

Hodgkin Lenfoma

Hodgkin Lymphoma

Nergiz Erkut^{1,a,*}

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

*Corresponding author e-mail: drnusta@hotmail.com

^a<https://orcid.org/0000-0002-6683-0432>

ÖZET

Hodgkin lenfoma (HL), lenfatik sistemin nadir görülen malign bir neoplazisidir. Tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Sıklıkla gençlerde izlenmekle birlikte, daha az oranda yaşlılarda da gözlenmektedir. HL, germinal merkez B lenfositlerden kaynaklanan ve tümöral mikroçevrede belirgin inflamatuvar hücre artışı ile karakterize bir malignensidir. Klinik ve patolojik özellikleri farklı olan klasik HL ve nodüler lenfosit-predominant HL (NLPHL) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Klasik HL vakaların %90-%95'ini, NLPHL ise %5-10'unu oluşturmaktadır. Kemoterapi ve/veya radyoterapi ile hastaların yaklaşık %80'inde kür sağlanmaktadır. Bu derlemede HL'nin epidemiyoloji, etiyoloji, patobiyoloji, klinik, tanı ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, Klinik, Tanı, Tedavi

ABSTRACT

Hodgkin lymphoma (HL) is a rare malignant neoplasm of the lymphatic system. It accounts for approximately 10% of all lymphomas. Although it is frequently observed in young people, it is observed less frequently in the elderly. HL is a malignancy that originates from the germinal center B lymphocytes and is characterized by a marked increase in inflammatory cells in the tumoral microenvironment. There are two types, classical HL and nodular lymphocyte-predominant HL (NLPHL), which have different clinical and pathological features. Classical HL accounts for 90-95%, and NLPHL 5-10% of cases. Approximately 80% of patients are cured with chemotherapy and/or radiotherapy. This review will focus on the epidemiology, etiology, pathobiology, clinic, diagnosis and treatment of HL.

Keywords: Clinic, Diagnosis, Hodgkin lymphoma, Treatment

GİRİŞ

Hodgkin lenfoma (HL) lenfoid sistemin nadir görülen bir malignensisidir. Klasik HL ve nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır.¹ Tedavi ile yüksek kür oranlarına sahiptir.²

1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

HL'nin görülme sıklığı yılda 2-3/100.000 kişidir.³ Hastalığın ilk piki yaşamın 3. dekatında, ikinci piki ise 60 yaş sonrasında izlenmektedir.⁴ Genç erişkinlerde nodüler sklerozan tip daha sık izlenirken, çocuk, yaşlı ve immünsüpresif kişilerde mikst sellüler tip daha fazla gözlenmektedir.⁵

HL gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Tek yumurta ikizleri ve immünolojik fonksiyonları düzenleyen genlerdeki polimorfizime sahip olan kişilerde HL görülme sıklığının fazla olması genetiğin önemli olduğunu göstermektedir.⁶ Diğer taraftan Epstein-Barr virüs (EBV) ve Human immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi enfeksiyon ajanlarının da HL görülme riskini artırdığı söylenmektedir. HL biyopsi örneklerinin %30-50'sinde EBV genomu tespit edilmiştir. EBV ilişkili vakalar mikst sellüler tip ve yaşlılarda daha sık izlenirken, nodüler sklerozan tip ve genç erişkinlerde daha az tespit edilmektedir. HIV enfeksiyonu HL gelişme riskini yaklaşık 10-20 kat artırmaktadır.¹ Ayrıca belirli sosyoekonomik çevredeki alışkanlıklara sahip olanlarda da HL görülme oranının arttığı belirtilmektedir.⁶

