

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Lenfomalı Hastalarda Otolog Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejimi Olarak BuCy-E ve BEAM Protokollerinin Retrospektif Karşılaştırılması \*

Tuba GÜLLÜ KOCA, Vildan ÖZKOCAMAN, Sinem ÇUBUKÇU, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Şeyma YAVUZ, Ezel ELGÜN, Tuba ERSAL, Fahir ÖZKALEMKAŞ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

## ÖZET

Bu çalışma, relaps/refrakter malign lenfomalarda kullanılan otolog kök hücre nakli (OKİT) için iki farklı hazırlık rejimi olan BuCy-E ve BEAM'in etkinliği ve toksisite profillerini karşılaştırmaktadır. BuCy-E ve BEAM, lenfoma tedavisinde yaygın olarak kullanılan iki hazırlık rejimidir ve bu çalışmada her iki rejimin kısa dönem sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. On ikisi Hodgkin Lenfoma (HL) ve 18'i Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tanısı alan toplam 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, tedavi yanıtları, yan etkiler ve toksisite kaydedilmiştir. Elde edilen bu veriler her iki rejim için istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve tanı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Febril nötropeni BEAM grubunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda bulunmasına rağmen fungal enfeksiyonlar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. BEAM grubunda şiddetli mukozit daha sık görülmüştür. Her iki grupta bulantı, kusma ve diyare benzer seviyelerde görülmüştür. BEAM grubu, median PFS açısından BuCy-E'ye göre anlamlı şekilde daha üstün bulunmuştur (23 ay vs. 12 ay,  $p = 0.0044$ ). Median OS'de ise BEAM grubu daha avantajlı görünmekle birlikte (23 ay vs. 12 ay), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0.179$ ). BuCy-E ve BEAM rejimleri, kısa dönem toksisite profilleri açısından karşılaştırılabilir olup, BEAM rejimi PFS açısından üstün bir sağkalım sunmaktadır. Ancak, BEAM rejiminde febril nötropeni gibi yan etkilerin daha sık gözlenmesi dikkate alınmalıdır. OS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, uzun dönem sonuçlar için daha geniş hasta gruplarında ve uzun süreli takiplerle yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. BuCy-E rejimi, daha düşük toksisite profili nedeniyle belirli hasta gruplarında etkin bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma. Hazırlık rejimi. BuCy-E. BEAM. OKİT.

## Retrospective Comparison of BuCy-E and BEAM Protocols as Autologous Stem Cell Transplant Preparation Regimen in Patients with Lymphoma

This study compares the efficacy and toxicity profiles of BuCy-E and BEAM, two different preparative regimens for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed/refractory malignant lymphomas. BuCy-E and BEAM are two commonly used preparative regimens for the treatment of lymphoma, and this study retrospectively analyzed the short-term outcomes of both regimens. Twelve patients with Hodgkin's Lymphoma (HL) and 18 patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) were included in the study. Patient demographics, treatment response, side effects, and toxicities were recorded. These data were statistically compared for both regimens. No significant difference was found between the two groups in terms of age, gender, and diagnosis. Although febrile neutropenia was statistically higher in the BEAM group, the difference between fungal infections did not reach statistical significance. Severe mucositis was more common in the BEAM group. Nausea, vomiting, and diarrhea were observed at similar levels in both groups. Similar levels of nausea, vomiting and diarrhea were seen in both groups. The BEAM group was significantly superior to BuCy-E in median PFS (23 months vs. 12 months,  $p = 0.0044$ ). In median OS, the BEAM group appeared more favorable (23 months vs. 12 months), but this difference was not statistically significant ( $p = 0.179$ ). The BuCy-E and BEAM regimen were comparable in terms of short-term toxicity profiles, with the BEAM regimen offering superior survival in terms of PFS. However, it should be noted that side effects such as febrile neutropenia were observed more frequently in the BEAM regimen. Although there was no statistically significant difference between the groups in terms of OS, prospective studies with larger patient groups and long-term follow-up are needed for long-term results. BuCy-E regimen may be considered as an effective alternative in certain patient groups due to its lower toxicity profile.

