

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Tek Merkez Deneyimi

Ömer CANDAR, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Tuba ERSAL, İbrahim Ethem PINAR, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Rıdvan ALİ

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

ÖZET

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) az görülen ve prognozu oldukça iyi olan bir hastalıktır. NLPHL tüm Hodgkin lenfomalı (HL) hastaların %5'ini oluşturmaktadır. Hastalıkla ilgili en önemli sorunlar hastalık nüksü, Hodgkin dışı lenfomaya transformasyon ve tedavi ilişkili yan etkilerdir. Erken evre hastalıkta tedavisiz izlem, cerrahi, tutulu alan radyoterapisi ve tek başına ritüksimab tercih edilirken, yüksek tümör yükü olan olgularda ve ileri evre hastalıkta kemoimmünoterapi kullanılır, radyoterapi eklenebilir. Hastalık nüksü sonrasında dahi tedavi yanıtları oldukça iyidir. Tedaviye yönelik verilerin tamamı retrospektif çalışmalardan gelmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde Aralık 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında NLPHL tanısı alan 10 hasta değerlendirildi. Hastaların medyan yaşı 36 (28-60) yılıdır. NLPHL tanılı hastalar HL tanılı hastaların %2.08'ini oluşturmaktadır. Hastaların %80'ini (n=8) erkekti. Tanı anında hastalarımızın %70'ini (n=7) erken evre idi ve tüm hastaların ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans skoru 0'dı. Hastalarımızın hepsinde başvuru şikayeti ele gelen lenfadenopatiydi. Tanı anındaki hemogram ve biyokimyasal parametreler normal referans aralığındaydı. Tüm hastalarımızın bakılan immünohistokimyasal boyamalarında CD20 pozitifliği mevcuttu ve yalnız 1 (%10) hastanın CD30 pozitifliği mevcuttu. Dokuz (%90) hastamıza ilk sıra tedavi olarak ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) kemoterapisi uygulandı. Bir (%10) hastamıza ise kombine modalite tedavisi (CMT) olan ABVD ile birlikte RT uygulandı. Bir hastamıza hastalık progresyonu nedeni ile diğer hastamıza ise geç nüks sebebi ile kurtarma tedavisi sonrası olog kök hücre nakli yapıldı. Kliniğimizde tanı konulan NLPHL hastalarının Amerika ve Almanya gibi yabancı ülkelerde yayınlanan literatürlerde belirtilen insidans oranları ve verilen ilk basamak tedavi seçimi ile uyumsuz bir tablo oluşturmaktadır. Bu farklılığın Türkiye'den bildirilecek diğer verilerle karşılaştırılması ve tartışılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, Klasik Hodgkin Lenfoma, prognoz.

Single Center Experience in Patients with a Diagnosis of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma

ABSTRACT

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma is an infrequent disease with a favorable prognosis. NLPHL accounts for 5% of all HL cases. The major problems encountered in NLPHL are treatment side effects, recurrent disease or transformation into NHL. Patients with early-stage NLPHL are preferred active monitoring, surgery, radiotherapy to the part of the body affected by lymphoma, single-agent rituximab whereas individuals with advanced NLPHL are treated with chemotherapy/radiotherapy may be added. Even relapsed NLPHL responds quite well to treatment. It is important to repeat the biopsy at recurrence because of the high risk of transformation of NLPHL. Although transformed disease is mostly related to primary disease clonally, survival of patients in which autologous stem cell transplant is done following salvage therapy, is similar to those with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). All data on treatment come from retrospective studies. Ten patients diagnosed with NLPHL in our clinic between December 2011 and December 2020 were evaluated in our study. Median age was found 36 years. Patients with a diagnosis of NLPHL comprised 2.08% of patients with a diagnosis of HL. Eight of patients (80%) were male. At the time of diagnosis, all patients had ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score of 0 and seven of the patients (70%) were at early stage. All patients who applied to the hospital, complained about palpable lymphadenopathy at first. Hemograms and biochemical parameters were in reference intervals at the time of diagnosis. Immunohistochemical staining showed that all patient's specimen were positive for CD20, but just one of them (10%) positive for CD30. Nine patients (90%) were administered ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) chemotherapy as first-line therapy. On the other hand one patient (10%) received coadministration of RT with ABVD (CMT). One of our patients due to disease progression and the other patient due to late recurrent disease, received salvage chemotherapy regimen. After chemotherapy, patients had autologous stem cell transplant. NLPHL patients diagnosed in our clinic are not compatible with incidence rates and first-line treatment option given in the published foreign literature. It would be appropriate to compare and discuss the difference with other data reported in Turkey.

