimi ile %60 genel yanıt oranı rapor etmişlerdir [87]. Moskowitz ve ark. tarafından ICE kurtarma rejimi ile 65 relaps/refrakter HL olgusunda yapılan çalışmada %88 genel yanıt oranı bildirilmiştir [3]. Bu yanıt oranı, bizim hasta grubumuzda ICE ile elde edilen %63'lük genel yanıt oranına göre oldukça iyidir. YDKT ve OKHT sonrasında relaps geliştiren HL olgularında (n=71) kurtarma kemoterapisi olarak ICE uygulanmış ve %20 CR, %44 PR, %9 minimal yanıt ve %10 tedavi altında progresyon izlenmiştir [86]. Oldukça kötü prognozlu bir HL olgu grubu için bu

sonuçlar oldukça iyi görünmektedir. Hertzberg ve ark. tarafından klasik olarak ifosfamid'in 24 saatlik infüzyonla hastanede yatarak verildiği ICE protokolü ayaktan ve 3 güne bölünerek 2 saatin üzerinde infüzyonla uygulanmıştır [117]. Relaps/refrakter HL (n=6) ve NHL (n=32) olgularında OKHT öncesinde ortalama 2,5 kür uygulama ile %87 yanıt oranı, 14 (%37) hastada CR, 19 (%50) olguda PR elde edilmiştir. NHL olgularından kemorefrakter olanlardan 10'undan 6'sında yanıt elde edilmiştir (1 CR, 5 PR). HL olgularının 4'ünde CR (%67), 2'sinde PR (%33) elde edilmiştir.

Retrospektif de olsa ICE rejiminin başka bir rejim ile karşılaştırıldığı nadir çalışmalardan biri Abalı ve ark. tarafından yapılmıştır [118]. Relaps/refrakter HL (n=13) ve NHL (n=40) olgularında ICE ve DHAP kurtarma kemoterapi rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmada ICE alan 22 hastada; %68 genel yanıt oranı (%27 CR, %41 PR), DHAP alan 27 hastada %48 genel yanıt oranı (%18 CR, %30 PR) bildirilmiştir [118]. HL grubunda 10 hasta ICE, 3 hasta DHAP almıştı. DHAP grubunda bir hastada (%33), ICE grubunda 7 hastada (%70; %40 PR, %30 CR) yanıt elde edilmiştir. HL grubunda 8 hastada periferik kök hücre toplanabilmiştir.

Kurtarma kemoterapisi öncesinde primer refrakter olan hastalar ICE grubunda (%18'e karşı %7) daha fazla idi. Bu durum ICE grubunda tedavi yanıt oranlarını etkileyen olumsuz bir faktör olabilir. İlk sıra kemoterapi sonrasındaki remisyon süresinin kurtarma tedavisine yanıt ve OS için iyi bir prediktör olduğu bilinmektedir [2, 93-96]. Relaps/refrakter HL olguları relaps olduklarındaki prognostik faktörlerine göre değerlendirilmelidir (remisyon süresi, ektranodal

hastalık veya evre). Özet olarak relaps/refrakter hastalar üç grupta toplanabilir. Primer refrakter olgular seyirleri nedeniyle kötü prognozlu gruptadırlar. Ekstranodal tutulum, ileri evre hastalık (III-IV), B semptomu varlığı, relaps süresinin kısalığı (</>12 ay), anemi (erkek için <12 g/dl, kadın için <10,5 g/dl), yaş (>40) bu hasta grubunda tanımlanmış kötü prognoz kriterleridir ve farklı çalışmalarda bu kriterlerin değişik kombinasyonları ile risk grupları tanımlanarak sağkalım oranları predikte edilmiştir [3, 47, 48, 119, 120]. Biz çalışmamızda primer sonlanım noktası olarak ICE ve IIVP uygulanan hastalardaki etkinlik ve toksisite değerlendirmesini belirlediğimiz için bu prognostik faktörleri iki grubu bazal özellikler açısından karşılaştırma amaçlı kullandık.

Kemoterapi yanıtlarını etkileyebilecek prognostik faktörler her iki grup arasında karşılaştırılarak değerlendirildiğinde, erkek hastalar IIVP grubunda daha fazla idi (%69/54). Hasenclever ve ark. tarafından yapılan ileri evre HL'da IPS tanımlama çalışmasında kadın hastalarda sağkalım oranlarının daha iyi olduğu rapor edilmiştir [(FFP; erkek/kadın:%64/69, OS:%77/80; $p=0,002$, $p=0,003$]. Bunun yanında, YDKT ve OKHT için kadın cinsiyetin olumsuz prognostik faktör olarak tanımlandığı çalışmalar bulunmaktadır [43, 121, 122]. Ayrıca IIVP grubunda erkek hastalar daha fazla olsa da değerlendirmemizde erkek ve kadınlar arasında yanıt açısından fark olmadığı gözlemlendi.

Prognozu etkileyebilecek diğer değişkenlerden; yaş, histopatolojik alt tipler, birinci basamak alınan tedaviler, ekstranodal bölge tutulumu, B semptomu varlığı, dalak tutulumu, kemik iliği tutulumu, "bulky" hastalık, ilk sıra uygulanan

kemoterapi rejimi, IPS ve PS açısından gruplar arasında fark yoktu. ICE grubundaki hastaların 14'ü (%41), IIVP grubundaki hastaların 29'u (%64) evre II veya daha erken evrede idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, erken evre hastaların ICE grubunda daha az olması ICE grubundaki tedavi yanıtının daha kötü olmasında bir etken olabilir.

IIVP grubundaki tüm hastalar ve ICE grubundaki hastaların 30'u (%86) ≤ 3 kür kurtarma kemoterapisi almıştı. ICE grubundaki hastalardan erken relaps geliştiren ve primer refrakter olanlar, geç relaps olanlara göre IIVP grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla idi. Böylelikle ICE grubunda primer refrakter ve erken relaps geliştiren hastalarda beklendiği gibi kemoterapiye yeterli yanıt elde edilemeyerek, daha fazla sayıda kür kurtarma kemoterapisi uygulamak gerekmişti.

