

Erişkinde Nadir Hastalıklardan Langerhans Hücreli Histiositoz: 22 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Tuba ERSAL, Vildan ÖZKOCAMAN, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Tuba Güllü KOCA, Rıdvan ALİ, Fahir ÖZKALEMKAŞ

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

ÖZET

Langerhans hücreli histiositoz (LHH) erişkinde nadir rastlanılan multi-sistemik (MS) ve heterojen bir hastalıktır. Erişkin hastaya yaklaşım ve tedavisiyle ilgili veri oldukça azdır. Bu çalışmada Mart 2000 ile Mart 2022 tarihleri arasında merkezimize sevk edilen LHH'li 16 erişkin hastayı retrospektif olarak inceledik. Hastaların %68,7'si erkek ve ortalama yaş 30,5 yıl idi. Tanıda hastaların %50'sinde tek bölgede, %50'sinde MS tutulumu vardı. Riskli organ tutulumu 3 hastada (%18,75) mevcuttu. En çok tutulan alanlar kemik ve akciğer (%43,75), sonrasında ise santral sinir sistemi (SSS) (%31,25) idi. Sistemik tedavi endikasyonu olan 8 hastanın tamamına birinci sırada vinorelbin ve steroid tedavisi verildi. Diğer hastalara cerrahi eksizyon veya radyoterapi uygulandı. Tedaviye tam yanıt oranı %37,5, kısmi yanıt oranı %37,5 idi. Hastaların 3'ü (%18,75) nüks etti. Tek bölge tutulumu olan hastaların hepsi hayatta ve nüks gelişmedi. On bir hasta ise halen hayattadır. Median genel sağkalıma (OS) ulaşılamadı, 3 yıllık OS %79,8 idi. Otuz yaş üzerindeki hastaların sağkalımı daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.2$). MS hastalığı olanların median OS verileri daha kötüydü (48 aya karşı ulaşılamadı, $p=0.02$). Tanı yaşının 30'un üzerinde olması ve SSS tutulumu bulunması daha düşük OS ile ilişkiliydi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dalak ve karaciğer tutulumu olan hastalarda hızlı hastalık progresyonu ya da tedaviye refrakterlik izlendi. Özellikle kötü prognostik özellikleri olan hastalara birinci basamakta vinblastin/steroid bazlı tedaviler yetersiz kalabilir. Erişkin LHH'da klinik ve prognostik özelliklerinin daha iyi belirlenebilmesi, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Erişkin. Langerhans hücreli histiositoz. BRAF.

Langerhans Cell Histiocytosis, a Rare Disease in Adults: 22 Years of Single Center Experience

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare, multisystemic, and heterogeneous disease seen in adults. There is very little data on how to approach and the treatment of the adult patient. In this study, we retrospectively analyzed 16 adult patients with LCH who were referred to our center between March 2000 and March 2022. 68.7% of the patients were male, and the median age was 30.5 years. At the time of diagnosis, 50% of the patients had a single site, and 50% had multisystemic (MS). Risk organ involvement was present in 3 patients (18.75%). The most involved areas were bone and lung (43.75%), followed by the central nervous system (CNS) (31.25%). All eight patients with indications for systemic treatment were given vinorelbine and steroid treatment in the first line. Other patients underwent surgical excision or radiotherapy. The response rate to treatment was 37.5%, and the partial response rate was 37.5%. 3 (18.75%) of the patients relapsed. All patients with single-site involvement survived and did not relapse. Eleven patients are alive. Median overall survival (OS) was not achieved; 3-year OS was 79.8%. Survival of patients over 30 years of age was found to be lower. However, this difference was not statistically significant ($p=0.2$). Those with MS had worse median OS data (48 months vs. unavailable, $p=0.02$). Age at diagnosis over 30 and CNS involvement was associated with lower OS, but this was not statistically significant. Rapid disease progression or refractoriness to treatment was observed in patients with spleen and liver involvement. Especially in patients with poor prognostic features, vinblastine/steroid-based treatments may be insufficient in primary care. Multicenter, prospective studies are needed better to determine the clinical and prognostic features of adult LCH and to develop appropriate treatment strategies.

Keywords: Adult. Langerhans cell histiocytosis. BRAF.