2. Patofizyoloji

Klasik HL, germinal merkez B hücre kaynaklı bir lenfomadır.⁶ Malign hücreler olan Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) hücreleri biyopsi materyalinin %1-5'lik kısmını oluşturmaktadır.¹ Bu hücrelerde CD19, CD20, CD79a ve CD79b gibi klasik B hücre markırlarının kaybı söz konusudur. Klasik HL'de NF- κ B, JAK-STAT ve aberran kinaz aktivitesini gösteren yolaklar gibi hücre içi sinyal yol aktivasyonu mevcuttur ve bu yolaklar hücre proliferasyonu ve apoptoz direnci sonucunda malign hücrelerin oluşmasını sağlamaktadır.⁷ HRS hücreleri bilobule çekirdekli, belirgin eozinofilik çekirdekcik ile karakterizedir. Bu hücrelerin etrafında klasik HL histolojik subtipine göre değişen klonal olmayan lenfosit, nötrofil, eozinofil, histiosit, plazma hücresi ve fibroblastları içeren inflamatuvar hücreler bulunmaktadır. Buna göre klasik HL'nin nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfosit zengin ve lenfosit fakir tip olmak üzere 4 tipi mevcuttur. Nodüler sklerozan tip

fibroblast benzeri hücreler ve fibrozis, mikst sellüler tip inflamatuvar hücrelerin olduğu polimorfik reaktif infiltrasyon, lenfosit zengin tip artmış lenfositler ve lenf nodunun mantle ve marjinal bölgesinde izlenen HRS hücreleri ve lenfosit fakir tip azalmış lenfositler ve artmış HRS hücrelerinin varlığı ile karakterizedir.¹ Klasik HL'de HRS hücreleri ile immün hücreler karşılıklı yakın ilişki içerisinde olup, salgılanan sitokin ve kemokinler otokrin ve parakrin etki ile tümör hücresinin daha da büyümesine neden olmaktadır. Ayrıca HRS hücreleri immün hücrelerin tanınması ve düzenlenmesinde rol oynayan genlerdeki mutasyonlar sonucunda immün sistemden kaçabilirler. HRS hücrelerinde 9p24.1 kromozom üzerinde bulunan proglamlanmış ölüm reseptör ligandı (PDL)1 ve PDL2 gen ekspresyonunun arttığı gözlenmektedir. Bu sayede doğal öldürücü ve sitotoksik T lenfositlerin immün yanıtından kaçabilmektedir.^{1,7}

NLPHL'de izlenen malign lenfosit predominant (LP) hücreler de, klasik HL'ye benzer şekilde germinal merkez B hücrelerden kaynaklanmaktadır. LP hücreler patlamış mısır görüntüsüne benzemektedir. Bu hücrelerin yanında foliküler dendritik hücreler ve histiositlerde tümör mikroçevresinde yer almaktadır.^{1,7} Gen ekspresyon çalışmalarında LP hücrelerin hem HRS hücrelerine hem de malign B hücrelerine benzediği tespit edilmiştir.⁸ NLPHL'de de NF- κ B ve aberran kinaz aktivitesini gösteren yolakların aktivasyonu mevcuttur.^{1,7}

3. Klinik ve Laboratuvar

Klasik HL'li hastaların yaklaşık %30'unda konstitüsyonel semptomlar izlenmektedir. B semptomları açıklanamayan 38°C üzerinde olan ateş, açıklanamayan aşırı gece terlemesi ve açıklanamayan 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla olan kilo kaybı olarak tanımlanmaktadır. Ateş sıklıkla düzensiz ve hafiftir, fakat nadiren Pel-Ebstein ateşi denilen 1-2 haftalık siklik periyodlarla izlenen ateş de görülebilmektedir. HL hastaların bir kısmında yaygın kaşıntı ve alkol kullanımından sonra gelişen lenfadenopati (LAP) ağrısı olabilmektedir. Toraks bölgesinde büyük kitleleri olan hastalarda ise öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve nadiren hemoptizi izlenebilmektedir. Klasik HL'li hastaların yaklaşık %80-85'inde supradiyafragmatik LAP, %10-15'inde ise infradiyafragmatik LAP mevcuttur. Sıklıkla servikal ve supraklavikular bölgede izlenen LAP komşuluk yolu ile yayılım göstermektedir. LAP'lar sıklıkla hassas olmayan, lastik kıvamındadır. Nadiren vena kava

süperiora bası yaparak yüzde ödem, boyun ve üst göğüs kısmındaki venlerde belirgenleşmeye neden olabilmektedir.^{5,9}