Key Words: Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, Classical Hodgkin lymphoma, Prognosis.

Geliş Tarihi: 05.Ekim.2021

Kabul Tarihi: 19.Kasım.2021

Dr. Ömer CANDAR
Bursa Uludağ Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.
Tel: 0(530) 788 18 34
E-posta: oeml6365@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ömer CANDAR: 0000-0001-7602-6926
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221

İbrahim Ethem PINAR: 0000-0001-9907-1498

Cumali YALÇIN: 0000-0002-5129-2977
Bedrettin ORHAN: 0000-0003-3970-2344
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL), tüm Hodgkin lenfoma vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur. İnsidans 0.1-0.2/100 000/yıl'dır. NLPHL tedavisi klasik Hodgkin lenfoma (cHL) ile benzerdir.¹ Bununla birlikte, NLPHL'nin farklı patolojik ve klinik özellikleri göz önüne alındığında, cHL'de kullanılan standart yaklaşımların NLPHL'de de standart olarak kabul edilip edilmeyeceği konusunda devam eden tartışmalar vardır. Hastalığın transformasyon riski yüksektir. Bu sebeple nüksler sırasında yeniden biyopsi alınması önemlidir. Transforme hastalık çoğunlukla birincil hastalıkla klonal olarak ilişkili olmasına rağmen, kurtarma tedavisini takiben otolog kök hücre nakli uygulanan olgulardaki sağkalım de novo diffüz büyük B hücreli lenfoması (DBBHL) olan hastalardakine benzerdir

Lenfosit predominant (LP) hücrelerin varlığı, NLPHL tanısı için ön koşuldur. LP hücrelerinin immünofenotipi, cHL'deki malign Hodgkin ve Reed-Sternberg (H-RS) hücresinden önemli ölçüde farklıdır. B hücresi işaretleyicisi olan CD20 LP hücrelerinde tutarlı bir şekilde bulunur, ancak H-RS hücrelerinde nadiren eksprese edilir. Tersine, LP hücreleri, H-RS hücrelerinin bir ayırt edici özelliğini temsil eden yüzey proteini CD30 için negatif boyanır. Gen ekspresyonu profillemeye analizleri, bir yanda NLPHL ve cHL ile diğer yanda T hücreden zengin B hücreli lenfoma (TCRBCL) arasında yüksek benzerlik olduğunu ortaya koymuştur.^{2,3} İkinci bulgu, NLPHL'nin TCRBCL'ye dönüşme eğilimini desteklenmektedir.^{4,5} Bu nedenle, NLPHL farklı patolojik özelliklere sahip nadir görülen bir hastalık olduğundan tanısı konan hastalarda tedavi kararlarını etkiler.

Gen ekspresyon analizleri cHL ve TCRBCL ile benzerlikler gösterse de, NLPHL genellikle bu antitelerden daha yavaş bir klinik seyir gösterir. Hastaların çoğu erken evrelerde teşhis edilir.¹ Mevcut verilere göre, evre 1A NLPHL hastaları, prognozdan ödün vermeden evre 1A cHL hastalarına göre daha az agresif bir şekilde tedavi edilebilir. Evre 1A NLPHL'li hastaların çoğunluğu için sınırlı alan RT'nin tek başına standart yaklaşım olması gerektiğini göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan radyasyon dozu 30 Gy'dir. Etkinlik kaybı olmadan orta derecede bir doz azaltmanın mümkün olup olmadığı sorusu bugüne kadar cevaplanmamıştır. RT kontrendikasyonu olan hastalarda anti-CD20 antikor tedavisi, konvansiyonel kemoterapi ve sadece rezeksiyon gibi alternatif yaklaşımlar tartışılmalıdır.

NLPHL'de evre IA dışındaki erken evrelerin ve orta evrelerin tedavisi genellikle CMT'den oluşur ve bu nedenle cHL'ye benzer. Bu da 2 siklus ABVD ve ardından RT'nin verildiği tedaviyi temsil eder. Sadece birkaç NLPHL hastası orta evrede tanı alır. Bu hastalar genellikle cHL'yi tedavi etmek için kullanılan aynı yaklaşımlarla tedavi edilir (örneğin, 4 siklus ABVD ve

ardından RT). Yaygın olarak kullanılan radyasyon dozu 30 Gy'dir.