Geliş Tarihi: 26.Ağustos.2022
Kabul Tarihi: 30.Kasım.2022

Tuba ERSAL
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD,
Hematoloji BD., Bursa.
Tel.: 0506 711 76 85
E-posta: tubaersal@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398
Cumali YALÇIN: 0000-0002-5129-2977
Bedrettin ORHAN: 0000-0003-3970-2344
Ömer CANDAR: 0000-0001-7602-6926
Sinem ÇUBUKÇU: 0000-0001-9623-8096
Tuba GÜLLÜ KOCA: 0000-0003-4168-2821
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), en sık kemikleri ve cildi etkileyen neoplastik bir histiyositozdur. Kemik iliği, karaciğer, dalak, akciğerler, merkezi sinir sistemi ve diğer organları da tutabilir. Histiyositik bozukluklar LHH ve Langerhans dışı histiyositoz olarak kategorize edilir. Tarihsel olarak eozinofilik granüloma (kemikte soliter kitle veya yaygın tutulum), Hand-SchüllerChristian hastalığı ve Letterer-Siwe hastalığı etiyolojileri bilinmeyen, histiyosit kökenli hastalıklar olduğundan histiyositozis-X adı altında toplanmışlardır¹. LHH nadirdir, ancak çocuklarda (özellikle küçük çocuklarda) yetişkinlerden çok daha yaygındır. İnsidansı çocuklarda yaklaşık 4.6/1000000 iken erişkinlerde 1-2/1000000'dur². LHH'nin CD1a+/CD207(langerin) + neoplastik hücreleri kemik iliği miyeloid dendritik hücrelerinden gelişir. BRAF V600E mutasyonu vakaların yarısından fazlasında mevcuttur³⁻⁵. Son kanıtlar (LHH-III Trial of the Histiosit Society'nin yayınlanmamış ön verileri), 12 aylık tedavi süresinin, 6 aylık toplam tedaviye kıyasla reaktivasyon oranını azalttığını göstermektedir. Tam anında multi-sistemik (MS) tutulumu olan LHH'li hastaların klinik seyri değişken olabilir. Riskli organ tutulumu olmayanlar ve standart başlangıç tedavisine yanıt veren riskli organ (karaciğer, dalak ve hematopoietik sistem) tutulumu olanlar, uzun süreli sağkalım için mükemmel bir şansa sahiptir. Prednizon (PRED) ve vinblastin (VBL) kombinasyonunun minimal toksisite⁶⁻⁸ ile etkili tedavi olduğu kanıtlanmıştır ve bu nedenle sistemik tedavinin endike olduğu hastalar için başlangıç tedavisidir. Tedavinin ilk 6 haftasında yanıt vermeyen, özellikle klinik progresyonu belirgin olan riskli organ tutulumu olan hastalar kötü prognoza sahiptir^{7,9,10}. Bu hastalarda erken dönemde tedavinin yoğunlaştırılması gerekir. Yanıt değerlendirilmesi 2-3 kür kemoterapiden sonra yapılır¹¹.

LHH esas olarak çocukları etkilediği varsayılan nadir bir hastalıktır. Çocuklarla ilgili hastalık özellikleri daha iyi tanımlanmasına rağmen yetişkin hastaların klinik özellikleri, standart bir tedavi yaklaşımı, tedavi sonuçları ve hastalığa yaklaşım ile ilgili olarak kanıtı dayalı veri oldukça azdır. Bu nedenle biz de Mart 2000'den Mart 2022'e kadar hematoloji kliniğimize sevk edilen LHH tanılı 16 yetişkin hastayı geriye dönük olarak inceledik.

Gereç ve Yöntem

Hastalar: Mart 2000 ile Mart 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'ne sevk edilen LHH tanılı 16 yetişkin hastayı geriye dönük olarak inceledik. Çalışmaya 18 yaş altı olan ve primer pulmoner LHH tanılı hastalar alınmadı. Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurul tarafından onaylandı.

Tanı ve klinik değerlendirme: On altı hastaya histopatolojik bulgulara ve CD1a ve CD207'nin immünohistokimyasal ekspresyonuna dayanarak LHH teşhisi kondu. Tüm hastalar tam bir fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyografik değerlendirme [manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET-BT)] yoluyla yeniden değerlendirildi. Gerekirse galyum-67 sintigrafisi de yapıldı.

Hastalar herhangi bir organda tek lezyonu olan tek odaklı, herhangi bir organda çoklu lezyonu olanlar tek sistem çok odaklı ve ≥ 2 organ/sistem tutulumu olanlar MS olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. Riskli organlar karaciğer, dalak ve hematopoietik sistem olarak tanımlandı.