Her iki grupta ICE ve IIVP tedavileri öncesinde uygulanan kemoterapi rejimi sayıları benzerdi. ICE grubunda 16 (%60), IIVP grubunda 24 (%80) olguya kurtarma kemoterapisinden önce radyoterapi uygulanmıştı. Kurtarma kemoterapisinden önce RT uygulamasının prognostik önemi bilinmemektedir. Ancak bizim yaptığımız değerlendirmede, RT alan ve almayan hastalarda yanıt açısından fark olmadığı saptanmıştır.

5.2. Toksikite

Etkin bir kurtarma kemoterapisi rejiminin hastalık üzerine etkinliğinin iyi olmasının yanında iyi bir toksisite profilinin olması gerekir. Özellikle kurtarma

kemoterapisi sonrasında OKHT uygulanabilmesi için hematopoetik kök hücre toksisitesinin olmaması ve yeterli kök hücre toplanabilmesi önemlidir.

Çalışmamızda; ICE grubunda 22 (%63) hasta, IIVP grubunda 34 (%76) hasta OKHT'a gitmişti. ICE grubunda allogeneik KHT yapılan 3 (%9), IIVP grubunda 4 (%9) olgu vardı. KHT'na giden hasta oranları arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

IIVP grubunda tüm grad 3-4 toksisiteler daha fazla görünse de, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak grad 3-4 hematolojik toksisiteler (21/%65-33/%85); özellikle trombositopeni (11/%34-25/%64) ve nötropeni (20/%63-32/%82) IIVP grubunda daha sık görüldü. IIVP grubunda febril nötropeni daha sık görülmüştü (12/%27-3/%9). Bu sonuçlar ile ICE rejiminin toksisite açısından daha emniyetli olduğunu belirtmek gerekir.

Abalı ve ark.'nın çalışmasında IIVP rejimi ile karşılaşılan en sık grad 3-4 toksisite nötropeni (%87) ve trombositopeni (%73) olmuştur. Febril nötropeni %60 hastada görülmüştür [99]. Oyan ve ark.'nın relaps /refrakter HL ve NHL olgularında IIVP kurtarma kemoterapisini değerlendirdikleri çalışmada HL hastalarında en sık görülen toksisiteler, uygulanan kemoterapi kürlerinin %62'sinde grad 3-4 nötropeni, %55'inde grad 3-4 trombositopeni olmuştur [92]. Febril nötropeni %26 oranında, grad 3-4 anemi %26 oranında görülmüştür. Bizim çalışma grubumuzda IIVP alan hastalar ile Oyan ve ark.'nın çalışması karşılaştırıldığında toksisite oranları daha yüksek, Abalı ve ark.'nın çalışması ile ise benzer bulunmuştur.

Oyan ve ark.'nın çalışmasında uzun dönem takipte 2 HL olgusunda sekonder hematolojik malignite gelişmiştir (1 MDS, 1 AML) [92]. Bu 2 hasta da çok sayıda relapsı olan ve 2'den fazla sayıda kemoterapi rejimi alan hastalardır. Bizim çalışmamızda IIVP grubunda bir hastada sekonder AML ve bir hastada NHL gelişmişti. Bu sonuç ile YDKT ve OKHT'nun hemen birinci relapstan sonra uygulanmasının, sekonder hematolojik malignite gelişimi riskinin azaltılması açısından etkili olacağı söylenebilir. ICE grubunda ise ikincil malignite saptanmamıştı.

Fields ve ark.'nın relaps HL olgularında ICE rejimi ile yaptığı çalışmada en sık toksisite miyelosupresyon olarak rapor edilmiştir [87]. Moskowitz ve ark.'nın relaps/refrakter NHL olgularında yapılan çalışmasında ICE rejimi ile hastaların %29,4'ünde grad 3-4 trombositopeni, %13'ünde nötropeni görülmüştür [98]. Bu oranlar bizim çalışma grubumuzda ICE tedavisi alan hastalar ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (trombositopeni: %34 ve nötropeni: %63). Hertzberg ve ark.'nın çalışmasında modifiye ICE protokolü ile grad 4 trombositopeni %47, grad 4 nötropeni %53 oranında görülmüştür. ICE rejimi için hayatı tehdit eden en önemli toksisite, muhtemelen kısa infüzyon süresi ile ilişkili olarak, ensefalopati olarak bildirilmiştir ve bir hastada ölüm rapor edilmiştir [117]. Abalı ve ark.'nın relaps refrakter lenfoma hastalarında DHAP ve ICE rejimini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta majör toksisite hematolojiktir [118]. DHAP grubunda grad 3-4 nötropeni %14, trombositopeni; %10, anemi %15, febril nötropeni %10 olarak rapor edilmiştir. ICE grubunda grad 3-4 nötropeni %18, trombositopeni%12, anemi %7, febril nötropeni %8,

oranında bildirilmiştir. Bu çalışmada ICE grubunda renal toksisite %6 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda her iki grupta da renal toksisite izlenmemiştir. Farklı literatürler karşılaştırıldığında, NHL ve HL olgularını içeren hasta grupları ile yapılan çalışmalarda IIVP rejiminde görülen hematolojik toksisitenin ICE'tan daha sık olduğu söylenebilir [98, 99].

Çalışmada kurtarma kemoterapisi alan tüm olgulara primer G-CSF profilaksisi uygulanmıştır. ICE grubunda hemen tüm hastalara (%94) primer antibiyotik profilaksisi uygulanırken, IIVP grubunda hastaların %44'üne uygulanmıştır. Febril nütropeni profilaksisinde etkinliği net olarak kanıtlanmayan primer antibiyotik profilaksisinin, IIVP grubunda daha fazla görülen febril nütropeni oranına etkisi olup olmadığının daha detaylı araştırılması gerekir. Diğer grad 3-4 toksisitelerden; ICE grubunda 1 (%2,9) hastada hiperbilirubinemi/ALP ve GGT yüksekliği, 1 hastada AST/ALT yüksekliği, IIVP grubunda 1 hastada hipoalbuminemi görülmüştü. Tedavi ile ilişkili ölüm görülmemiştir.