İleri evre NLPHL'li hastalar için en uygun risk-fayda oranına sahip tedavi yaklaşımı R-CHOP (Rituximab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) gibi görünmektedir. Yalnızca büyük lenfoma kitleleri, ektranodal hastalık veya kemik iliği tutulumu gibi kötü riskli özelliklere sahip hastalar, daha agresif tedavi olan BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) bazlı tedaviden fayda görebilir.

NLPHL'nin histolojik olarak doğrulanmış nüksü olan hastalarda, tek ajan anti-CD20 (rituximab ve ofatumumab) antikor tedavisi, konvansiyonel kemoterapi, isteğe bağlı olarak RT ve yüksek doz kemoterapi ve ardından otolog kök hücre transplantasyonu (ASCT) dahil olmak üzere farklı tedavi yaklaşımlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan NLPHL'de kurtarma tedavisi seçimi bireysel olarak yapılmalıdır. Relaps zamanı, relapstaki tümör yükü ve önceki tedavi gibi faktörler dikkate alınmalıdır. cHL'nin aksine, yüksek doz kemoterapi ve ardından ASCT bu durumda standart tedaviyi temsil etmez ve sadece hastalık nüksü olan NLPHL hastalarının az bir kısmında gereklidir.

cHL'den farklı olarak agresif B-NHL dönüşüm, özellikle başlangıçta dalak tutulumu ile başvuran NLPHL hastalarının önemli bir kısmında meydana gelir. 10 yıllık dönüşüm oranı yaklaşık %10'dur.^{4,5} Bu nedenle, histolojik dönüşümü dışlamak için NLPHL nüks şüphesi olan tüm hastalarda biyopsi örneği alınmalıdır. Agresif B-NHL'ye histolojik dönüşümle nüks eden NLPHL hastaları için standart bir tedavi yoktur. NLPHL tedavisinin bir parçası olarak zaten kemoterapi almış hastalar genellikle yüksek doz kemoterapi ve ardından ASCT için adaylardır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji kliniğinde takip edilen Aralık 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında NLPHL tanılı 10 hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastane bilgi sistemi üzerinden ve hasta dosyası üzerinden elde edildi. On sekiz yaş altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların tanı anındaki ECOG performans skalası, hastalık evresi, tanı anındaki yaşı, hemogram, LDH, ESR, albümin, immünofenotipleme, ek kronik hastalığın mevcudiyeti, tedavi yanıtları, tedavi komplikasyonları, genel sağkalım süresi ve mortalite oranı değerlendirildi.

Biyostatistiksel Analiz

Verilerin hesaplanmasında Microsoft Excel 2010 kullanıldı. Analizler ve tanımlayıcı istatistikler için ise SPSS versiyon 15.0 kullanıldı. Verilerin uygunluğu