**Keywords:** Lymphoma. BuCy-E. BEAM. ASCT. Preparative regimen.

**Geliş Tarihi:** 22.Ekim.2024

**Kabul Tarihi:** 23.Aralık.2024

Dr. Tuba GÜLLÜ KOCA  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye.  
Tel: 0553 979 13 92  
E-posta: tubagullukoca@uludag.edu.tr

\* 16. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücreyel Tedaviler Kongresi'nde (7-9 Mart 2024, Antalya) Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Tuba GÜLLÜ KOCA: 0000-0003-4168-2821  
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398  
Sinem ÇUBUKÇU: 0000-0001-9623-8096  
Fazıl Çağrı HUNUTLU: 0000-0002-4991-9830  
Şeyma YAVUZ: 0000-0003-1250-644X  
Ezel ELGÜN: 0000-0003-4389-9936  
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221  
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Yüksek doz hazırlık rejimini takiben yapılan otolog kök hücre nakli (OKİT), relaps/refrakter (R/R) malign lenfomalarda standart tedavidir. Geçmiş yıllarda yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada yüksek doz kemoterapi ve ardından OKİT tedavisinin standart kurtarma tedavilerine üstünlüğü gösterilmiştir.<sup>1</sup> Yüksek riskli lenfomalar olan Mantle hücreli lenfoma ve Periferik T-hücreli lenfoma hastalarında da birinci tam remisyon sağlandıktan sonra konsolidatif amaçlı OKİT düşünülmelidir.<sup>2</sup>

Otolog kök hücre nakli için farklı kemoterapötik ajanların değişik kombinasyonları ile ortaya çıkan birçok hazırlık rejimi mevcuttur. Yüksek doz kemoterapiden oluşan bu hazırlık rejimleri arasında lenfomalarda BEAM (Karmustin, Etoposide, Sitarabine, Melfalan) protokolü en yaygın olarak kullanılan rejimdir.<sup>1,3</sup> Kurumumuzda lenfomalarda standart olarak BEAM hazırlık protokolü sonrasında OKİT yapılırken ülkemizde melfalan temininde yaşanan zorluk nedeniyle halihazırda OKİT yapılması planlanmış Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tanılı hastalara BUCY-E (Busulfan, Siklofosfamide, Etoposide) hazırlık protokolü ile OKİT yapılmıştır.

Bu çalışmada, 2021-2023 yılları arasında BUCY-E ve BEAM hazırlık rejimi ile otolog nakle ilerlenmiş 30 hastanın kısa dönem rejim ilişkili toksisitelerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yötem

Lokal etik kurul onayı alındıktan sonra (Karar no: 2023-26/33) Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde OKİT yapılmış HL tanılı (n=12) ve NHL tanılı (n=18) 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hazırlık rejimi olarak BuCy-E almış (n=11) hastalar karşılaştırma grubu olarak BEAM rejimi almış (n=19) benzer demografik özellikleri ve tanıları olan hastalar ile 1:2 oranında eşleştirildi. Hastalardan 28'ine R/R olması nedeniyle 2'sine konsolidatif amaçlı OKİT yapıldı.

BuCy-E rejimi; Busulfan 4x0,8 mg/kg, 2 gün (-5. ve -4. gün); Siklofosfamide 60 mg/kg/gün, 2 gün (-3. ve -2 gün); Etoposide 400mg/m<sup>2</sup>/gün, 2 gün (-3.ve-2.gün) şeklinde uygulandı.

BEAM rejimi; Karmustin 300 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1 gün (-6.gün); Etoposide 200 mg/m<sup>2</sup>/gün, 4 gün (-5,-4,-3,-2.gün); Sitarabine 2x200mg/m<sup>2</sup>, 4 gün (-5,-4,-3,-2.gün); Melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>/gün,1 gün (-2.gün) şeklinde uygulandı. 0.gün OKİT yapıldı.

Hastaların tümünde kök hücre kaynağı periferik kandi. Myeloid engrafmanı olarak ardışık üç gün mutlak nötrofil sayısının 0,5x10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup> üzerinde olması, trombosit engrafmanı ise ardışık üç gün trombosit replasman ihtiyacı olmadan trombosit sayısının 20x10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup> üzerinde olması şeklinde tanımlandı.

Toksisitenin izlenmesi 'Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE)' kriterlerine göre birden dörde kadar derecelendirilerek yapıldı. Mukozit; bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler; kalp yetmezliği belirtileri ve nörolojik bulguların varlığı değerlendirildi. Renal ve hepatik fonksiyonların takibi yapılarak major yan etkiler kaydedildi. Tam kan sayımı, renal ve hepatik fonksiyonlar, elektrolitler, CRP ve prokalsitonin değerleri günlük olarak takip edildi. Febril nötropeni tanı kriterlerine göre hastalar nötropenik ateş açısından değerlendirildi. CMV-DNA pozitifliği saptanan hastaların CMV-DNA düzeyleri takip edildi ve anlamlı artış olan hastalar CMV reaktivasyonu olarak değerlendirildi. Fungal enfeksiyon ile komplike olarak kaydedilen tüm hastalar muhtemel Invaziv pulmoner aspergilloz idi. OKİT tedavisinin kısa dönem toksisitesinde etkili olabilecek komorbidite varlığı kaydedildi. Hastaların destek tedavileri standart şekilde planlandı. OKİT +5.günde 5 µg/kg/gün dozunda G-CSF başlandı ve nötrofil sayısı >1500/mm<sup>3</sup> olana kadar devam edildi. Siklofosfamid alan BuCy-E kolundaki hastalara hemorajik sistit profilaksisi olarak mesna verildi. Busulfana bağlı nörotoksisite profilaksisi için anti-epileptik tedavi başlandı. Trombosit sayısı >20x10<sup>9</sup>/L ve Hemoglobinin >8 gr/dL olacak şekilde kan ürünü replasmanları yapıldı. Asiklovir, flukanazol, siprofloksasin ile enfeksiyon profilaksisi yapıldı.

## İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 27.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiş ve Student's t-testi kullanılarak analiz edilmiştir. Parametrik olmayan değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak raporlanmış ve Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuş ve karşılaştırma için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

Progression-Free Survival (PFS) ve Overall Survival (OS) süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edilmiştir. PFS, hastalık progresyonu veya ölüm olmadan geçen süre, OS ise herhangi bir nedenle ölüm gerçekleşene kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Gruplar arasındaki farklar log-rank testi ile değerlendirilmiş ve p <0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

BuCy-E ve BEAM kemik iliği nakli hazırlık rejimlerinin karşılaştırmalı analizinde hastaların sonuçları ve yan etkileri açısından önemli farklılıklar ve benzerlikler ortaya çıktı.

## OKIT'e Hazırlıkta BuCy-E ve BEAM

BuCy-E ile OKİT yapılan hastaların (n=11) dördü kadın (%36,4); BEAM ile OKİT yapılan hastaların (n=19) dokuzu kadın idi (%47,4). Demografik açıdan, iki grup arasındaki cinsiyet dağılımında önemli bir fark yoktu. Hastaların yaşı ve nakil yaşı ile ilgili istatistiksel analiz, her iki rejim için de benzerdi.

BuCy-E kolunda yaş ortalaması 41,09±14,13, BEAM kolunda yaş ortalaması 48,63±14,12 olarak bulundu. BuCy-E kolunda (n=11) 4 hasta (%36,4) HL, 7 hasta (%63,6) NHL tanılı; BEAM kolunda 8 hasta (42,1) HL, 11 hasta (%57,9) NHL tanılıydı. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** Hazırlık rejimlerine göre hastaların demografik verilerinin karşılaştırması

	BuCy-E (n=11)	BEAM (n=19)	p
<b>Cinsiyet, Kadın, n(%)</b>	4 (36,4)	9(47,4)	0,558
<b>Yaş</b>	41,09±14,13	48,63±14,12	0.170*
<b>Nakil yaşı</b>	40,55±14,25	47,74±14,19	0.192*
<b>Tanı, n(%)</b>			0,102
<b>Hodgkin Lenfoma</b>	4(36,4)	8(42,1)	
<b>Marjinal zon</b>	1(9,1)	3(15,8)	
<b>Lenfoma</b>	4(36,4)	0(0)	
<b>DBBHL</b>	1(9,1)	3(15,8)	
<b>PTHL</b>	1(9,1)	2(10,5)	
<b>Foliküler Lenfoma</b>	0(0)	3(15,8)	
<b>Mantle Hücreli Lenfoma</b>			

DBBHL: diffüz büyük b hücreli lenfoma, PTHL: Periferik T-hücreli \*: Student-T test,

Her iki grupta da nefrotoksik ve kardiyotoksik yan etkiler benzerdi (Tablo II). Nörotoksisite BuCy-E kolunda hastaların %18,2'sinde (n=2) ortaya çıktı, klinik tablo bir hastada deliryum, bir hastada da absans nöbeti şeklinde idi. Yapılan kranial görüntülemelerinde patoloji saptanmayan hastaların mevcut tablosu busulfan ilişkili olarak değerlendirildi. Hepatotoksisite BuCy-E kolundaki hastaların %27,3'ünde (n=3) ortaya çıktı. Her 3 hastada da bilirubin normal, AST/ALT normalin 2,5 katından az artmıştı. Nörotoksisite ve hepatotoksisite BEAM kolunda ortaya çıkmadı.

BEAM hazırlık rejimi ile nakil olan grupta febril nötropeni görülme oranı %89,5 (n=17) ile daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı idi. BEAM kolunda fungal enfeksiyon oranı %15,8 (n=3) ile daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. CMV ile komplike olan tek hasta ise BuCy-E kolunda idi.

BuCy-E kolunda Grade 3-4 mukozit ortaya çıkmadı ancak BEAM kolunda %15,8 (n=3) oranında Grade 3-4 mukozit tespit edildi. Bulantı-kusma yan etkileri her iki grupta da benzer idi. Grade 3-4 diyare BEAM grubunda %21,1 (n=4) BuCy-E kolunda ise %18,2 (n=2) olarak ortaya çıktı.