BRAF-V600E analizi: Parafin blok örneğinden (veya periferik kan plazmasından) izole edilen DNA materyalinden, BRAF geni V600E mutasyonu Real time PCR yöntemi ile çalışılmıştır.

Tedavi ve sonuçlar: Sistemik tedaviye ihtiyaç duyan hastalar için birinci basamak tedavi olarak vinorelbin/prednizonon temelli tedavi uygulandı. Lokal tedavi olarak da radyoterapi ve total cerrahi eksizyon uygulandı.

İstatistiksel analiz: Veriler ve sağkalım arasındaki ilişkide normal dağılım gösterenler için Pearson, normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Olaysız sağkalım (EFS) ve genel sağkalım (OS), tedavinin başlangıcından hastalık progresyonuna veya ölümüne kadar veya son takibe kadar hesaplandı. EFS ve OS, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edildi ve log-rank analizi ile karşılaştırıldı. Ortak değişkenlerin sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için Cox modelleri kullanıldı. p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Merkezimize 22 yıllık süreçte 16 hasta LHH tanısı ile sevk edildi. Hastaların tanı anındaki ortanca yaş 30,5 yıl (20-60 yıl) olup %68,7'si erkekti. Dokuz hastada (%56,25) tek bölge tutulumu mevcuttu; 7 hastada (%43,75) MS hastalık saptandı. Üç hastada riskli organ tutulumu mevcuttu. Görüntüleme olarak hastaların %43.75'inde (n:7) BT, %37.5'unda (n:6) PET-BT, %31.25'inde (n:5) MR, %6.25'inde (n:1) sintigrafi ve %6.25'inde (n:1) de düz grafi çekildi. Tutulu alanlar Şekil 1'de özetlenmiştir. Hastalarda en sık kemik ve akciğer tutulumu (%43.75) sonrasında ise santral sinir sistemi (SSS) tutulumu (%31.25) mevcuttu. SSS tutulumu olan 5 hastanın 1'inde «empty» sella, 2'sinde hipofizde kitle lezyonu vardı. Üç hastada ise diabetes insipidus (DI) bulguları mevcuttu. SSS tutulumu olan hastaların 2'si (%75'i) eksitus oldu. Diğerleri ise vemurafenib ile kısmi yanıtli

Langerhans Hücreli Histiositoz

olup hayattadır. Hastaların ancak 4'ünde periferik kandan BRAF V600E mutasyonu çalışılabilir ve %20'sinde (n:1) pozitiflik saptandı. Hasta ve hastalık özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların tanıdaki laboratuvar verileri ve sağkalım süreleri ile olan ilişkisi Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hasta ve hastalık özellikleri

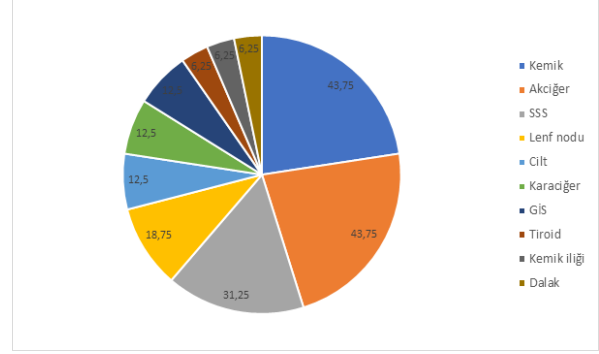
Hasta özellikleri	n	%
Hasta sayısı	16	100
Cinsiyet		
Kadın	5	31.3
Erkek	11	68.7
Başlangıç semptomu		
Baş ağrısı	3	18.75
Kemik ağrısı	9	56.25
Cilt lezyonu	2	12.5
Poliüri-polidipsi	1	6.25
Denge bozukluğu	1	6.25
Hastalık sınıflaması		
MS	8	50
Tek sistem tutulumlu	8	50
Tek odaklı	6	37.5
Çok odaklı	2	12.5
Litik kemik lezyonu	7	43.75
Tek	3	18.75
Multiple	4	25
BRAF ^{V600E} mutasyonu		
Pozitif	1	6.25
Negatif	3	18.75
Bilinmiyor	12	75

Kısaltmalar: MS: multi sistemik.