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edildiğinde verilerin normal dağılım gösterdiği görüldü (0.124). Tanımlayıcı veriler normal dağılımlı değişkenler için ortalamaya±standart sapma ve normal dağılımlı olmayan değişkenler için medyan kullanılarak verildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) olarak verildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 10 hastanın yaş ortalaması 39.1 yıl olup medyan yaş 36 yıldır. Hastaların %80'ni erkekti. Tüm hastalarımızın başvuru şikayeti ele gelen lenfadenopatiydi. İki hastamızda (%20) lenfadenopati ile birlikte B semptomlarından (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi) en az birisi mevcuttu. Hastalarımızın hepsinin tanı anı ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans skoru sıfırdı. Yedi hastamızın tanı anındaki evresi EORTC/LYSA'ya göre (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü/Lenfoma Çalışma Derneği) erken evre, 1'i orta evre ve 2'si ileri evre idi (Tablo I). Tüm hastalarımızın tanı anındaki hemogram, LDH, ESR ve albümin normal referans aralığında bulundu. Tüm hastalarımızın immünofenotipleme boyamasında CD20 pozitif, CD15 negatif olarak saptandı. Yalnızca 1 hastamızın CD30 pozitifliği mevcuttu (Tablo II). Dokuz hastamıza ilk sıra tedavisi olarak ABVD kemoterapisi verilirken 1 hastamıza kombine modalite (ABVD+RT) tedavisi verildi. Hastalarımızın %90'nı ilk sıra tedaviye tam cevap verirken 1 hastamızda 6 kür ABVD sonu progresyon gerçekleşti. Bir hastamızda ilk sıra tedavi sonrası erken nüks diğer 1 hastamızda ise geç nüks meydana gelişmişti (Tablo III). Progresyon gerçekleşen hastamıza ikinci sıra tedavi (kurtarma tedavisi) olarak 2 kür DHAP (Deksametazon, Sitarabin, Sisplatin) verildi. Kurtarma tedavisi sonrası tam metabolik cevaplı olan hastamıza ASCT yapıldı. Yaklaşık 3 yıldır nakli yapılan hastamızın sorunsuz takibi devam etmektedir. Geç nüks olup ASCT yapılan bir diğer hastamız ilk sıra tedaviye (8 kür ABVD) tam metabolik cevap vermişken yaklaşık 18 ay sonra hastalık nüksü ile başvurdu. Tanı amaçlı re-biyopsisi yapılan hastanın tanısı aynı gelince hastaya kurtarma tedavisi olarak 2 kür R-DHAP (Ritüksimab, Deksametazon, Sitarabin, Sisplatin) verildi. Tam metabolik cevap sonu ASCT yapılan hastanın yaklaşık 6 ay sonra hastalık nüksü tekrardan meydana geldi. Hastaya 4. sıra tedavi olarak gemcitabin tedavisi başlandı. Hastanın 2. kür sonu grade 4 hematolojik toksisitesi gerçekleşti. Kan ürünü replasmanı yapılan hastada ani kardiyak arrest oluştu ve eksitus gerçekleşti. Eksitus ASCT sonrası 10. ayda idi ve eksitus anı yaş 49 yıldır. ASCT yapılan 2 hastamızın tanı anında B semptomları mevcuttu. Eksitus olan hastamızın tanı anındaki evresi ileri evre ve dalak tutulumu mevcuttu. Bir hastamızda ilk sıra tedavi sonrası erken nüks meydana geldi (7 kür ABVD sonrası 10. ay). Hastaya kurtarma tedavisi planlandı fakat hasta tedaviyi red etti. Hastalarımızın

mevcut durumu değerlendirildiğinde 9 (%90) hastanın sağ olduğu 1 (%10) hastamızın eksitus olduğu görüldü. Eksitus sebebi verilen tedavi komplikasyonlarına bağlı olduğu kabul edildi (Tablo IV).

Tablo I. Hastaların karakteristik özellikleri (n:10)

Özellik		n(%)
Medyan yaş		36
Yaş aralığı		28-60
Cinsiyet	Erkek	8 (80%)
	Kadın	2 (20%)
ECOG performans skoru	ECOG 0	10 (100%)
Tanı anı hastalık evresi	Evre 1A	2 (20%)
	Evre 1B	1 (10%)
	Evre 2A	5 (50%)
	Evre 3A	1 (10%)
	Evre 3B-S	1 (10%)
1. sıra tedavi	ABVD	8 (80%)
	RT+ABVD	1 (10%)
	R-ABVD	1 (10%)
2. sıra tedavi	R-DHAP	1 (10%)
	DHAP	1 (10%)
3. sıra tedavi	ASCT	2 (20%)
4. Sıra tedavi	Gemcitabin	1 (10%)
Mevcut durum	Sağ	9 (90%)
	Eksitus	1 (10%)

RT: radyoterapi, ASCT: otolog kök hücre nakli, ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin, R-DHAP: Ritüksimab, Deksametazon, Sisplatin, Sitarabin, ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

Tablo II. Hastaların tanı anındaki laboratuvar sonuçları

Hasta	WBC 10 ³ /ul	Lenfo- sit 10 ³ /ul	Hb g/dl	Eozono- fil 10 ³ /ul	LDH u/l	Albü- ming/l	ESR mm/saat	CD2 0	CD1 5	CD3 0
1	8850	3051	13	182	170	50	7	+	-	-
2	8760	3504	15	480	253	40	10	+	-	-
3	8780	3080	13	330	210	49	22	+	-	-
4	10130	5500	14	200	233	42	2	+	-	-
5	9170	3080	15	100	322	44	2	+	-	-
6	4040	1230	13	20	145	44	15	+	-	-
7	9470	3205	15	270	178	45	25	+	-	-
8	6070	1840	13	110	190	44	15	+	-	+
9	8460	3140	13	190	168	46	19	+	-	-
10	10300	3400	15	380	182	42	4	+	-	-

WBC: Lökosit, Hb: hemoglobin, LDH: Laktat dehidrogenaz, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

Tablo III. Tedaviye cevap n(%)