**Tablo II.** Grupların yan etki ve Toksikite açısından karşılaştırması

	BuCy-E (n=11)	BEAM (n=19)	p
<b>Kardiyotoksisite, n(%)</b>	0(0)	0(0)	N/A
<b>Nörotoksisite, n(%)</b>	2(18,2)	0(0)	0,054
<b>Hepatotoksisite, n(%)</b>	3(27,3)	0(0)	0,016
<b>Nefrotoksisite, n(%)</b>	0(0)	0(0)	N/A
<b>Febril Nötropeni, n(%)</b>	6(54,5)	17(89,5)	0,029
<b>CMV, n(%)</b>	1(9,1)	0(0)	0,181
<b>Fungal Enfeksiyon, n(%)</b>	1(9,1)	3(15,8)	0,603
<b>Mukozit, n(%)</b>			0,370
<b>Yok</b>	6 (54,5)	8(42,1)	
<b>Grade 1-2</b>	5(45,5)	8(42,1)	
<b>Grade 3-4</b>	0(0)	3(15,8)	
<b>Bulantı, n(%)</b>			0,629
<b>Yok</b>	4(36,4)	5(26,3)	
<b>Grade 1-2</b>	5(45,5)	12(63,2)	
<b>Grade 3-4</b>	2(18,2)	2(10,5)	
<b>Kusma, n(%)</b>			0,231
<b>Yok</b>	6(54,5)	5((26,3)	
<b>Grade 1-2</b>	4(36,4)	13(68,4)	
<b>Grade 3-4</b>	1(9,1)	1(5,3)	
<b>Diyare, n(%)</b>			0,084
<b>Yok</b>	4(36,4)	1(5,3)	
<b>Grade 1-2</b>	5(45,5)	14(73,7)	
<b>Grade 3-4</b>	2(18,2)	4(21,1)	
<b>Komorbidite, n(%)</b>			0,134
<b>Yok</b>	8(72,7)	16(84,2)	
<b>DM</b>	0(0)	1(5,3)	
<b>HT</b>	2(18,2)	0(0)	
<b>KAH</b>	0(0)	2(10,5)	
<b>KCTx</b>	1(9,1)	0(0)	

Lenfoma CMV: sitomegalovirus, DM: Diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KCTx: karaciğer nakli,

Komorbiditeleri değerlendirildiğinde BEAM grubundaki %10,5 (n=2) hastada koroner arter hastalığı, %5,3 (n=1) hastada diabetes mellitus vardı. BuCy-E kolundaki %18,2 (n=2) hastada hipertansiyon mevcuttu, ancak her iki grupta da kardiyotoksisite ortaya çıkmadı.

BuCy-E kolunda median(min-max) 4,6(3,7-8,4) x10<sup>6</sup>; BEAM kolunda ise 4,7(3,6-14,5)x10<sup>6</sup> CD34 pozitif kök hücre ile nakil yapılmıştı, verilen hücre miktarı istatistiksel olarak benzerdi.

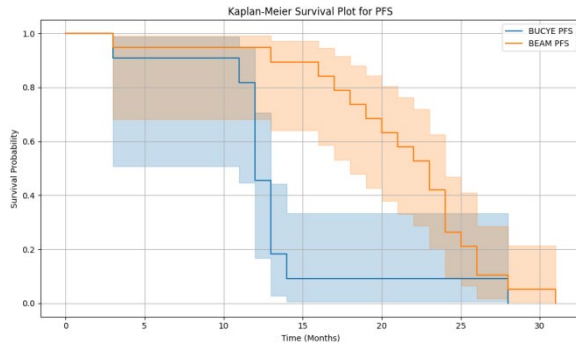
Nötrofil engraftmanı BuCy-E rejiminde 12 (11-13), BEAM rejiminde 11 (9-14) gün; trombosit engraftmanı BuCy-E rejiminde 14 (12-21) BEAM rejiminde 14 (10-21) gün olarak tespit edildi. Engraftman sürelerinde iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

Nakil yatış gün sayısı BuCy-E kolunda ortalama 19,73±4,9 gün, BEAM kolunda 18,21±3,03 gün idi, istatistiksel fark yoktu.

Eritrosit transfüzyon ihtiyacı BuCy-E kolunda median 0 (0-2) adet, BEAM kolunda 0 (0-3) adet; trombosit transfüzyon ihtiyacı BuCy-E kolunda median 4 (2-12) adet, BEAM kolunda median 4 (2-16) adet ile benzer idi (Tablo III).