5.3. Yanıt değerlendirme

Çalışmada kurtarma tedavisi alan hastalarda yanıt değerlendirmesi için temel olarak BT ve 18-FDG-PET kullanılmıştır. ICE grubunda PET ile yanıtları değerlendirilen hasta sayısı daha fazla idi. ICE grubunda 13 hastada (%37) kurtarma tedavisi öncesinde 18-FDG-PET yapılırken, IIVP grubunda hiçbir hastada kurtarma tedavisi öncesinde 18-FDG-PET yapılmamıştır. Kurtarma kemoterapisi sonrasında yanıt kontrolü için ise PET; ICE grubunda 22 (%63) hasta, IIVP grubunda ise 10 (%22) hastada yapılmıştır. ICE grubunda 18-FDG

PET yapılan hasta sayısının fazla olması; ICE grubundaki hastaların daha yakın tarihli takiplerinin olması ve 18-FDG PET'in pratikte kullanıma girmesi ve yaygınlaşmasının daha güncel olmasından kaynaklanmaktadır. ICE ve IIVP grupları arasında PET yapılan hasta sayılarında belirgin fark olması nedeniyle PET pozitifliği ve prognostik önemi ile ilgili analiz yapılmamıştır.

Kurtarma kemoterapisi sonrasında yanıt kontrolü için yapılan tetkikler arasında PET'in de bulunması hastalık ile ilgili daha detaylı bilgi verebilmektedir. PET, HL'da relapsları oldukça iyi bir duyarlılık oranı ile gösterebilmektedir [123]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ileri evre HL olgularında 2 kür ABVD sonrası yapılan 18-FDG-PET'te tutulum olup olmamasının prognostik değeri olduğu gösterilmiştir [124]. Filmont ve ark. tarafından relaps lenfoma olgularında yapılan bir araştırmada PET negatif olan olgulara YDKT ve OKHT başarısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [125]. PET pozitifliği uygulanacak tedaviyi yönlendirebilir. Halen yürüyen GELA/EORTC HD10 çalışmasında; evre I-II supradifragmatik HL olgularında deneysel kolda 2 kür ABVD sonrasında FDG-PET/BT yapılmakta, eğer rezidü hastalık bulunur ise RT öncesinde 2 kür escalated BEACOPP uygulanmaktadır.

Kurtarma kemoterapisine yanıt genellikle NHL için belirlenen uluslararası kriterlere göre ölçülmektedir [102]. Ancak güncel yayınlar fonksiyonel görüntülemenin (PET ve galyum sintigrafisi) daha net bilgi verebileceğini göstermektedir [126]. Günümüzde PET, otolog transplant öncesinde kurtarma tedavisi yanıtının değerlendirilmesi için en iyi yöntem olarak görünmektedir. MD Anderson grubu tarafından yapılan bir çalışmada transplant öncesinde

PET negatif olan hastalarda 2 yıllık DFS %65 iken, PET pozitif bulunanlarda %30 olarak rapor edilmiştir [127]. Aynı grubun yakın zamanda yaptıkları çalışmada, YDKT ve OKHT öncesinde fonksiyonel görüntülemesi negatif olan hastalardaki 3 yıllık PFS ve OS %69 ve %87 iken, pozitif olan hastalarda %23 ve %58 olarak bildirilmiştir [128]. Fonksiyonel görüntüleme kemoterapiye yanıtı PR olan hastalarda prognozu tahmin etmekte de belirleyici olabilmektedir. Görüntülemesi pozitif bulunan hastalarda 3 yıllık PFS %27 iken negatif olanlarda %51 olarak rapor edilmiştir [128]. Bu bulgular, etkin bir kurtarma kemoterapi rejimi seçiminin yanında yanıtın da uygun bir yöntem ile değerlendirilmesi gerekliliğinin altını çizmektedir.

5.4. Sağkalım

ICE grubunda kurtarma tedavisi sonrasında yapılan yanıt değerlendirmesinde 11 (%31), IIVP grubunda 6 (%13,3) olguda refrakter hastalık mevcuttu. ICE ve IIVP gruplarında kurtarma tedavisi sonrasında 9 (%21,6/%19,8) hastada relaps gelişmişti ($p=0,471$). Kurtarma tedavisi sonrasındaki EFS'ler değerlendirildiğinde; ICE grubunda ortalama EFS 6 ay (min-maks: 2,3-29), IIVP grubunda ise 10 (min-maks: 4,1-90) aydı. Fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hasta sayısının azlığının göz önünde bulundurulmalıdır.

Tanı anından itibaren OS; ICE grubunda ortalama 24 ay, IIVP grubunda 30 aydı. Kurtarma tedavisi sonrasındaki ortalama OS incelendiğinde, bu süre her iki grupta 5 aydı. ICE grubunda 6 (%17), IIVP grubunda 13 (%29) hasta kaybedilmişti. Ölüm nedenleri incelendiğinde, ICE grubunda 4 hasta hastalık

progresyonu ve sepsis, 1 hasta hastalık progresyonu ve 1 hastanın da ölüm nedeni bilinmiyordu. IIVP grubunda 4 olgu hastalık progresyonu ve sepsis, 3 hasta sepsis, 1 hasta sepsis ve kalp yetmezliği, 1 hasta dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştü ve 4 hastanın ise ölüm nedeni bilinmiyordu.

OS ve EFS'ı belirleyen faktörler arasında kurtarma tedavisi dışında ilk sıra uygulanan tedaviden sonraki remisyon süresi, kurtarma tedavisi dışında OKHT öncesinde uygulanan hazırlık rejimlerinin başarısı, geç dönem toksisitelere bağlı ölümler, HL dışındaki nedenlere bağlı ölümler de bulunmaktadır. Bu nedenle sağkalım verilerini sadece kurtarma tedavilerine atıf yaparak kullanmak çok doğru olmayabilir. Transplant öncesinde uygulanan kurtarma kemoterapi rejimlerini yanıt, OS ve EFS açısından karşılaştırarak değerlendirmek güç görünmektedir. Çalışmalarda uygulanan rejimler ve yanıt oranları çok heterojendir. Bazı eski çalışmalarda yanıt elde edilen olgular ek tedavi uygulanmadan takip edilirken, bazılarında değişik oranda olguya YDKT ve KHT uygulanmıştır [3, 6, 10]. Bunun yanında, uygulanan kurtarma kemoterapilerinin uzun dönem etkinliğinin değerlendirilmesi de uygulanan YDKT ve KHT gibi ek tedaviler nedeniyle oldukça güçtür.