Tam cevap	9(90%)
Kısmi cevap	0(0%)
Progresif hastalık	1(10%)
Dirençli hastalık	0(0%)
Erken nüks	1(10%)
Geç nüks	1(10%)

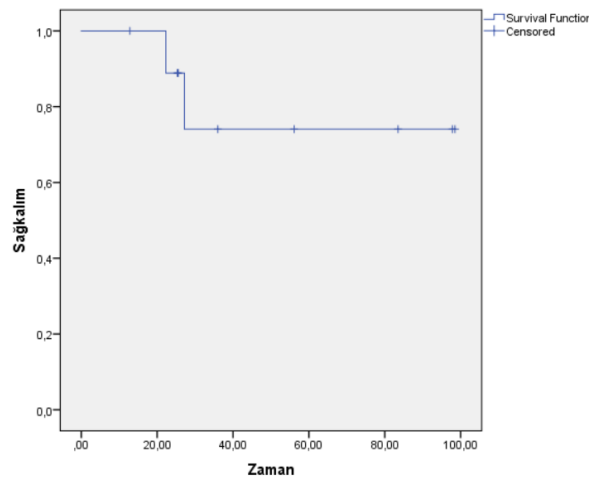
Hastanın tam cevap sonrası 1 yıl içinde nüks etmesi erken, 1 yıldan sonra nüks etmesi geç nüks olarak kabul edildi.

Tablo IV. Hastaların klinik seyri

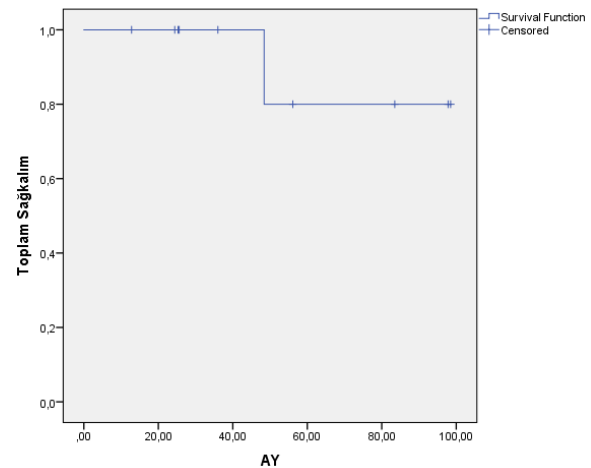
Hasta	Tanı tarihi ve tanı anındaki yaş	Cinsiyet	Tanı öncesi şikayeti	Ecog	Tanı anı hastalık evresi	Ko-morbid hastalık	1.sıra tedavi	2.sıra tedavi	3.sıra tedavi	4. sıra tedavi	Tedavi kompliyasyonu	Mevcut durum
1	11.09.2019 36	Erkek	Boyunda şişlik	0	2A	Yok	2 kür ABVD+ 2 kür R-ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
2	09.05.2013 43	Erkek	Boyunda şişlik	0	2A	Tip2 DM	8 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
3	08.05.2012 35	Kadın	Koltuk altında şişlik	0	2A	yok	6 kür ABVD+ RT	-	-	-	Olmadı	Sağ
4	06.07.2012 45	Erkek	Boyunda şişlik	0	3B-S	yok	8 kür ABVD	2 kür R-DHAP	ASCT	Gemsitabin	Grade-4 hematolojik	Eksitus
5	01.12.2011 34	Erkek	Boyunda şişlik	0	2A	yok	7 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
6	14.08.2012 28	Kadın	Boyunda şişlik	0	3A	yok	8 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
7	01.12.2018 36	Erkek	Kasık bölgesinde şişlik	0	1B	yok	6 kür ABVD	2 kür DHAP	ASCT	-	Olmadı	Sağ
8	01.02.2016 60	Erkek	Boyunda şişlik	0	2A	HT+ Tip 2 DM+	6 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
9	01.08.2016 33	Erkek	Boyunda şişlik	0	1A	Ankilozan spondilit, anksiyete bozukluğu	3 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
10	01.06.2013 41	Erkek	Kasık bölgesinde şişlik	0	1A	yok	4 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ

DM: diyabetes mellitus; ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin; DHAP: Deksametazon, Sisplatin, Sitarabin; R: Ritükimab; HT: Hipertansiyon

Tüm hastalarımızın progresyonsuz sağkalımı 79.4 ay olarak hesaplandı (güven aralığı %95), (Şekil 1). Toplam OS' ye ulaşılmadı. Dört yıllık sağkalım %80 olarak hesaplandı (Şekil 2).