NLPHL'de ise hastaların çoğunda servikal, aksiler veya ingüinal bölgede lokalize LAP izlenmektedir. B semptomları, bulky hastalık (En uzun çapı 10 cm üzerinde olan ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle) ve mediastinal tutulum oldukça nadirdir.⁵

HL hastaların tam kan sayımlarında nötrofili, eozinofili, lenfositopeni, anemi ve trombositoz izlenebilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği tespit edilebilmektedir ve bu hastalık prognozu ile ilişkilidir. Bazı hastalarda HRS hücrelerinin 1,25-dihidroksivitamin D salgılanmasına bağlı olarak hiperkalsemi gözlemlenmektedir.^{5,6,9}

4. Tanı ve Evreleme

HL tanısında altın standart eksizyonel lenf nodu biyopsisidir. Alternatif olarak ulaşılması zor, sinir veya damar gibi dokularla yakın ilişkisi olan LAP için tru-cut biyopsisi de kullanılabilir. Biyopsi materyalinin morfolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi gereklidir. Klasik HL'de morfolojik olarak lenfosit, histiosit, nötrofil, eozinofil, plazma hücresi ve fibroblastların olduğu inflamatuvar infiltrasyon ile birlikte HRS hücreleri gözlenir. İmmünohistokimyasal olarak HRS hücrelerinde %95-100 oranında CD30, %75-85 oranında CD15 pozitifdir. CD20, OCT2, BOB.1 gibi B hücre belirteçleri ve CD3, ALK gibi T hücre belirteçleri ise negatiftir. İn situ hibridizasyon yöntemiyle hastaların %30-40'ında EBV pozitif olarak saptanır. NLPHL ise morfolojik olarak LP veya patlamış mısır görünümüne hücreler izlenmektedir. LP hücreler CD20, PAX5, OCT2 ve BOB.1 pozitifdir. CD30, CD15 ve EBV ise negatiftir.^{5,6,9}

HL hastalarında tanı anında hikaye, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, 18FDG-pozitron emisyon tomografi (PET)/BT ve/veya kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) içeren radyolojik görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Ayrıca ileri yaş ve/veya kalp hastalık öyküsü olan hastalara ekokardiyografi ve ileri yaş ve akciğer hastalağı olan ve bleomisin planlanan hastalara ise solunum fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Bazı klavuzlarda PET/BT'de kemik iliğı tutulumu izlenmeyen hastalara kemik iliğı biyopsi (KİB) yapılmasına gerek olmadığı belirtilmektedir. Fakat PET/BT'de multifokal hipermetabolik kemik lezyonları

ve açıklanamayan sitopenisi olan hastalara KİB uygulanmalıdır. HL'nin evrelemesi modifiye Ann-Arbor sınıflamasına göre yapılmaktadır (Tablo 1).^{10,11} Erken evre hastalık evre I-II, ileri evre hastalık evre III-IV olarak tanımlanmaktadır.^{5,6}

Tablo 1. Modifiye Ann-Arbor evrelemesi

Evre	
I	Tek lenf nodu bölge tutulumu (I) veya lokalize tek ekstralenfatik organ veya doku tutulumu (IE)
II	Diyafragmanın tek bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölge tutulumu (II), diyafragmanın tek bir tarafında sınırlı ve bitişik ekstralenfatik organ veya doku tutulumu (IIE)
III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölge tutulumu
IV	Bir veya daha fazla yaygın ekstralenfatik organ veya doku tutulumu
Modifiye edici özellikler	
A	Asemptomatik
B	Açıklanamayan 38°C üzerinde olan ateş, açıklanamayan aşırı gece terlemesi ve açıklanamayan 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla olan kilo kaybı
E	Tek bitişik ektranodal alan tutulumu
S	Dalak tutulumu