Oyan ve ark.'nın IIVP, DHAP ve ABVD kurtarma kemoterapilerini takiben YDKT ve OKHT'nin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların %84'ü YDKT ve OKHT'a gitmiştir [114]. HL olgularında 4 yıllık OS %70,6, EFS ise %54,9 olarak saptanmıştır. IIVP ile CR elde edilenlerde PR elde edilenlere göre 4 yıllık OS (%92,3-%39,2) ve EFS (%67,3-%30) olasılığının daha yüksek

olduğu gösterilmiştir. İfosfamid, epirubisin, karboplatin kombinasyonu ile relaps/refrakter NHL olgularında OS %32, HL olgularında OS %45 olarak bildirilmiştir [129]. HL ve NHL olgularında deksametazon, etoposid, idarubisin ve ifosfamid ile OS %45 olarak rapor edilmiştir [130].

ICE protokolü ile 30 hasta OKHT'a gitmiş, 11 aylık takip süresinde OS %80, EFS %59 olarak rapor edilmiştir [117]. Bizim çalışmamızda ICE ve IIVP grupları arasında DFS oranları benzer (%80), OS oranları ise ICE grubunda %83, IIVP grubunda %71 olarak saptanmıştı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kurtarma kemoterapileri ile ilgili prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır ve klinik pratikte kemoterapi rejiminin seçimi tek kollu ve retrospektif çalışmalardaki etkinlik ve toksisiteye göre yapılmaktadır. Birçok hasta transplanta gittiği için bu hastalarda EFS ve OS'nin kurtarma tedavisine bağlı olduğunu kestirmek zordur. Hastaların çoğu OKHT'a gideceğinden yüksek yanıt oranı olan ve toksisitesi düşük olan bir rejimin seçilmesi önemlidir. Kemik iliği toksisitesi düşük olan rejimin seçimi yeterli kök hücre toplanmasının sağlanması ve uzun dönem MDS ve AML gelişim riskinin azaltılması açısından da önem arzeder. Kurtarma kemoterapisine yanıt lenfoma için kemo-duyarlılığın bir göstergisidir ve CR elde edilen hastaların PR elde edilenlere göre YDKT ile hastalıklarının yok edilme olasılığı daha yüksektir [92]. Kurtarma tedavisi ile elde edilen tümör yükü azalması YDKT'nin etkinliğini arttıracaktır. Otolog kök hücre transplantasyonu öncesinde

hastalığın kurtarma tedavilerine yanıtı ve tam remisyon elde edilmesi, yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu başarısını arttırmaktadır. Bu araştırmada, ICE protokolünün IIVP ile genel yanıt oranı açısından benzer etkinlikte olduğu, IIVP ile CR oranlarının daha yüksek olduğu, ancak IIVP protokolünde hematolojik toksisitelerin ve febril nütropenin daha fazla görüldüğü saptanmıştır. ICE protokolü, genel yanıt oranları ve düşük toksisitesi göz önünde tutulduğunda relaps HL olgularında kurtarma kemoterapisinde uygun bir seçenek olabilir. IIVP rejiminin ise toksisite riskinin göz önünde tutulması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Schmitz, N., Pfistner, B., Sextro, M., Sieber, M., Carella, A. M., Haenel, M., 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.
2. Martin, A., Fernandez-Jimenez, M. C., Caballero, M. D., Canales, M. A., Perez-Simon, J. A., Garcia de Bustos, J., et al.: Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2001; 113:161-71.
3. Moskowitz, C. H., Nimer, S. D., Zelenetz, A. D., Trippett, T., Hedrick, E. E., Filippa, D. A., et al.: A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001; 97:616-23.
4. Rodriguez, J., Rodriguez, M. A., Fayad, L., McLaughlin, P., Swan, F., Sarris, A., et al.: ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood*. 1999; 93:3632-6.
5. Baetz, T., Belch, A., Couban, S., Imrie, K., Yau, J., Myers, R., et al.: Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 2003; 14:1762-7.
6. Aparicio, J., Segura, A., Garcera, S., Oltra, A., Santaballa, A., Yuste, A., et al.: ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1999; 10:593-5.

7. Bartlett N, Niedzwiecki D, Johnson J, Friedberg J, Zelenetz G, Canellos G. A phase I/II study of gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin for relapsed Hodgkin's disease: Preliminary results of CALGB59804. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:2275.
8. Bartlett, N. L., Niedzwiecki, D., Johnson, J. L., Friedberg, J. W., Johnson, K. B., van Besien, K., et al.: Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol.* 2007; 18:1071-9.
9. Moskowitz, C. H., Kewalramani, T., Nimer, S. D., Gonzalez, M., Zelenetz, A. D. and Yahalom, J.: Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2004; 124:645-52.
10. Josting, A., Rudolph, C., Reiser, M., Mapara, M., Sieber, M., Kirchner, H. H., et al.: Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002; 13:1628-35.
11. Santoro, A., Magagnoli, M., Spina, M., Pinotti, G., Siracusano, L., Michieli, M., et al.: Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007; 92:35-41.
12. Correa, P., O'Connor, G. T., Berard, C. W., Axtell, L. M. and Myers, M. H.: International comparability and reproducibility in histologic subclassification of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 1973; 50:1429-35.

13. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer Principles & Practice of Oncology. 8th edition. Eds; Vincent T. Devita, Theodore D, Lawrence, Steven A. Rosenberg. Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins 2008 Philadelphia, USA. Chapter 51. p:2167-2220.
14. Kuppers, R., Rajewsky, K., Zhao, M., Simons, G., Laumann, R., Fischer, R., et al.: Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994; 91:10962-6.
15. von Wasielewski, R., Werner, M., Fischer, R., Hansmann, M. L., Hubner, K., Hasenclever, D., et al.: Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin Study Group. Am J Pathol. 1997; 150:793-803.
16. Traverse-Glehen, A., Pittaluga, S., Gaulard, P., Sorbara, L., Alonso, M. A., Raffeld, M., et al.: Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol. 2005; 29:1411-21.
17. Peters, J. P., Welt, L. G., Sims, E. A., Orloff, J. and Needham, J.: A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. Trans Assoc Am Physicians. 1950; 63:57-64.
18. Kaplan, H. S.: The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. Radiology. 1962; 78:553-61.

19. Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Thomas, J., Vandenberghe, P., Balzarini, J., et al.: Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol.* 2001; 115:272-8.
20. Naumann, R., Vaic, A., Beuthien-Baumann, B., Bredow, J., Kropp, J., Kittner, T., et al.: Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001; 115:793-800.
21. Bhatia, S., Robison, L. L., Oberlin, O., Greenberg, M., Bunin, G., Fossati-Bellani, F., et al.: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1996; 334:745-51.
22. Hancock, S. L., Tucker, M. A. and Hoppe, R. T.: Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA.* 1993; 270:1949-55.
23. Hasenclever, D. and Diehl, V.: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998; 339:1506-14.
24. Lagarde, P., Eghbali, H., Bonichon, F., de Mascarel, I., Chauvergne, J. and Hoerni, B.: Brief chemotherapy associated with extended field radiotherapy in Hodgkin's disease. Long-term results in a series of 102 patients with clinical stages I-IIIa. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1988; 24:1191-8.

25. Specht LK, Hasenclever D. Prognostic factors of Hodgkin's disease. In: Hodgkin's disease. Mauch PM Armitage JO Diehl V Hoppe RT Weiss LM. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 1999.
26. Bartlett, N. L., Rosenberg, S. A., Hoppe, R. T., Hancock, S. L. and Horning, S. J.: Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol.* 1995; 13:1080-8.
27. Horning, S. J., Hoppe, R. T., Breslin, S., Bartlett, N. L., Brown, B. W. and Rosenberg, S. A.: Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20:630-7.
28. Miettinen, M., Franssila, K. O. and Saxen, E.: Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer.* 1983; 51:2293-300.
29. Nogova L, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma-comparison of outcomes. *Eur J Haematol Suppl* 2005(66):106.
30. Rehwald, U., Schulz, H., Reiser, M., Sieber, M., Staak, J. O., Morschhauser, F., et al.: Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2003; 101:420-4.
31. Ekstrand, B. C., Lucas, J. B., Horwitz, S. M., Fan, Z., Breslin, S., Hoppe, R. T., et al.: Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood.* 2003; 101:4285-9.

32. Diehl, V., Loeffler, M., Pfreundschuh, M., Ruehl, U., Hasenclever, D., Nisters-Backes, H., et al.: Further chemotherapy versus low-dose involved-field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advance Hodgkin's disease. German Hodgkins' Study Group (GHSG). *Ann Oncol.* 1995; 6:901-10.
33. Loeffler, M., Brosteanu, O., Hasenclever, D., Sextro, M., Assouline, D., Bartolucci, A. A., et al.: Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16:818-29.
34. Aleman, B. M., Raemaekers, J. M., Tirelli, U., Bortolus, R., van 't Veer, M. B., Lybeert, M. L., et al.: Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2003; 348:2396-406.
35. Raemaekers J, et al. Patients with stage III/IV Hodgkin's disease in partial remission after MOPP/ABV chemotherapy have excellent prognosis after additional involved-field radiotherapy: interim results from the ongoing EORTC-LCG and GPMC phase III trial. The EORTC Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie. *Ann Oncol* 1997;8(Suppl 1):111.
36. Canellos GP, Horvich A. Management of recurrent Hodgkin's disease. In *Hodgkin's disease*, edited by Mauch P, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT and Weiss LM. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999:507.
37. Longo, D. L. and DeVita, V. T., Jr.: The use of combination chemotherapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease. *Important Adv Oncol.* 1992; 155-65.

38. Roach, M., 3rd, Brophy, N., Cox, R., Varghese, A. and Hoppe, R. T.: Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1990; 8:623-9.
39. Horwich, A., Specht, L. and Ashley, S.: Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer.* 1997; 33:848-53.
40. Healey, E. A., Tarbell, N. J., Kalish, L. A., Silver, B., Rosenthal, D. S., Marcus, K., et al.: Prognostic factors for patients with Hodgkin disease in first relapse. *Cancer.* 1993; 71:2613-20.
41. Specht, L., Horwich, A. and Ashley, S.: Salvage of relapse of patients with Hodgkin's disease in clinical stages I or II who were staged with laparotomy and initially treated with radiotherapy alone. A report from the international database on Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30:805-11.
42. Horning, S. J., Chao, N. J., Negrin, R. S., Hoppe, R. T., Long, G. D., Hu, W. W., et al.: High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood.* 1997; 89:801-13.
43. Chopra, R., McMillan, A. K., Linch, D. C., Yuklea, S., Taghipour, G., Pearce, R., et al.: The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. *Blood.* 1993; 81:1137-45.

44. Reece, D. E. and Phillips, G. L.: Intensive therapy and autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 1996; 21:245-53.
45. Lohri, A., Barnett, M., Fairey, R. N., O'Reilly, S. E., Phillips, G. L., Reece, D., et al.: Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. *Blood*. 1991; 77:2292-8.
46. Brice, P., Bastion, Y., Divine, M., Nedellec, G., Ferrant, A., Gabarre, J., et al.: Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. *Cancer*. 1996; 78:1293-9.
47. Josting, A., Franklin, J., May, M., Koch, P., Beykirch, M. K., Heinz, J., et al.: New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol*. 2002; 20:221-30.
48. Josting, A., Nogova, L., Franklin, J., Glossmann, J. P., Eich, H. T., Sieber, M., 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.
49. Bernhards, J., Fischer, R., Hubner, K., Schwarze, E. W. and Georgii, A.: Histopathological classification of Hodgkin's lymphomas. Results from the reference pathology of the German Hodgkin Trial. *Ann Oncol*. 1992; 3 Suppl 4:31-3.