Şekil 1.
Hastaların progresyonsuz sağkalımı
(Kaplan Meier eğrisi)



Şekil 2.
Hastaların genel sağkalım oranı
(Kaplan Meier eğrisi)

Tartışma ve Sonuç

NLPHL, cHL vakalarının yaklaşık %5'ini temsil eder.⁶ NLPHL 2016 Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazm sınıflandırması tarafından ayrı bir varlık olarak tanındı. Onu cHL'den ayıran benzersiz morfolojik, immünofenotipik ve klinik özellikleri olmuştur.⁷ cHL ile karşılaştırıldığında, NLPHL daha sık erken evre hastalık,

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

periferik adenopati ile kendini gösterir ve daha yavaş bir seyir gösterir.⁸ CD20'nin malign LP hücreler tarafından ekspresyonuna, geç relaps eğilimi ve agresif büyük B hücreli lenfomaya dönüşüm riski de tedavi ve takip için önemli etkileri olan karakteristik özellikleridir.⁹ Tedavi stratejileri tarihsel olarak cHL'den tahmin edilirken, NLPHL'nin farklı klinikopatolojik özelliklerinin tanınması, belirli kılavuzların geliştirilmesine yol açmıştır.¹⁰

Yayınlanan çeşitli literatürlerde NLPHL tüm HL tanıli hastalarının %5'ini temsil ettiği gösterilmiştir.⁶ Bizim yaptığımız çalışma da tanı alan NLPHL hastaları HL hastalarının %2.08'ini temsil ettiği bulunmuştur. Bu sonuç yayınlanan literatürler ile uyumsuzdur. Yine bakılan literatürlerde tanı alan hastaların çoğunluğunun erkekler tarafından oluşması, tanı anında erken evre olmaları, başvuru şikayetlerinin ele gelen LAP olması ve B semptomlarının çok az hastada olması çalışmamız ile uyumsuzdur.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada takip süresi medyan 11.3 yıl olan Evre 1A NLPHL tanıli 71 hastada tutulu alan radyoterapisi (ISRT), CMT ve yalnızca kemoterapi tedavileri sonrası yanıtı değerlendirildiğinde kemoterapi ilacının eklenmesi OS ve PFS hiçbir olumlu sonucunun olmadığını göstermiştir.¹² Wirth ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada takip süresi 15 yıl olan Evre 1 ve 2 NLPHL tanıli 202 hastada tedavi olarak ISRT ve genişletilmiş alan radyoterapisi (EFRT) verilmiş, tedavi yanıtı karşılaştırıldığında OS ile PFS arasında farklılık bulunamamıştır. Ölüm genelde EFRT alan hastalarda gerçekleşti ve lenfomadan ziyade kardiyopulmoner hastalık ve 2. maligniteye bağlandı.¹² Savage ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada takip süresi 10 yıl olan Evre 1-2 NLPHL tanısı olan 51 hastada 2 siklus ABVD ve CMT'leri karşılaştırıldı. OS ve PFS, CMT alan hastalarda daha iyi bir sonuç olarak kabul edildi.¹³ Eichenauer ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptığı faz 2 çalışmasında Evre 1A NLPHL tanıli 28 hastaya 4 hafta boyunca haftalık 375mg/m² den ritüksimab monoterapisi verilmiş tedavi yanıtı iyi olmasına rağmen RT ve CMT'den daha kısa süre remisyonda kaldığı gözlenmiştir.¹⁴ Borchmann ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada erken Evre NLPHL tanısı almış 37 hastaya herhangi bir tedavi verilmeden gözlem yapılmış. Medyan süresi 5.1 yıldan sonra 37 hastadan 9'unda (%24.3) tedavi ihtiyacı oluşmuştur. Bu çalışmada erken evrede tanı alan hastalara herhangi bir tedavi vermeden gözlem yapılması geçerli bir strateji olarak kabul edilmiştir.¹⁵ Bizim çalışmamızda Evre 1A tanısı alan hastalarda takip süresince ölüm meydana gelmedi. Evre 1A, orta evre ve ileri evre NLPHL tanıli hastalara genelde birinci basamak tedavi olarak tek başına ABVD kemoterapisi verildi. Evre 2A olan hastamızdan birine monoklonal antikor (Ritüksimab) ile birlikte ABVD ve diğer hastamıza CMT verildi.