Tablo II. Laboratuvar bulguları ile sağkalım arasındaki ilişki

Laboratuvar değişkenleri	Median	Min.-maks.	p
Hemoglobin (g/dL)	13.3	9.37-17.9	0.387
Lökosit ($\times 10^9$ /L)	8.8	5.2-17	0.261
Nötrofil ($\times 10^9$ /L)	5.4	2.9-13.3	0.196
Lenfosit ($\times 10^9$ /L)	2.4	1.0-4.9	0.325
Monosit ($\times 10^9$ /L)	0.6	250-1080	0.138
Trombosit ($\times 10^9$ /L)	295	160-580	0.99
CRP (mg/dL)	1.3	0.7-13.7	0.434
LDH (U/L)	166	129-351	0.301
B2M (mg/dL)	1732	960-3218	0.364
Albümin (g/L)	4.5	2.5-4.8	0.195
ALP (U/L)	77	70-899	0.336
Kalsiyum (mg/dL)	9.1	8.7-10	0.093
Feritin (μ g/L)	145	9-309	0.425

Kısaltmalar: CRP: C-reaktif protein, LDH: laktatdehidrogenaz, B2M: Beta 2 mikroglobülin, ALP: alkalen fosfataz
*p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.



Şekil 1.

Tutulu alan oranları

Sistemik tedavi endikasyonları, hastalığın MS olması ve semptomatik SSS tutulumunun olmasıydı. Onaltı hastanın 8'ine (%50) lokal tutulum nedeni ile cerrahi eksizyon veya radyoterapi (RT) uygulandı. Bunlardan 5 hastaya sadece cerrahi eksizyon, 3 hastaya ise tek başına RT uygulanmıştı. Lokal hastalığı olan hastaların tamamı yanıtı olup hayattadırlar. RT 7 hastaya uygulandı. Bunlardan 4'ü kemoterapi ile kombine olarak aldı. Hastaların 8'ine (%50) de sistemik tedavi verildi. Birinci basamak sistemik tedavi olarak 8 hastaya VLB+PRED tedavisi önce remisyona indüksiyonu olarak 6 kür, sonra 12 ay idame tedavisi olarak uygulandı. Kemoterapi uygulanan 7 hastanın 3'ünde tam yanıt (TY), 2'inde kısmi yanıt (KY) alındı. Hastaların 1'inde yanıtızsızlık mevcuttu. Bir hastada ise erken kayıp nedeni ile tedavi yanıtı değerlendirilemedi. Hastaların 3'ünde (%37.5) nüks saptandı. Bu hastalarda 2'si ilk tedaviden 1 yıl sonra, 1 hasta ise 2 yıl sonra nüks etti. İkinci sıra tedavi olarak kladribin, sitarabin ve vemurafenib tedavileri uygulandı. Ayrıca Dİ'li 3 hastaya da antiödematik hormon (ADH) analogu tedavisi uygulandı. Uygulanan tedavi ve tedavi yanıtları Tablo III'de özetlenmiştir. Hastaların 5'i (%31.25) eksitus oldu. Eksitus olan hastaların tamamı MS hastalığı ve riskli organ tutulumu olan hastalar idi. Hastaların biri tedavinin erken döneminde sepsisten kaybedildi. Biri ilk sıra tedaviye 2 yıl yanıtı kaldıktan sonra nüks etti ve kladribin tedavisi sırasında eksitus oldu. Biri çoklu kurtarma tedavilerine (vemurafenib, kladribin, imatinib, hidroksiüre, kobimetinib) rağmen primer refrakter kabul edildi ve 51 ay sonra hastalık progresyonuyla kaybedildi. Bir hastamız KT+RT'ye kısmi yanıtı iken SSS progresyonu ile eksitus oldu. Sonucu hasta ise yine KT'ye kısmi yanıtı iken hastalık progresyonuyla kaybedildi. On bir hasta (%68,75) hayatta olup bunların bir tanesi vemurafenib tedavisi ile kısmi yanıtı olarak takip edilmektedir. Median OS'e ulaşamadı (aralık 5-112 ay) ve 3 yıllık OS %79.8, 5 yıllık OS %57 idi. Otuz yaş üzerindeki hastaların sağkalımı daha düşük bulundu. Otuz yaş altı hastaların median OS'sine ulaşamamışken (7-112 ay) 30 yaş üzeri hastalarda median OS 48ay (5-97) idi.

Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.2$). Median EFS'e ulaşamadı. İki yıllık ve 3 yıllık EFS sırasıyla %67 ve %59 idi. MS hastalığı olanların OS verileri MS hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha kötüydü ($p=0.02$). OS ve EFS sonuçları Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo III. Tedavi ve tedaviye yanıt durumu

Değişkenler	n	%
Birinci sıra tedavi	16	100
Sistemik KT (vinblastin+steroid)	4	25
RT	3	18.75
Sistemik KT+RT	4	25
Cerrahi rezeksiyon	5	31.25
Yanıt durumu	8	50
TY	3	37.5
KY	3	37.5
Yanıtız	1	12.5
Değerlendirilemeyen	1	12.5
Nüks		
Var	3	18.75
Yok		
Son durum		
Hayatta	11	68.7
Eksitus	5	31.3

Kısaltmalar: KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, TY: tam yanıt, KY: kısmi yanıt.

Tablo IV. OS ve EFS verileri

Değişkenler	Median (ay)/%	Min-maks (ay)	p
Genel OS	Ulaşılamadı	5-112	
3 yıllık OS	%79.8		
5 yıllık OS	%57		
<30 yaş OS	Ulaşılamadı	7-112	0.2
>30 yaş OS	48	5-97	
MS hastalığında OS	48	7-91	0.02*
Tek organ tutulumlu hastalığında OS	Ulaşılamadı	5-97	
SSS tutulumu olanlarda OS	48	5-97	0.18
SSS tutulumu olmayanlar OS	Ulaşılamadı	7-112689512	
EFS	Ulaşılamadı	5-112	
2 yıllık EFS	%67		
3 yıllık EFS	%59		

Kısaltmalar: OS: genel sağkalım, EFS: olaysız sağkalım, MS: multi sistemik.
* $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada 2000-2022 yılları arasında LHH/EG tanısı almış 16 hastanın klinik özellikleri, aldıkları tedaviler, tedavi sonuçları ve sağkalımları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda erkek kadın oranı literatürle uyumlu olacak şekilde yaklaşık 2:1 idi. Hastaların çoğunda (%56.25) tek bölge tutulumu vardı. En fazla tutulan alanlar kemik ve akciğer olup üçüncü sırada SSS vardı. Riskli organ tutulumu oranı %18.75 (n:3) idi.

LHH'de litik kemik lezyonları hastaların %30-50'sinde görülebilir^{12,13}. Sıklıkla kafatası ve diş bölgelerini tutar. Tutulan diğer bölgeler ise pelvis, omurlar, kaburgalar ve ekstremitelerdir^{14,15}. 18F-florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografisi (FDG-PET/BT), kemik lezyonu tespiti için oldukça hassastır ve BT ve MRI gibi diğer görüntüleme çalışmalarından üstündür¹⁶. Bizim çalışmamızdaki 16 hastanın 7'sinde (%43.75) litik kemik lezyonu saptandı. Bunların 3'ü tek lezyon, 4'ü multiple lezyon şeklindeydi. Bunları tespitinde 4 hastada PET-BT 3 hastada ise BT kullanıldı.

Kemik iliği tutulumu da olabilir ancak sıklığı bilinmemektedir¹⁷. Bizim hastalarımızda literatürle uyumlu olarak kemik iliği tutulumu oldukça nadir idi (n:1).

Dalak ve karaciğer tutulumu erişkin hastaların yaklaşık %10-15'inde bildirilmiştir¹⁸. Karaciğer tutulumu parankimal infiltrasyonlu erken evre hastalık (hepatomegali, tümörlü nodüller, hafif kolestaz) ve hızla son evre karaciğer yetmezliğine ilerleyebilen ve geç evre sklerozan kolanjit benzeri hastalık (şiddetli kolestaz) olarak iki şekilde ortaya çıkabilir¹⁹. Bizim serimizde de dalak tutulumu %6.25 (n:1) karaciğer tutulumu %12.5 (n:2) olmak üzere nadir saptandı. Bir hastamızda hızla karaciğer yetmezliği tablosu gelişti ve karaciğer tutulumu histopatolojik olarak kanıtlandı. Hasta sistemik tedaviye rağmen hızla kötüleşti ve eksitus oldu. Karaciğer tutulumu olan diğer hastada ise MS hastalığına sahipti. Çoklu KT'lere rağmen refrakter seyretti ve eksitus oldu.

Literatürde izole cilt tutulumu %5-10 ve MS hastalığının parçası olarak da %20-50 oranında görülmektedir^{13,20}. Bizim serimizde cilt tutulumu %12.5 (n:2) idi ve iki hastada da MS hastalığının bir parçasıydı.