50. Wirth, A., Corry, J., Laidlaw, C., Matthews, J. and Liew, K. H.: Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39:599-607.
51. Ng, A. K., Li, S., Neuberg, D., Silver, B., Stevenson, M. A., Fisher, D. C., et al.: Comparison of MOPP versus ABVD as salvage therapy in patients who relapse after radiation therapy alone for Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2004; 15:270-5.
52. Ferme, C., Bastion, Y., Lepage, E., Berger, F., Brice, P., Morel, P., et al.: The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1995; 6:543-9.
53. Viviani, S., Santoro, A., Negretti, E., Bonfante, V., Valagussa, P. and Bonadonna, G.: Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Results in patients relapsing more than twelve months after first complete remission. *Ann Oncol.* 1990; 1:123-7.
54. Fairey, A. F., Mead, G. M., Jones, H. W., Sweetenham, J. W. and Whitehouse, J. M.: CAPE/PALE salvage chemotherapy for Hodgkin's disease patients relapsing within 1 year of ChIVPP chemotherapy. *Ann Oncol.* 1993; 4:857-60.
55. Longo, D. L., Duffey, P. L., Young, R. C., Hubbard, S. M., Ihde, D. C., Glatstein, E., et al.: Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol.* 1992; 10:210-8.

56. Linch, D. C., Winfield, D., Goldstone, A. H., Moir, D., Hancock, B., McMillan, A., et al.: Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993; 341:1051-4.
57. Vose, J. M., Anderson, J. R., Kessinger, A., Bierman, P. J., Coccia, P., Reed, E. C., et al.: High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1993; 11:1846-51.
58. Jagannath, S., Armitage, J. O., Dicke, K. A., Tucker, S. L., Velasquez, W. S., Smith, K., et al.: Prognostic factors for response and survival after high-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1989; 7:179-85.
59. Salmon, S. E., Grogan, T. M., Miller, T., Scheper, R. and Dalton, W. S.: Prediction of doxorubicin resistance in vitro in myeloma, lymphoma, and breast cancer by P-glycoprotein staining. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81:696-701.
60. Schlaifer, D., Laurent, G., Chittal, S., Tsuruo, T., Soues, S., Muller, C., et al.: Immunohistochemical detection of multidrug resistance associated P-glycoprotein in tumour and stromal cells of human cancers. *Br J Cancer*. 1990; 62:177-82.
61. Miller, T. P., Grogan, T. M., Dalton, W. S., Spier, C. M., Scheper, R. J. and Salmon, S. E.: P-glycoprotein expression in malignant lymphoma and reversal of clinical drug resistance with chemotherapy plus high-dose verapamil. *J Clin Oncol*. 1991; 9:17-24.

62. Kang, Y. K., Zhan, Z., Regis, J., Alvarez, M., Robey, R., Meadows, B., et al.: Expression of mdr-1 in refractory lymphoma: quantitation by polymerase chain reaction and validation of the assay. *Blood*. 1995; 86:1515-24.
63. Santoro, A., Bredenfeld, H., Devizzi, L., Tesch, H., Bonfante, V., Viviani, S., et al.: Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2000; 18:2615-9.
64. Zinzani, P. L., Bendandi, M., Stefoni, V., Albertini, P., Gherlinzoni, F., Tani, M., et al.: Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. *Haematologica*. 2000; 85:926-9.
65. Lucas, J. B., Horwitz, S. M., Horning, S. J. and Sayegh, A.: Gemcitabine is active in relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1999; 17:2627-8.
66. Kuruville, J., Nagy, T., Pintilie, M., Tsang, R., Keating, A. and Crump, M.: Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006; 106:353-60.
67. Pfreundschuh, M. G., Rueffer, U., Lathan, B., Schmitz, N., Brosteanu, O., Hasenclever, D., et al.: Dexamethasone-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol*. 1994; 12:580-6.

68. Diehl, V., Franklin, J., Pfreundschuh, M., Lathan, B., Paulus, U., Hasenclever, D., et al.: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348:2386-95.
69. Alvarez I, Sureda A, Arranz R, et al. Cisplatin based protocols as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005;106:2676.
70. Colwill, R., Crump, M., Couture, F., Danish, R., Stewart, A. K., Sutton, D. M., et al.: Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1995; 13:396-402.
71. Aviles, A., Neri, N., Garcia, E. L., Talavera, A. and Diaz-Maqueo, J. C.: Treatment of refractory Hodgkin's disease with modified Stanford V program. *Med Oncol.* 2001; 18:261-7.
72. Josting A, Raemakers JM, Diehl V et al. New concepts for relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13 (suppl 1):117-121.
73. Velasquez, W. S., Cabanillas, F., Salvador, P., McLaughlin, P., Fridrik, M., Tucker, S., et al.: Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood.* 1988; 71:117-22.
74. Philip, T., Armitage, J. O., Spitzer, G., Chauvin, F., Jagannath, S., Cahn, J. Y., 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.

75. 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.
76. Press, O. W., Livingston, R., Mortimer, J., Collins, C. and Appelbaum, F.: Treatment of relapsed non-Hodgkin's lymphomas with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin before marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1991; 9:423-31.
77. Velasquez, W. S., McLaughlin, P., Tucker, S., Hagemester, F. B., Swan, F., Rodriguez, M. A., et al.: ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994; 12:1169-76.
78. Olivieri, A., Offidani, M., Ciniero, L., Cantori, I., Ombrosi, L., Mancini, S., et al.: DHAP regimen plus G-CSF as salvage therapy and priming for blood progenitor cell collection in patients with poor prognosis lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16:85-93.
79. Aurlien, E., Holte, H., Pharo, A., Kvaloy, S., Jakobsen, E., Smeland, E. B., et al.: Combination chemotherapy with mitoguzon, ifosfamide, MTX, etoposide (MIME) and G-CSF can efficiently mobilize PBPC in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21:873-8.
80. Ribrag, V., Nasr, F., Bouhris, J. H., Bosq, J., Brault, P., Girinsky, T., et al.: VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatin) as a salvage intensification program in relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21:969-74.