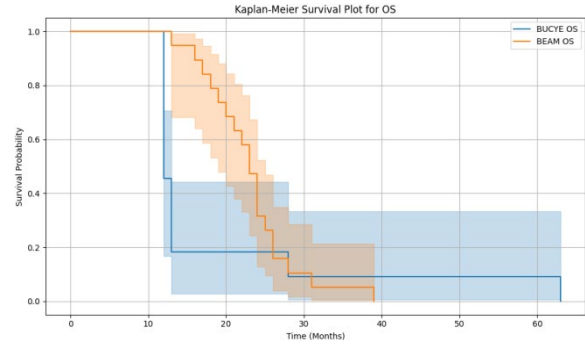
Progression-Free Survival (PFS): Median PFS, BUCYE grubunda 12 ay, BEAM grubunda ise 23 ay olarak bulunmuştur. Log-rank testi sonuçları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir ( $p = 0.0044$ ). BEAM grubu, PFS açısından daha üstün bir sağkalım sunmuştur. (Şekil 1)

Overall Survival (OS): Median OS, BUCYE grubunda 12 ay, BEAM grubunda ise 23 ay olarak tespit edilmiştir. Ancak, log-rank testi sonuçları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ( $p = 0.179$ ). OS açısından BEAM grubunda daha iyi bir eğilim gözlemlense de bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. (Şekil 2)



**Şekil 1.**

*Progression-Free Survival (PFS) için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi. BUCYE ve BEAM grupları arasındaki PFS'yi karşılaştıran Kaplan-Meier sağkalım eğrileri. BEAM grubu, PFS açısından üstünlük göstermiştir ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (log-rank testi:  $p = 0.0044$ ). Gölge alanlar %95 güven aralığını temsil etmektedir.*



**Şekil 2.**

*Overall Survival (OS) için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi. BUCYE ve BEAM grupları arasındaki OS'yi karşılaştıran Kaplan-Meier sağkalım eğrileri. BEAM grubu OS açısından daha iyi bir eğilim göstermiş olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (log-rank testi:  $p = 0.179$ ). Gölge alanlar %95 güven aralığını temsil etmektedir.*

## Tartışma ve Sonuç

OKİT ile kombine yüksek doz kemoterapi, birinci basamak kemoterapiden sonra yanıt alınamayan veya nüks eden lenfoid maligniteleri olan hastalar için ilk sıra tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir<sup>2</sup>. Bununla birlikte, bu ortamda ele alınması gereken önemli bir konu, kullanılacak en uygun hazırlayıcı rejimdir. Bu raporda, OKİT uygulanan lenfomalı hastalar için kullanılan yaygın iki hazırlık rejimi arasındaki morbiditeyi, kısa dönem rejim ilişkili toksisteyi retrospektif olarak karşılaştırdık. BuCy-E hazırlık rejimi ile nakil; melphalan temininin sağlanamaması üzerine kurumumuzda Eylül 2023 tarihinden itibaren yapıldığı için hastaların sayısı sınırlı olup uzun dönem verileri henüz elde edilememiştir. İki rejim arasındaki uzun dönem sonuçları farklı bir çalışmada tekrar değerlendirilecektir.

**Tablo III.** Gruplar arası nakil ilişkili verilerin karşılaştırması

	BuCy-E (n=11)		BEAM (n=19)		p
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (min-max)	
Verilen kök hücre sayısı (10 <sup>6</sup> )	5,31±1,46	4,6(3,7-8,4)	6,29±3,02	4,7(3,68-14,4)	0.611‡
Trombosit engrafman günü	14,27±2,53	14(12-21)	14,84±3,48	14(10-21)	0.735‡
Nötrofil engrafman günü	11,82±0,87	12(11-13)	11,32±1,16	11(9-14)	0.250‡
Nakil yatış gün sayısı	19,73±4,9	18(14-31)	18,21±3,03	18(13-24)	0.302*
Kullanılan Eritrosit sayısı	0,5±0,82	0(0-2)	0,74±0,99	0(0-3)	0.703‡
Kullanılan Trombosit sayısı	5,18±2,99	4(2-12)	5,21±3,11	4(2-16)	0,996‡