Tek odaklı LHH yetişkinlerde sıklıkla tedavi edilebilir ve birçok olguda lokal tedaviler yeterli olabilir²¹. Hastalığın konumuna bağlı olarak cerrahi rezeksiyon tercih edilebilir. Lokal tedavilere (hipofiz, SSS, kalp) uygun olmayan tek odaklı hastalık, sistemik tedavilerle çok sistemli hastalığa benzer şekilde tedavi edilmelidir. RT, sınırlı sayıda lezyonu olan (<3) semptomatik kemik hastalığı için etkili bir seçenektir¹⁸. Bizim çalışmamızdaki tek bölge tutulumu olan 8 hastanın 5'ine sadece cerrahi eksizyon, 3'üne de sadece RT uygulandı. Hepsinde TY elde edildi.

Tek sistem multifokal ve MS hastalığının optimal tedavisi, prospektif çalışmaların azlığı nedeniyle erişkin LHH'de net değildir. Bunlar genel olarak vinka

Langerhans Hücreli Histiositoz

alkaloid/steroid bazlı ve antimetabolit bazlı (kladribin, sitarabin) rejimler olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. Vinka alkaloid/steroid bazlı tedaviye yanıt oranları genellikle yüksek (%70-80) olmasına rağmen, başarısızlık/nüks oranları %40-80'dir^{22,23}. Prospektif bir çalışmada metotreksat+sitarabin rejimi ile %88'lik yanıt sağlanmış ve 3 yıllık progresyon oranı %32 saptanmıştır²⁰. Retrospektif çalışmalar, kladribini birinci sırada veya nüks sırasında alan hastalarda yüksek yanıt oranlarını (%79-90) bildirmiştir^{24,25}. Klofarabinin de refrakter pediatrik LHH'de etkinliği gösterilmiştir²⁶. Diğer sistemik tedaviler (bisfosfonatlar, immünomodülatör ilaçlar, hidroksiüre, oral düşük doz metotreksat, hematopoetik kök hücre nakli, BRAF inhibitörleri) küçük seriler ve olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir.

Çalışmamızda tedavi endikasyonu hastaların %50'sinde (n:8) mevcuttu ve tamamına birinci basamak tedavi olarak VBL+PRED tedavisi indüksiyon ve idame tedavisi olarak uygulandı. Bu 8 hastanın 4'üne kombine RT de verildi. Bu tedavi ile genel yanıt oranı (GYO) %75, TY %37.5 ve KY %37.5 idi. Genel hasta popülasyonunda ise GYO %87,5, TY %68,75, KY %18,75 idi.

Median OS'e ulaşamadı (5-112 ay) ve 3 yıllık OS %79,8, 5 yıllık OS %57 idi. Otuz yaş üzerindeki hastaların sağkalımı daha düşük bulundu. Otuz yaş altı hastaların median OS 'sine ulaşamamışken (7-112 ay), 30 yaş üzeri hastalarda median OS 48ay (5-97 ay) idi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.2). Ayrıca MS hastalığı olanların OS verileri MS hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha kötüydü (p=0.02).

Median takip süresinde 16 hastanın 3'ü (%18.75) nüks etti. Nüks olguların hepsi MS hastalığı olanlardı. Tedavi başarısızlığı olan veya nükseden hastalarda 2. sıra tedavi seçeneklerimiz kladribin, sitozin arabinozid ve vemurafenib oldu. Yanıt sağlanamayan primer refrakter bir olgumuza hidroksiüre, imatinib, klofarabin, kobimetinib verilmesine rağmen yanıt alınmadı. Üç hastada vemurafenib kullandık (Merkezimizde o dönemde BRAFV600E mutasyonu bakılmadığından endikasyon dışı onam alınarak vemurafenib başlandı. Sonraki süreçte elde edilen BRAF mutasyon sonuçlarında hastalardan birinde pozitiflik diğer ikisinde negatiflik saptandı). İki hasta (biri BRAF pozitif) kısmi yanıt, bir hasta ise yanıtızsı. Tek bölge tutulumu olan hastaların hepsi hayatta ve nüks yaşanmadı. Nüks oranının literatüre göre düşük saptanmasının vaka sayısının az olması ve tek bölge tutulumlu hasta sayısının fazla olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Bu çalışmanın en büyük sınırlamaları tek merkezli retrospektif bir çalışma olması, olgu sayısının az olması ve hastaların az bir kısmından BRAF mutasyonu bakılabileceğiydi.