Yalnız RT tedavisi alan, tedavi verilmeden gözlem yapılan hastamız bulunmamaktadır ve bu da yayınlanan birçok literatür ile uyumsuzdur.

Ann Arbor evrelemesine göre ileri evrede tanı alan hastaların tüm NLPHL hastalarının %20-25'ini oluşturduğu yayınlanan bir çok literatürde gösterilmiştir. Bizim de yaptığımız çalışmada ilk başvuru anında ileri evrede tanı alan hastamız tüm hastaların %20'sini oluşturmaktadır (n:2). Bu da yayınlanan literatürler ile uyumsuzdur.

Ames ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 47 NLPHL tanıli (8 hasta ileri evre) hastaların tümüne ABVD kemoterapisi verilmiş. Evre 3-4 olan hastaların 5 yıllık PFS Evre 1-2 hastalara göre daha düşük olarak bulunmuştur (%97'ye karşı %47).¹⁶ Bu da ABVD kemoterapisinin ileri evre hastalarda yetersiz kaldığını desteklemektedir. Fanale ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 59 NLPHL tanısı alan hastaların 27'ine R-CHOP kemoterapisi verilmiş. Median takip süresi 6.7 olan hastaların 5 ve 10 yıllık PFS leri sırası ile %88.5 ve %59.3 bulunmuştur. Ayrıca bu süre içinde B-NHL dönüşüm görülmemiştir.¹⁷ Veriler yeni tanı ileri evre NLPHL hastalarına ilk başlangıç tedavisi olarak ABVD yerine R-CHOP kemoterapisinin verilmesini etki ve daha az toksitesinden dolayı desteklemektedir.

Kenderian ve arkadaşlarının yeni tanı almış 222 NLPHL hastalarının medyan takip süresi 16 yıl olan hastaların 17'si (%6-7) Diffüz Büyük B Hücreli lenfomaya (DBBHL) dönüşüm gösterdi. Medyan dönüşüm zamanı 35 aydı (6-268 ay). DBBHL'ye dönüşümün önceki kemoterapi ve dalak tutulumunun olması yüksek risk olarak kabul edildi.¹⁸ Bizim çalışmamızda 1 hastamızda dalak tutulumu mevcuttu. Hastalığın nüksü sırasında alınan kontrol biyopsisinde dönüşüm olmadığı patolojik tanı olarak gösterilmiştir.

Eichenauer ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 28 relaps/refrakter NLPHL tanıli hastaya BEAM (Karmustin, Etoposit, Sitarabin ve Melfalan) ile hazırlık rejimi sonrası ASCT uygulanmış ve 5 yıllık PFS ve OS oranları sırası ile %90, %96 bulunmuştur.¹⁹ Veriler ASCT'nin, relaps/refrakter NLPHL hastalarının erken nüksü ve yaygın hastalığın olması yada NHL dönüşüm göstermesi sonrası uygulanabilir bir strateji olduğunu destekliyor. Bizim çalışmamızda 2 hastamıza ASCT yapılmıştı. Bir hastamız tedavi sonrası refrakter olduğundan, diğer hastamız yaygın hastalık ve dalak tutulumu ile nüks ettiğinden ASCT uygulandı. Her iki hastamıza da hazırlık rejimi olarak BEAM kemoterapisi verildi.

NLPHL hastalığı az görülen ve prognozu oldukça iyi olan bir hastalıktır. cHL'dan farklı patolojik ve klinik özellikler ile karakterizedir. Hastalığın yavaş seyirli olması nedeniyle uzun dönem yan etkiler gözetilmelidir. Kliniğimizde tanı konulan NLPHL hastalarının Amerika ve Almanya gibi yabancı ülkelerde yayınlanan literatürde belirtilen insidans oranları ve verilen

ilk basamak tedavi seçimi ile uyumsuz bir tablo oluşturmaktadır. Bu farklılığın Türkiye’den bildirilecek diğer verilerle karşılaştırılması ve tartışılması uygun olacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 02.06.2021