5. Klinik Prognostik Faktörler

Erken evre HL, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), German Hodgkin Study Group (GHSG) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sistemlerine göre olumlu ve olumsuz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 2).^{1,12} İleri evre HL ise International Prognostic Score (IPS) sistemine göre risk değerlendirilmesi yapılmaktadır (Tablo 3).¹³

Tablo 2. Erken evre HL prognostik faktörleri

EORTC	GHSG	NCCN
MTO>0.35	MTO>0.33	MTO>0.33
ESH≥30 mm/h (B semptom varlığı)	ESH≥30 mm/h (B semptom varlığı)	B semptom varlığı
ESH≥50 mm/h (B semptom yokluğu)	ESH≥50 mm/h (B semptom yokluğu)	ESH≥50 mm/h
>3 nodal alan tutulumu	>2 nodal alan tutulumu	>3 nodal alan tutulumu
Yaş ≥50/yıl	Ekstranodal tutulum	Kitle >10 cm
Herhangi bir risk faktörünün varlığı olumsuz risk grubu olarak değerlendirilir.		

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, GHSG: German Hodgkin Study Group, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, MTO: Mediastinal torasik oran, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı.

Tablo 3. İleri evre HL prognostik faktörleri

IPS
Yaş ≥ 45 /yıl
Erkek cinsiyet
Evre 4
Lökosit sayısı $\geq 15 \times 10^9/L$
Mutlak lenfosit sayısı $< 0.6 \times 10^9/L$ veya $< \%8$
Hemoglobin < 10.5 g/dL
Albümin < 4 g/dL
Her bir faktör 1 puan

IPS: International Prognostic Score.

6. Tedavi

Klasik HL ve NLPHL tedavileri ayrı olarak değerlendirilecektir. Klasik HL’de erken evre-olumlu HL, erken evre-olumsuz HL ve ileri evre HL olmak üzere 3 farklı şekilde ele alınacaktır.

6.1. Birinci basamak klasik HL tedavisi

Klasik HL’li hastalarda risk adaptif tedavi yapılması önerilmektedir. Hastaların tanı anındaki evresi, prognostik faktörler ve komorbiditeleri dikkate alınarak tedavi planlanmalıdır.⁷

6.1.1 Erken evre-olumlu risk klasik HL tedavisi

Erken evre klasik HL’nin uzun dönem sonuçları oldukça iyidir. Fakat tedavi ile ilişkili sekonder kanser, kalp ve akciğer hasarı ile ilişkili uzun dönem toksisiteler endişe yaratmaktadır. Bu hastalarda 2 kür doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) ve tutulu alana 20 Gray (Gy) konsolidasyon radyoterapisi (RT) verilmesi önerilmektedir. HD10 çalışmasının 10-yıllık progresyonsuz sağ kalım (PSK) oranı %87, toplam sağ kalım (OS) oranı %94 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın uzun dönem takiplerinde %8 oranında sekonder kanser geliştiği gözlenmiştir.^{2,14-16}

6.1.2. Erken evre-olumsuz risk klasik HL tedavisi

Bu hastalarda genellikle 4 kür kemoterapi ile birlikte tedavi yanıtı ve tedavi yoğunluğuna bağlı olarak konsolidasyon RT verilmesi önerilmektedir. Dört kür ABVD ve tutulu alana 30 Gy konsolidasyon RT’si bir tedavi seçeneğidir.^{17,18} Erken evre-olumsuz risk HL hastalarına 4 kür ABVD ve tutulu alana 30 Gy konsolidasyon RT sonrasında 10 yıllık PSK oranı %84 olarak bulunmuştur.¹⁹ GHSG HD14 çalışmasında 4 kür ABVD veya 2 kür bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizon (eBEACOPP) ardından 2 kür ABVD tedavileri ve ardından her iki gruba konsolidasyon RT’si verilmiştir. İki kür eBEACOPP ve 2 kür ABVD alan hastalarda, 4 kür ABVD alan hastalara göre PSK’nın daha iyi olduğu, sekonder malignensi ve OS açısından bir fark izlenmediği tespit edilmiştir.^{20,21} GHSG HD17