81. Bonfante V, Viviani S, Devizzi L, Di Russo A, Di Nicola M, Magni M, Matteucci P, Grisanti S, Valagussa P, Bonadonna G, Gianni AM. High-dose ifosfamide and vinorelbine as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Eur J Haematol Suppl.* 2001;64:51-5.
82. Child, J. A., Simmons, A. V., Barnard, D. L., Parapia, L., Morgan, M., Grace, R. J., et al.: Twin-track studies of ifosfamide and mitoxantrone (I-M) in recurrent high grade non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. Yorkshire Regional Lymphoma and Central Lymphoma Groups. *Hematol Oncol.* 1991; 9:235-44.
83. Hagemester, F. B., Tannir, N., McLaughlin, P., Salvador, P., Riggs, S., Velasquez, W. S., et al.: MIME chemotherapy (methyl-GAG, ifosfamide, methotrexate, etoposide) as treatment for recurrent Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1987; 5:556-61.
84. Proctor SJ, Taylor PR, Angus B, Wood K, Lennard AL, Lucraft H, Carey PJ, Stark A, Iqbal A, Haynes A, Russel N, Leonard RC, Culligan D, Conn J, Jackson GH, High-dose ifosfamide in combination with etoposide and epirubicin (IVE) in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma:a report on toxicity and efficacy. *Eur J Haematol Suppl.* 2001;64:28-32.
85. Schutt, P., Passon, J., Ebeling, P., Welt, A., Muller, S., Metz, K., et al.: Ifosfamide, etoposide, cytarabine, and dexamethasone as salvage treatment followed by high-dose cyclophosphamide, melphalan, and etoposide with autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphomas. *Eur J Haematol.* 2007; 78:93-101.

86. Moskowitz, A. J., Perales, M. A., Kewalramani, T., Yahalom, J., Castro-Malaspina, H., Zhang, Z., et al.: Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2009; 146:158-63.
87. Fields, K. K., Zorsky, P. E., Hiemenz, J. W., Kronish, L. E. and Elfenbein, G. J.: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a new regimen with a broad spectrum of activity. *J Clin Oncol.* 1994; 12:544-52.
88. Robert J. Pharmacological properties of oral idarubicin. *Clin Drug Invest* 1995;9:1-8.
89. Dechant, K. L., Brogden, R. N., Pilkington, T. and Faulds, D.: Ifosfamide/mesna. A review of its antineoplastic activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cancer. *Drugs.* 1991; 42:428-67.
90. Rodriguez, V., McCredie, K. B., Keating, M. J., Valdivieso, M., Bodey, G. P. and Freireich, E. J.: Isophosphamide therapy for hematologic malignancies in patients refractory to prior treatment. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62:493-7.
91. Goldin, A.: Ifosfamide in experimental tumor systems. *Semin Oncol.* 1982; 9:14-23.
92. Oyan, B., Koc, Y., Ozdemir, E., Kars, A., Turker, A., Tekuzman, G., et al.: Ifosfamide, idarubicin, and etoposide in relapsed/refractory Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma: a salvage regimen with high response rates before autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11:688-97.

93. Kewalramani, T., Zelenetz, A. D., Nimer, S. D., Portlock, C., Straus, D., Noy, A., et al.: Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004; 103:3684-8.
94. Guglielmi, C., Gomez, F., Philip, T., Hagenbeek, A., Martelli, M., Sebban, C., et al.: Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol*. 1998; 16:3264-9.
95. Tarella, C., Cuttica, A., Vitolo, U., Liberati, M., Di Nicola, M., Cortelazzo, S., et al.: High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. *Cancer*. 2003; 97:2748-59.
96. Salar, A., Martino, R., Perea, G., Ribera, J. M., Lopez-Guillermo, A., Guardia, R., et al.: High-dose infusional ifosfamide, etoposide plus methylprednisolone followed by dexamethasone, high-dose ara-C and cisplatinum and autologous stem cell transplantation for refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2002; 87:1028-35.
97. Prince, H. M., Imrie, K., Crump, M., Stewart, A. K., Girouard, C., Colwill, R., et al.: The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic groups. *Br J Haematol*. 1996; 92:880-9.

98. Moskowitz, C. H., Bertino, J. R., Glassman, J. R., Hedrick, E. E., Hunte, S., Coady-Lyons, N., et al.: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3776-85.
99. Abali, H., Oyan, B., Koc, Y., Kars, A., Barista, I., Uner, A., et al.: IIVP salvage regimen induces high response rates in patients with relapsed lymphoma before autologous stem cell transplantation. *Am J Clin Oncol.* 2005; 28:264-9.
100. Oki, Y. and Younes, A.: Current role of gemcitabine in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49:883-9.
101. Validire, P., Ferme, C., Brice, P., Divine, M., Gabarre, J., Bouabdallah, K., et al.: A multicenter study of gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients. *Anticancer Drugs.* 2008; 19:309-15.
102. Cheson, B. D., Horning, S. J., Coiffier, B., Shipp, M. A., Fisher, R. I., Connors, J. M., et al.: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17:1244.
103. Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., Gascoyne, R. D., Specht, L., Horning, S. J., et al.: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25:579-86.
104. Yuen, A. R., Rosenberg, S. A., Hoppe, R. T., Halpern, J. D. and Horning, S. J.: Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood.* 1997; 89:814-22.