Karar No: 2021-7/28

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: Ö.C., V.Ö., F.Ö., R.A., Veri toplama ve işleme: Ö.C., B.O., C.Y., Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.C., V.Ö., İ.E.P., Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ö.C., V.Ö., T.E.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Makale çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Eichenauer DA, Engert A. VII. Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol.* 2013;31(suppl 1):47-50. [PubMed] [Google Scholar]
2. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Hartmann S, Döring C, Jakobus C, et al. . Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma—endpoints of a spectrum of one disease? *PLoS One.* 2013;8(11):e78812. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):793-799. [PubMed] [Google Scholar]
5. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, et al. . Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer.* 2010;116(3):631-639. [PubMed] [Google Scholar]
6. Morton, L.M., Wang, S.S., Devesa, S.S., Hartge, P., Weisenburger, D.D. & Linet, M.S. (2006) Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood,* 107, 265– 276.
7. Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., Harris, N.L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R.H., Ghielmini, M., Salles, G.A., Zelenetz, A.D. & Jaffe, E.S. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood,* 127, 2375– 2390.
8. Nogová, L., Reineke, T., Brillant, C., Sieniawski, M., Rüdiger, T., Josting, A., Bredenfeld, H., Skripnitchenko, R., Müller, R.P., Müller-Hermelink, H.K., Diehl, V. & Engert, A. (2008) Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin’s lymphoma: a comprehensive analysis from the german Hodgkin study group. *Journal of Clinical Oncology,* 26, 434– 439.

9. Advani, R.H. & Hoppe, R.T. (2013) How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood,* 122, 4182– 4188.
10. Eichenauer, D.A., Aleman, B.M.P., Andre, M., Federico, M., Hutchings, M., Illidge, T. & Engert, A. (2018) Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.*
11. Chen, R.C., Chin, M.S., Ng, A.K., Feng, Y., Neuberger, D., Silver, B., Pinkus, G.S., Stevenson, M.A. & Mauch, P.M. (2010) Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin’s lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *Journal of Clinical Oncology,* 28, 136– 141.
12. Wirth, A., Yuen, K., Barton, M., Roos, D., Gogna, K., Pratt, G., MacLeod, C., Bydder, S., Morgan, G. & Christie, D. (2005) Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer,* 104, 1221– 1229.
13. Savage, K.J., Skinnider, B., Al-Mansour, M., Sehn, L.H., Gascoyne, R.D. & Connors, J.M. (2011) Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood,* 118, 4585– 4590.
14. Eichenauer, D.A., Fuchs, M., Plütschow, A., Klimm, B., Halbsguth, T., Böll, B., Von Tresckow, B., Nogova, L., Borchmann, P. & Engert, A. (2011) Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood,* 118, 4363– 4365.
15. Borchmann, S., Joffe, E., Moskowitz, C.H., Zelenetz, A.D., Noy, A., Porlock, C.S., Gerecitano, J.F., Batlevi, C., Caron, P., Drullinsky, P., Hamilton, A., Hamlin, P.A., Horwitz, S.M., Kumar, A., Matasar, M.J., Moskowitz, A.J., Owens, C.N., Palomba, A., Younes, A. & Straus, D.J. (2017) Active surveillance for newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood,* 130, 654.
16. Ames, J., Maganti, M., Monteith, B.E., Hodgson, D.C., Kukreti, V., Kuruvilla, J.G., Prica, A., Tsang, R., Sun, A., Gospodarowicz, M., Pintilie, M. & Crump, M. (2015) Outcomes of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) vs. classical Hodgkin lymphoma (cHL) at Princess Margaret Cancer Centre. *Blood,* 126, 3863.
17. Fanale, M.A., Cheah, C.Y., Rich, A., Medeiros, L.J., Lai, C.M., Oki, Y., Romaguera, J.E., Fayad, L.E., Hagemester, F.B., Samaniego, F., Rodriguez, M.A., Neelapu, S.S., Lee, H.J., Nastoupil, L., Fowler, N.H., Turturro, F., Westin, J.R., Wang, M.L., McLaughlin, P., Pinnix, C.C., Milgrom, S.A., Dabaja, B., Horowitz, S.B. & Younes, A. (2017) Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood,* 130, 472– 477.
18. Kenderian, S.S., Habermann, T.M., Macon, W.R., Ristow, K.M., Ansell, S.M., Colgan, J.P., Johnston, P.B., Inwards, D.J., Markovic, S.N., Micallef, I.N., Thompson, C.A., Porrata, L.F., Martenson, J.A., Witzig, T.E. & Nowakowski, G.S. (2016) Large B-cell transformation in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: forty-year experience from a single institution. *Blood,* 127, 1960– 1967.
19. Eichenauer, D.A., Plütschow, A., Schroeder, L., Fuchs, M., Von Tresckow, B., Diehl, V., Borchmann, P. & Engert, A. (2016a) Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood,* 128, 922.