çalışmasında, 2 kür eBEACOPP ve 2 kür ABVD tedavisi sonrasında PET-BT negatif ise konsolidasyon RT’nin gerekmediğini belirtilmiştir.²² Bu nedenle 2 kür eBEACOPP ve 2 kür ABVD diğer bir tedavi seçeneğidir. Fakat 4 kür ABVD sonrası konsolidasyon RT’nin verilmemesi sonuçları olumsuz etkilediği gösterilmiştir.¹⁵

6.1.3. İleri evre klasik HL tedavisi

İleri evre HL’de daha yüksek oranda relaps ve refrakterlik izlenmesinden dolayı daha yoğun tedavilerin verilmesi önerilmektedir. Günümüzde birçok ülkede ileri evre HL’de 6 kür ABVD kemoterapi ve tanı anında bulky lezyonu veya tedavi sonrasında rezidüel lezyonu bulunan hastalara RT verilmektedir.^{17,23} Bazı batı ülkelerinde ise daha yoğun bir tedavi olan eBEACOPP kemoterapisi uygulanmaktadır. İleri evre hastalarda ABVD ve eBEACOPP kemoterapi rejimlerin karşılaştırıldığı bir metaanalizde, eBEACOPP’nin ABVD’ye göre sağ kalım avantajının %7 oranında daha fazla olduğu tespit edilmiştir.²⁴ Buna karşın eBEACOPP kemoterapisinin sitopeni ve sekonder kanser gibi yan etkilerinin daha fazla olması endişeye neden olmaktadır.²⁵ Bu nedenle bir taraftan tümör kontrolünü sağlamak, diğer taraftan yan etkileri azaltmak amacıyla eskale ve deeskalet tedaviler geliştirilmiştir. Eskale tedavi yaklaşımında, 2 kür ABVD kemoterapisi sonrası çekilen interim PET-BT negatif ise 4 kür ABVD veya bleomisin ilişkili akciğer toksisitesinden kaçınmak için 4 kür AVD, interim PET-BT pozitif ise 6 kür eBEACOPP kemoterapisi uygulanmaktadır.^{26,27} Deeskalet yaklaşım ise 2 kür eBEACOPP kemoterapisi sonrası interim PET-BT negatif ise tedavi toksisitesini azaltmak için 4 kür ABVD tedavisi önerilmektedir.²⁸ İleri evre klasik HL hastalarının birinci basamak tedavisinde yeni ajanlar da girmeye başlamıştır. Brentuksimab vedotin (BV) anti-CD30 monoklonal antikoru ve monometil aurostatin E içeren bir antikor-ilaç konjugat ajandır. İleri evre klasik HL hastalarında, ABVD ile BV-AVD’yi karşılaştıran ECHELON1 çalışmasında, 3 yıllık PSK oranı ABVD alan hastalarda %76, BV-AVD alan hastalarda %83 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada BV-AVD alan hastalarda, ABVD alan hastalara göre relaps oranı %7 daha az izlenmiştir. BV-AVD kemoterapisinde periferik nöropati ve nötropeni daha fazla izlenmesine rağmen, bu yan etkilerin yönetilebilir olduğu gözlenmiştir.^{29,30}

Tedavi sonrası remisyona giren hastalar ilk 2 yıl 3-6 ayda bir kez, sonraki 3 yıl 6-12 ayda bir kez ve 5 yıl sonrasında yılda bir kez takip edilmesi önerilmektedir.