105. Lazarus, H. M., Rowlings, P. A., Zhang, M. J., Vose, J. M., Armitage, J. O., Bierman, P. J., et al.: Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 1999; 17:534-45.
106. Sureda, A., Arranz, R., Iriando, A., Carreras, E., Lahuerta, J. J., Garcia-Conde, J., et al.: Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1395-404.
107. Gutierrez-Delgado, F., Holmberg, L., Hooper, H., Petersdorf, S., Press, O., Maziarz, R., et al.: Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: busulfan, melphalan and thiotepa compared to a radiation-based regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32:279-85.
108. Nademanee, A., Molina, A., Dagens, A., Snyder, D. S., O'Donnell, M. R., Parker, P., et al.: Autologous stem-cell transplantation for poor-risk and relapsed intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2000; 1:46-54.
109. Sirohi, B., Cunningham, D., Powles, R., Murphy, F., Arkenau, T., Norman, A., et al.: Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2008; 19:1312-9.
110. Gopal, A. K., Metcalfe, T. L., Gooley, T. A., Pagel, J. M., Petersdorf, S. H., Bensinger, W. I., et al.: High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: the Seattle experience. *Cancer.* 2008; 113:1344-50.

111. Le Cesne, A., Antoine, E., Spielmann, M., Le Chevalier, T., Brain, E., Toussaint, C., et al.: High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1995; 13:1600-8.
112. Case, D. C., Jr., Anderson, J., Ervin, T. J. and Gottlieb, A.: Phase II trial of ifosfamide and mesna in previously treated patients with non-Hodgkin's lymphoma: Cancer and Leukemia Group B Study 8552. *Med Pediatr Oncol.* 1988; 16:182-6.
113. Devizzi, L., Santoro, A., Bonfante, V., Viviani, S., Balzarini, L., Valagussa, P., et al.: Vinorelbine: an active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1994; 5:817-20.
114. Oyan, B., Koc, Y., Ozdemir, E., Kars, A., Turker, A., Tekuzman, G., et al.: High dose sequential chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47:1545-52.
115. Josting, A., Rudolph, C., Mapara, M., Glossmann, J. P., Sieniawski, M., Sieber, M., et al.: Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol.* 2005; 16:116-23.
116. Brandwein, J. M., Callum, J., Sutcliffe, S. B., Scott, J. G. and Keating, A.: Evaluation of cytoreductive therapy prior to high dose treatment with autologous bone marrow transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 5:99-103.

117. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient-based ifosfamid, carboplatin and etoposide (ICE), chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003;14 (suppl 1):i11-i16.
118. Abali, H., Urun, Y., Oksuzoglu, B., Budakoglu, B., Yildirim, N., Guler, T., et al.: Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest.* 2008; 26:401-6.
119. Brice, P., Bouabdallah, R., Moreau, P., Divine, M., Andre, M., Aoudjane, M., et al.: Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant.* 1997; 20:21-6.
120. Bennett, J. M., Andersen, J. W., Begg, C. B. and Glick, J. H.: Age and Hodgkin's disease: the impact of competing risks and possibly salvage therapy on long term survival: an E.C.O.G. study. *Leuk Res.* 1993; 17:825-32.
121. Josting, A., Rueffer, U., Franklin, J., Sieber, M., Diehl, V. and Engert, A.: Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2000; 96:1280-6.
122. Crump, M., Smith, A. M., Brandwein, J., Couture, F., Sherret, H., Sutton, D. M., et al.: High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. *J Clin Oncol.* 1993; 11:704-11.

123. Schot, B. W., Zijlstra, J. M., Sluiter, W. J., van Imhoff, G. W., Pruim, J., Vaalburg, W., et al.: Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood*. 2007; 109:486-91.
124. Gallamini, A., Hutchings, M., Rigacci, L., Specht, L., Merli, F., Hansen, M., et al.: Early interim 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3746-52.
125. Filmont, J. E., Gisselbrecht, C., Cuenca, X., Deville, L., Ertault, M., Brice, P., et al.: The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancer*. 2007; 110:1361-9.
126. Friedberg, J. W. and Chengazi, V.: PET scans in the staging of lymphoma: current status. *Oncologist*. 2003; 8:438-47.
127. Jabbour E, Hosing C, Pro B, et al. Pre-transplant positive PET/Gallium scans predict poor outcome in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 2005;23 (Suppl. 16):6509.
128. Jabbour, E., Hosing, C., Ayers, G., Nunez, R., Anderlini, P., Pro, B., et al.: Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007; 109:2481-9.

129. Zinzani, P. L., Tani, M., Molinari, A. L., Stefoni, V., Zuffa, E., Alinari, L., et al.: Ifosfamide, epirubicin and etoposide regimen as salvage and mobilizing therapy for relapsed/refractory lymphoma patients. *Haematologica*. 2002; 87:816-21.

130. Reiser, M., Schnell, R., Straub, G., Borchmann, P., Wilhelm, M., Ubelacker, R., et al.: DIZE (dexamethasone, idarubicin, and continuous infusion of ifosfamide and etoposide): an effective and well-tolerated new regimen for patients with relapsed lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1998; 31:359-66.

8. EKLER

Ek 1. Çalışma için alınan Etik Kurul onayı



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1081 • Faks: 0 (312) 310 0580
E-posta: hums@hacettepe.edu.tr

Sayı: B.30.2.HAC.0.20.71.00/
Konu: Proje

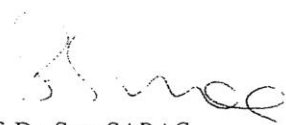
165

15

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalınız öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kadri Altundağ'ın sorumlu araştırmacısı olduğu "*Opere Evre 1-3 Meme Kanserli Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı ve Belirleyicileri*" isimli proje ile Doç. Dr. Evren Özdemir'in sorumlu araştırmacısı olduğu "*Hodgkin Lenfomalı Relaps/Refrakter Hastalarda ICE ve IIVP Kurtarma Tedavilerinin Yanıt ve Toksikite Değerlendirmesi*" isimli projeye ilişkin Hacettepe Üniversitesi Senatosu Etik Komisyonu Raporu Üniversitemiz Yazı İşleri Müdürlüğü'nün 07.02.2011 tarih ve 398 sayılı yazısı ekinde gönderilmiştir.

Yazının adı geçen öğretim üyelerinize tebliğini saygılarımla rica ederim.


Prof. Dr. Sarp SARAÇ
Dekan

EK

1. Yazı İşleri Müdürlüğü'nün 07.02.2011 tarih ve 398 sayılı yazısı ile eki