\*: Student-T test, ‡: Mann-Whitney U Test

## OKIT'e Hazırlıkta BuCy-E ve BEAM

Çalışmamızda nörotoksisite ve hepatotoksisite istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da BuCy-E kolunda daha yüksek oranda görüldü. Merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları da dahil olmak üzere nörotoksisite riski, son çalışmalarda BuCy-E veya BEAM rejimlerinde önemli bir sorun olarak bildirilmemiştir. Andersson<sup>4</sup> tarafından BuCy-E ile doğrudan rejime bağlı pulmoner veya nörolojik toksisite gözlenmediği belirtilmiş olup, bu bağlamda güvenlik profilinin diğer yüksek doz rejimlerine benzer olduğu öne sürülmüştür. Veno-tıkaçıcı hastalık (VOD) gibi durumlar da dahil olmak üzere hepatotoksisite, yüksek doz kemoterapi rejimlerinin kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. BuCy-E bağlamında, hepatic VOD vakaları bildirilmiş ve bazı hastalar bu nedenle kaybedilmiştir<sup>4</sup>. Ancak, BEAM ve BuCyE arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda karaciğer toksisitesinde önemli farklılıklar bulunmamış, iki grup arasında benzer sağkalım sonuçları ve toksisite profilleri gözlenmiştir<sup>5</sup>.

Renal toksisite ve kardiyotoksisite her iki hazırlık rejiminde de ortaya çıkmadı. Son çalışmalar, nefrotoksisiteyi BuCy-E ve BEAM rejimleriyle ilgili önemli bir endişe olarak özellikle vurgulamamaktadır. Mevcut literatürler öncelikle hepatotoksisite ve kardiyotoksisite türlerini tartışmaktadır, bu da nefrotoksisitenin bu spesifik rejimlerle ilgili önemli bir sorun olmayabileceğini düşündürmektedir. Braverman ve arkadaşları<sup>6</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, kemik iliği transplantasyonunda kullanılan yüksek doz siklofosfamide bağlı perikardiyal ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyotoksik etkiler vurgulanmıştır. Kardiyotoksisitenin doza bağlı olduğu, elektrokardiyogram (EKG) voltajında ve sol ventrikül kütleğinde geçici değişiklikler olarak ortaya çıktığı ve potansiyel olarak miyokardiyal ödem veya hemorajiyi yansıttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, çalışılan doz rejimlerinde sistolik disfonksiyon nadir görülmüştür. Diğer araştırmalar doğrudan BuCy-E ve BEAM rejimleriyle bağlantılı kardiyotoksisiteyi belirtmemiş ancak transplantasyonda kullanılan yüksek doz kemoterapi rejimleriyle ilişkili genel risklere dikkat çekmiştir. Bunlar, hassas popülasyonlarda kardiyotoksik etkileri potansiyel olarak şiddetlendirebilecek çeşitli kemoterapi ajanlarından kaynaklanan riskleri içermektedir<sup>7-9</sup>.

Bulantı, kusma yan etkileri her iki hazırlık rejimi kolunda da benzer idi; fakat şiddetli diyare BEAM kolunda BuCy-E koluna göre daha yüksek oranda saptandı. Hidrasyon ve antibiyoterapi şeklinde destek tedavileri ile kontrol altına alındı. Grade 3-4 mukozit de BEAM kolunda daha yüksek oranda görüldü. BEAM ve BuCyE rejimlerinin karşılaştırmalı bir çalışmasında da, gruplar arasında benzer bulantı ve kusma oranları gösterilmiştir<sup>5</sup>. Bu semptomların insidansı ve şiddeti karşılaştırılabilir olup, her iki rejimin de benzer gastrointestinal toksisite profillerine

sahip olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, BEAM ile tedavi edilen hastalar ile BuCyE ile tedavi edilen hastalar arasında diyare insidansının da benzer olduğu belirtilmiştir<sup>5</sup>. Bu, diyare dahil gastrointestinal rahatsızlıkların yaygın olduğunu ancak her iki rejimin de eşit derecede olası olduğunu göstermektedir. Busulfan-siklofosfamid altında kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda mukozit, rejimle ilişkili en sık görülen toksisitelerden biri olup, yüksek oranda oral mukozal hasar bildirilmiştir. Mukozitin şiddeti, hastaların önemli bir kısmında derece II veya daha yükseğe kadar değişmiştir<sup>10</sup>. BEAM ve BuCyE rejimleri arasında yapılan karşılaştırmalı bir analiz, her iki rejimin de hastalar arasında benzer mukozit oranlarına yol açtığını göstermiştir. Bu çalışma ayrıca, BuCyE grubunda hematolojik iyileşme daha hızlı olsa da, mukozit oranlarının yanı sıra bulantı ve enfeksiyonlar gibi diğer komplikasyonların önemli ölçüde farklılık göstermediğini vurgulayarak, iki rejim arasında karşılaştırılabilir bir mukozit riski olduğunu düşündürmektedir<sup>5</sup>.