Sonuç olarak, çalışmamızda MS hastalık bulunması mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili saptandı. MS hastalığı olanlarda prognoz daha kötüydü. Tanı yaşının 30'u üzerinde olması ve SSS tutulumu bulunması da daha düşük OS ile ilişkiliydi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dalak ve karaciğer tutulumu olan hastalarda hızlı hastalık progresyonu ya da tedaviye refrakterlik izlendi. Tedaviye yanıt oranı MS hastalığı oranlarda TY oranı oldukça düşüktü (%37,5). Özellikle kötü prognostik özellikleri olan, yüksek riskli olduğu düşünülen hastalara birinci basamakta vinblastin/steroid bazlı tedaviler yetersiz kalabilir. Erişkin MS LHH'da klinik ve prognostik özelliklerinin daha iyi belirlenebilmesi, erişkin hastalara uygun yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 08/06/2022
Karar No:2022-12/11

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: T.E., V.Ö., F.Ö.; Veri toplama ve işleme: T.E., S.Ç., T.G.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: F.Ö., V.Ö., R.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.E., C.Y., B.O., Ö.C.

Destek ve Teşekkür Beyanı

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Lichtenstein L. Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol.* 1953;56(1):84-102.
2. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *The New England journal of medicine.* 2018;379(9):856-68.
3. Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med.* 2014;211(4):669-83.
4. Allen CE, Li L, Peters TL, Leung HC, Yu A, Man TK, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol.* 2010;184(8):4557-67.
5. Luche H, Ardouin L, Teo P, See P, Henri S, Merad M, et al. The earliest intrathymic precursors of CD8α(+) thymic dendritic cells correspond to myeloid-type double-negative 1c cells. *Eur J Immunol.* 2011;41(8):2165-75.
6. Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23(2):72-80.
7. Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood.* 2008;111(5):2556-62.
8. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(14):2435-41.

9. Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gadner H. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(6):581-5.
10. Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2001;138(5):728-34.
11. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013;8(1):72.
12. Goyal G, Hu M, Young JR, Vassallo R, Ryu JH, Bennani NN, et al. Adult Langerhans cell histiocytosis: A contemporary single-institution series of 186 patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(15_suppl):7018-.
13. Aricò M, Girschikofsky M, Génèreau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer.* 2003;39(16):2341-8.
14. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer.* 1999;85(10):2278-90.
15. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer.* 1995;76(12):2471-84.
16. Obert J, Vercellino L, Van Der Gucht A, de Margerie-Mellon C, Bugnet E, Chevret S, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(4):598-610.
17. Kim HK, Park CJ, Jang S, Cho YU, Park SH, Koh KN, et al. Bone marrow involvement of Langerhans cell histiocytosis: immunohistochemical evaluation of bone marrow for CD1a, Langerin, and S100 expression. *Histopathology.* 2014;65(6):742-8.
18. Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood.* 2022;139(17):2601-21.
19. Hatemi I, Baysal B, Senturk H, Behzatoglu K, Bozkurt ER, Ozbay G. Adult Langerhans cell histiocytosis and sclerosing cholangitis: a case report and review of the literature. *Hepatol Int.* 2010;4(3):653-8.
20. Cao XX, Li J, Zhao AL, He TH, Gao XM, Cai HC, et al. Methotrexate and cytarabine for adult patients with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis: A single arm, single center, prospective phase 2 study. *American Journal of Hematology.* 2020;95(9).
21. Hu M, Goyal G, Young J, Rech K, Bennani NN, Shah MV, et al. Clinical Features and Outcomes of Unifocal Adult Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood.* 2019;134:1667.
22. Tazi A, Lorillon G, Haroche J, Neel A, Dominique S, Aouba A, et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):95.
23. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClain KL. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One.* 2012;7(8):e43257.
24. Goyal G, Abeykoon JP, Hu M, Young JR, Shah MV, Bennani NN, et al. Single-agent cladribine as an effective front-line therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol.* 2021;96(5):E146-e50.
25. Néel A, Artifoni M, Fontenoy AM, Tessoulin B, Lorillon G, Cohen-Aubart F, et al. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. *Br J Haematol.* 2020;189(5):869-78.
26. Simko SJ, Tran HD, Jones J, Bilgi M, Beaupin LK, Coulter D, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):479-87.