Takip semptom, fizik muayene ve kan tetkikleri ile yapılmalıdır. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük, lokalize kitle ve ağrısı olan hastalar radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Asemptomatik olan hastalarda rutin PET-BT yapılması önerilmemektedir.¹²

6.2. Relaps ve refrakter klasik HL tedavisi

Birinci basamak tedavi sonrası relaps veya refrakter klasik HL hastalarda yoğun kurtarma tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli (OKHN) yaklaşık %50 oranında kür sağlamaktadır. Bu hastalarda OKHN'ye remisyonda girmek sağ kalım açısından önemlidir.^{31,32} Bu nedenle hastalara 2 veya 3 kür sisplatin veya gemstabin temelli kemoterapi rejimleri önerilmektedir. Günümüzde sıklıkla deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (DHAP), ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), gemstabin, deksametazon, sisplatin (GDP), gemstabin, vinoralbin, lipozomal doksorubisin (GVP), etoposid, metilprednizolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (ESHAP) ve ifosfamid, gemstabin, vinoralbin, prednizon (IGE) kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Bu rejimler hem yeterli yanıt sağlamakta, hem de kemik iliği kök hücre mobilizasyonu için engel oluşturmamaktadır. Yapılan çalışmalarda yanıt oranları açısından karşılaştırıldıklarında bu rejimlerin birbirine herhangi bir üstünlüğü tespit edilmemiştir.⁶ OKHN öncesinde yüksek doz kemoterapi olarak karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan (BEAM) tercih edilmektedir.³² Tüm vücut ışınlaması sekonder kanser riskini belirgin bir şekilde artırdığından dolayı günümüzde artık tercih edilmemektedir. Fakat tanı anında bulky lezyonu olan veya persistan lokalize lezyonu olan hastalarda lokalize RT uygulanabilir.⁷ Relaps ve refrakter hastalarda OKHN yanıtlarını gösterebilen bir prognostik sistem geliştirilmiştir. Buna göre birinci basamak tedaviden sonra ilk 3 ay içinde relaps, relaps anında evre IV hastalık ve ≥ 5 cm lezyon, ECOG ≥ 1 olan ve ikinci basamak tedavi sonrası komplet yanıt izlenmeyen hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir.³³

OKHN öncesinde negatif PET-BT olması uzun dönem sağ kalım açısından oldukça önemlidir. BV'nin yoğun kemoterapi rejimlerine eklenmesi, OKHN öncesinde remisyona katkı sağlayabilmektedir.^{34,35} Ayrıca primer refrakter hastalık, erken relaps ve ektranodal hastalık varlığını içeren yüksek riskli klasik HL hastalarında OKHN sonrası konsolidasyon tedavisi olarak 16 kür BV kullanılmasının sonuçları olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.³⁶

OKHN sonrası relaps olan veya OKHN yapılamayan hastalarda BV ve PD-1 inhibitörleri (nivolumab, pembrolizumab) tedavi seçenekleri arasındadır. Klasik HL'de PD-1 ve PD-2 genlerinin kodlandığı 9p24.1 kromozomun uyarıldığı tespit edilmiştir. T hücrelerin inhibisyonu ve antitümör immün yanıtın bozulmasına neden olan PD-1 sinyal yolun inhibisyonunu sağlayan PD-1 inhibitörleri geliştirilmiştir.⁹ OKHN sonrası relaps olan klasik HL hastaların BV tedavisi sonrasında yanıt oranı %75, ortalama PSK süresi 5.6 ay olarak tespit edilmiştir.³⁷ OKHN ve BV tedavisi sonrası relaps olan hastalarda nivolumab ve pembrolizumab kullanımı ile yanıt oranı %70 ve ortalama PSK 15 ay olarak gözlenmiştir.^{38,39} Ayrıca relaps ve refrakter klasik HL hastalarında BV ve PD-1 inhibitör kombinasyonu umut vaat etmektedir.