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak febril nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyonlar BEAM kolunda BuCy-E koluna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek idi (%89,5 vs. %54,5, p=0,029). Literatürde hasta sayısının daha yüksek olduğu benzer çalışmalarda BEAM kolundaki febril nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyon oranlarının yüksekliği kısa dönem rejim ilişkili mortalite ile ilişkili bulunmuştur<sup>3</sup>. Kemoterapiye bağlı febril nötropeni (FN) insidansını azaltmak için granülosit-koloni uyarıcı faktörler (G-CSF'ler) ile profilaktik tedavi önerilmektedir. Çalışmalar, G-CSF desteğinin kemoterapi sırasında yaygın ve tehlikeli bir komplikasyon olan FN riskini ve şiddetini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir<sup>11</sup>. BEAM ile tedavi edilen lenfoma hastalarına odaklanan bir çalışmada, düşük serum trombospondin-1 seviyeleri ile artmış bakteriyemi riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu kaydedilmiştir. Bu biyobelirteç, febril nötropeni ve bakteriyemiye daha yüksek yatkınlığı öngörebilir; bu da düşük düzeylere sahip hastaların otolog hematopoietik kök hücre nakli sırasında daha yoğun izleme ve potansiyel olarak profilaktik önlemlerden yararlanabileceğini gösterir<sup>12</sup>. Çalışma, her bir rejimin spesifik ilaç bileşenleri açısından farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, BuCy-E ve BEAM gibi farklı yüksek doz kemoterapilerde febril nötropeni yönetimi, hastanın risk faktörlerine ve rejimlerin spesifik toksisite profillerine göre uyarlanmış granülosit koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF'ler) ve profilaktik antibiyotiklerin kullanımını içeren benzer stratejileri içermektedir<sup>12</sup>.

Çalışmamızda erken dönemde her iki kolda da mortalite ortaya çıkmamıştır ancak yüksek olan febril nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyon oranları

BEAM rejiminin kısa dönem mortalitesinin BuCy-E'den daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Kim ve arkadaşları<sup>5</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, Hodgkin dışı lenfoma hastalarında BEAM ve BuCy-E rejimleri arasındaki genel sağkalım ve olaysız sağkalım karşılaştırılmıştır. Her iki rejimin de medyan genel sağkalım ve olaysız sağkalım dahil olmak üzere benzer sağkalım sonuçları ve toksisite profilleri gösterdiği ve iki grup arasında önemli bir fark gözlenmediği sonucuna varılmıştır. Ancak, çalışmamızda median PFS'nin BEAM grubunda 23 ay, BuCy-E grubunda ise 12 ay olarak tespit edilmesi, BEAM'in PFS açısından üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Log-rank testi sonuçlarının da bu farkı istatistiksel olarak anlamlı kılması ( $p = 0.0044$ ), literatürdeki BEAM lehine sonuçları desteklemektedir. Bununla birlikte, median OS'nin her iki grupta da aynı (12 ay vs. 23 ay) olması rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması ( $p = 0.179$ ), uzun dönem sağkalımda iki rejim arasındaki farkın belirsiz olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışma, malign lenfomalı hastalarda otolog kök hücre nakli için BEAM'e karşı BuCyE'nin etkinliğini ve güvenliğini analiz etmiştir. İki rejim arasında benzer sağkalım sonuçları bildirilmiş ve BuCyE'nin BEAM'e etkili bir alternatif olarak hizmet edebileceği öne sürülmüştür<sup>13</sup>. Ancak, çalışmamız BEAM rejiminin kısa dönem PFS açısından daha üstün olduğunu, BuCy-E rejiminin ise daha düşük toksisite profili ile ön plana çıktığını göstermektedir. Bu bulgu, BuCy-E'nin febril nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyon riskinin daha düşük olması ile desteklenmektedir.

BEAM rejimi ile transplantasyon yapılan hastalar, BuCy-E rejimi alanlara kıyasla daha kısa süre hastanede kalma eğilimindedir. Spesifik olarak, bir çalışmada BEAM için ortalama hastanede kalış süresi 19 gün iken BuCy-E için 21 gün olarak bulunmuştur; bu da hastanede kalış süresi açısından BEAM rejimi ile biraz daha verimli bir kaynak kullanımına işaret etmektedir<sup>14</sup>. Çalışmamızda nakil yatış gün sayısında BuCy-E ve BEAM kollarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (median(min-max)), 18(14-31) vs. 18(13-24),  $p=0,304$ ).

Bu çalışmada, melfalan teminindeki sıkıntılar nedeniyle melfalan içermeyen BuCy-E rejimi ile BEAM rejimi, benzer yaş ve tanı özelliklerine sahip hasta gruplarında kısa dönem toksisite ve yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Bulgular, BEAM rejiminin Progression-Free Survival (PFS) açısından daha etkili olduğunu gösterirken, BuCy-E rejiminin daha düşük toksisite profili nedeniyle özellikle febril nötropeni ve şiddetli mukozit gibi komplikasyonların daha az görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu nedenle, BuCy-E rejimi, yüksek riskli hasta gruplarında uygun bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Ancak, her iki rejimin uzun dönem etkinlik ve sağkalım (hastalıksız ve genel sağkalım) üzerindeki etkilerini belirlemek için daha geniş hasta gruplarında ve uzun süreli takiplerle yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. BEAM'in yüksek etkinliği ile birlikte toksisiteye bağlı komplikasyonların ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı şekilde incelenmesi önem taşımaktadır.