Relaps ve refrakter klasik HL hastalarında allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) graft versus lenfoma etkisine neden olmaktadır. Fakat graft versus-host hastalığı gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Yan etkisi fazla olan miyeloablatif hazırlama rejiminden ziyade, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi tercih edilmektedir. Son zamanlarda yeni ajanların geliştirilmesiyle AHKHN tedavideki yeri azalmıştır.⁹

6.3. Nodüler lenfosit predominant HL tedavisi

Olumlu-risk evre IA NLPHL hastalarında tutulu alana RT verilmesi yeterlidir.^{40,41} Diğer olumlu-risk erken evre NLPHL hastalarına ise 2 kür ABVD ve tutulu alana RT, olumsuz-risk ileri evre NLPHL hastalarına ise 4 kür ABVD ve tutulu alana RT verilmesi önerilmektedir.⁶ Erken evre hastalara anti-CD20 monoklonal antikorun tedaviye eklenmesinin yararı net değildir. İleri evre NLPHL hastalarında ise eBEACOPP, CHOP veya bendamustin tedavilerine anti-CD20 monoklonal antikorun eklenmesi önerilmektedir.⁴²⁻⁴⁴ İleri evre NLPHL hastalarında ABVD yanıtlarının kötü olduğu tespit edilmiştir.⁴⁵

Relaps ve refrakter NLPHL hastalarında standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Öncelikle bu hastalarda agresif B-hücreli Non-Hodkign lenfoma (NHL) transformasyonu açısından doku biyopsisi yapılmalıdır. Biyopsi sonucu NLPHL ile uyumlu gelirse anti-CD20 monoklonal antikor, tutulu alana RT veya bu iki tedavi kombinasyonu verilebilir. Sıklıkla klinik olarak yavaş seyirli lenfomaya benzemesinden dolayı yoğun kurtarma tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapi ve OKHN'ye gerek yoktur. Fakat yüksek riskli hastalarda agresif tedavi gerekebilmektedir.^{46,47}

HL, tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturan nadir bir lenfatik sistem neoplazisidir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi ile hastaların yaklaşık %80'inde kür sağlanmaktadır. Son zamanlarda geliştirilen hedefe yönelik tedaviler ile yanıt oranlarında daha fazla artış gözlenmektedir. HL'nin özellikle de erken evrede tanı konulup tedavi edilmesi sağkalımı artırmaktadır. Bu nedenle hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve tedaviye başlanması gerekmektedir. Yanıtsız veya hastalığı tekrarlayan uygun hastalarda OKHN bir seçenektir.

Yazarlık katkı beyanı

Konsept ve dizayn:NE.

Makale yazımı:NE.

Yazar çıkar çatışması

Yazarın potansiyel bir çıkar çatışması yoktur.

Destek

Bu araştırma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th eds. International Agency for Research on Cancer. 2017:423-442.
2. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):1999-2007. doi:10.1200/JCO.2016.70.9410
3. National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results Program. Cancer stat facts: Hodgkin lymphoma. SEER <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>. 2019.
4. Storm HH, Klint A, Tryggvadóttir L, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic, and related tissue in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol.* 2010;49(5):694-712. doi:10.3109/02841861003631495
5. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Burns LJ, Linch DC. Williams Hematology. McGraw Hill. 10th eds. Spinner MA, Mou E, Advani RH. Hodgkin lymphoma. 2021; p: 1683-1711.
6. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma-Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J Clin Med.* 2021;10(5):1125. Published 2021 Mar 8. doi:10.3390/jcm10051125
7. Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Oct 20;7(1):79]. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):61. Published 2020 Jul 23. doi:10.1038/s41572-020-0189-6
8. Brune V, Tiacci E, Pfeil I, et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med.* 2008;205(10):2251-2268. doi:10.1084/jem.20080809
9. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2021;398(10310):1518-1527. doi:10.1016/S0140-6736(20)32207-8
10. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1861.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
12. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(4):322-334. doi:10.6004/jnccn.2022.0021
13. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3383-3388. doi:10.1200/JCO.2011.41.0910
14. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363(7):640-652. doi:10.1056/NEJMoa1000067
15. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786-1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394
16. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2835-2845. doi:10.1200/JCO.19.00964
17. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365(3):203-212. doi:10.1056/NEJMoa1100340
18. Fermé C, Thomas J, Brice P, et al. ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U