Çalışmamızın başlıca kısıtları, retrospektif bir tasarıma sahip olması, görece az sayıda hasta içermesi ve uzun dönem toksisite ile etkinlik verilerini içermemesi olarak sıralanabilir. Ayrıca, BuCy-E protokolünün ülkemizdeki Melfalan temini zorlukları nedeniyle sınırlı bir hasta grubunda uygulanmış olması, hasta sayısının azlığını ve istatistiksel gücün düşük olmasını beraberinde getirmiştir. Bu durum, power analizinin yapılmasını kısıtlamış ve sonuçlarımızın genellenebilirliğini etkilemiştir. Daha geniş örneklerle ve ileriye dönük tasarımlarla yapılacak çalışmalar, BuCy-E ve BEAM protokollerinin etkinliğini ve toksisite profillerini daha net bir şekilde ortaya koyabilir.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 07.12.2023  
Karar No: 2023-26/33

#### **Araştırmacı Katkı Beyanı:**

Fikir ve tasarım: V.Ö., F.Ö., T.G.K.; Veri toplama ve işleme: T.G.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: T.G.K., F.Ç.H., Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.G.K., S.Ç., Ş.Y., E.E., T.E.

#### **Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## **Kaynaklar**

1. Isidori A, Christofides A, Visani G. Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(11):2499-509. doi: 10.1080/10428194.2016.1185785.
2. Chen Y-B, Lane AA, Logan BR, Zhu X, Akpek G, Aljurf MD, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(6):1046-53. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.005.
3. Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. *Frontiers in Oncology*. 2019;9. doi: 10.3389/fonc.2019.00892.
4. Andersson BS, Gajewski J, Donato M, Giral S, Gian V, Wingard J, et al. Allogeneic stem cell transplantation (BMT) for

## OKIT'e Hazırlıkta BuCy-E ve BEAM

- AML and MDS following i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy). *Bone Marrow Transplantation*. 2000;25(S2):S35-S8. doi: 10.1038/sj.bmt.1702351.
5. Kim JE, Lee DH, Yoo C, Kim S, Kim S-W, Lee J-S, et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: A single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leukemia Research*. 2011;35(2):183-7. doi: 10.1016/j.leukres.2010.07.016.
  6. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9(7):1215-23. doi: 10.1200/jco.1991.9.7.1215.
  7. Ghielmini M, Zappa F, Menafoglio A, Caoduro L, Pampallona S, Gallino A. The high-dose sequential (Milan) chemotherapy/PBSC transplantation regimen for patients with lymphoma is not cardiotoxic. *Annals of Oncology*. 1999;10(5):534-8. doi: 10.1023/a:1026434732031.
  8. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81. doi: 10.1161/circulationaha.106.635144.
  9. Poreba M, Poreba R, Gać P, Usnarska-Zubkiewicz L, Pilecki W, Piotrowicz E, et al. Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Patients with Hematologic Malignancies Subjected to High-Dose Chemotherapy in the Course of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2013;19(2):157-65. doi: 10.1111/anec.12108.
  10. Nevill TJ, Shepherd JD, Reece DE, Barnett MJ, Nantel SH, Klingemann HG, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome with busulfan-cyclophosphamide conditioning followed by allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10(5):445-50. PubMed PMID: 1464008.
  11. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2011;47(1):8-32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013.
  12. Kościelny K, Mikulski D, Nowicki M, Wyka K, Misiewicz M, Perdas E, et al. A low thrombospondin-1 serum concentration is related to increased bacteremia risk in lymphoma patients treated with BeEAM/BEAM conditioning regimen and autologous stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2023;26(1). doi: 10.1111/tid.14212.
  13. Sapelli J, Filho JS, Matias Vieira GM, Moura FL, Germano JN, de Lima VCC. BuCyE can safely replace BEAM as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in the treatment of refractory and relapsed lymphomas. *Leukemia Research*. 2021;110. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106689.
  14. Urban TA, Lucena M, Gaffney K, Dean RM, Gerds AT, Hamilton BK, et al. Comparison of the Tolerability of Busulfan, Cyclophosphamide, Etoposide (BuCyVP) Versus Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan (BEAM) for Autologous Hematopoietic Cell Transplant (AHCT) in Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(3):S277-S8. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.344.