- intergroup randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017;81:45-55. doi:10.1016/j.ejca.2017.05.005
19. Meyer RM. Limited-Stage Hodgkin Lymphoma: Clarifying Uncertainty. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1760-1763. doi:10.1200/JCO.2017.72.2611
 20. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):907-913. doi:10.1200/JCO.2011.38.5807
 21. Gillissen S, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin lymphoma: Long-term follow up of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 trial. *Blood*. 2019;134:129.
 22. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):223-234. doi:10.1016/S1470-2045(20)30601-X
 23. Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. Consolidation Radiotherapy Could Be Safely Omitted in Advanced Hodgkin Lymphoma With Large Nodal Mass in Complete Metabolic Response After ABVD: Final Analysis of the Randomized GITIL/FIL HD0607 Trial [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2021 Jan 1;39(1):96]. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3905-3913. doi:10.1200/JCO.20.00935
 24. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):943-952. doi:10.1016/S1470-2045(13)70341-3
 25. von Tresckow B, Kreissl S, Goergen H, et al. Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials. *Lancet Haematol*. 2018;5(10):e462-e473. doi:10.1016/S2352-3026(18)30140-6
 26. Stephens DM, Li H, Schöder H, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134(15):1238-1246. doi:10.1182/blood.2019000719
 27. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-2429. doi:10.1056/NEJMoa1510093
 28. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):202-215. doi:10.1016/S1470-2045(18)30784-8
 29. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):878]. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-344. doi:10.1056/NEJMoa1708984
 30. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood*. 2020;135(10):735-742. doi:10.1182/blood.2019003127
 31. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD009411. Published 2013 Jun 20. doi:10.1002/14651858.CD009411.pub2
 32. Schmitz N, Pfistner B, Sextro 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(9323):2065-2071. doi:10.1016/S0140-6736(02)08938-9
 33. Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O, et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1352-1358. doi:10.1093/annonc/mdx072
 34. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol*. 2019;30(4):612-620. doi:10.1093/annonc/mdz009
 35. Hagenbeek A, Zijlstra JM, Plattel WJ, et al. Combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: The phase II HOVON/LLPC transplant BRaVE study. *Blood*. 2018;132:2923. Doi:10.1182/blood-2018-99-112235
 36. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):532] [published correction appears in *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):532]. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(15)60165-9
 37. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-2189. doi:10.1200/JCO.2011.38.0410

38. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2018 Sep 10;36(26):2748]. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428-1439. doi:10.1200/JCO.2017.76.0793
39. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2125-2132. doi:10.1200/JCO.2016.72.1316
40. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2857-2862. doi:10.1200/JCO.2014.60.4363
41. Chen RC, Chin MS, Ng AK, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):136-141. doi:10.1200/JCO.2009.24.0945
42. Eichenauer DA, Kreissl S, Bühnen I, et al. PET-2-guided escalated BEACOPP for advanced nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a subgroup analysis of the randomized German Hodgkin Study Group HD18 study. *Ann Oncol*. 2021;32(6):807-810. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.018
43. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(4):472-477. doi:10.1182/blood-2017-02-766121
44. Prusila REI, Haapasaari KM, Marin K, et al. R-Bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol*. 2018;57(9):1265-1267. doi:10.1080/0284186X.2018.1450522
45. Xing KH, Connors JM, Lai A, et al. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. *Blood*. 2014;123(23):3567-3573. doi:10.1182/blood-2013-12-541078
46. Eichenauer DA, Plütschow A, Schröder L, et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2018;132(14):1519-1525. doi:10.1182/blood-2018-02-836437
47. Eichenauer DA, Goergen H, Plütschow A, et al. Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: results of a phase II study from the German Hodgkin study group. *Leukemia*. 2016;30(6):1425-1427. doi:10.1038/leu.2015.321

To Cite: Erkut N. Hodgkin Lenfoma. *Farabi Med J*. 2024;3(1):28-35. doi:10.59518/farabimedj.1325315