

DERLEME
CBU-SBED, 2015, 1(1):8-10

Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Zafer Gökgöz¹, Ali İhsan Gemici², İsmet Aydoğdu²

Yayınlanma: 30.03.2015

¹Medicana International Ankara Hastanesi

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD

*Sorumlu Yazar Zafer Gökgöz, e-mail: drzafergokgoz@gmail.com

Özet

Nodüler lenfosit baskın Hodgkin Lenfoma (NLBHL) nadir görülen bir Hodgkin Lenfoma alt tipidir. Genel olarak saldırgan bir seyir göstermeyen hastalık, sıklıkla periferik lenfadenomegaliler dışında asemptomatiktir. Hodgkin Lenfoma gibi Cots-Wolds modifikasyonu ile Ann-Arbor evreleme sistemine göre evrenir. Tedavide kemoterapi ve radyoterapi ya da bunların kombinasyonları kullanılabilir. Bu derlemede NLBHL'nin çalışmalar eşliğinde tedavisinden bahsedeceğiz.

Anahtar Kelimeler: Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Abstract

Nodular lymphocyte predominate Hodgkin Lymphoma (NLPHL) is a rare subtype of Hodgkin Lymphoma. Disease is generally nonaggressive and asymptomatic except peripheral lymphadenomegaly. Cots-Wolds modified Ann Arborsystem is used for staging. Treatment of NLPHL consists of chemotherapy, radiotherapy or combination of both. We will discuss the treatment of the disease in the light of the literature.

Keywords: Nodular Lymphocyte Predominate Hodgkin Lymphoma

Genel Bilgiler

Nodüler lenfosit baskın Hodgkin Lenfoma (NLBHL) klasik Hodgkin Lenfoma tiplerinden ayrı patolojik özellikler gösteren, nadir görülen bir Hodgkin Lenfoma alt tipidir. NLBHL insidansı Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yılda 10.000.000 kişide 8-9 yeni olgudur (1,2). Olguların %75'i erkektir (1). Bizim henüz yayınlanmamış olan 35 hastalık serimizde hastaların %57,1'i erkek olarak bulundu. Hastalık patogenezinde bilinmeyen mekanizmalarla genellikle germinal merkez kaynaklı B hücrelerin lenfositik ya da lenfositik ve histiyositikReed-Stenberg varyantı şeklinde malign forma dönüşmesi izlenir (3,5). NLBHL hücrelerinin büyümesinin ve gelişmesinin B hücre foliküllerinin çevresinde bulunan immunglobulinreseptörleri tarafından geliştirilen sinyallere bağımlı olduğu düşünülür (6). NLBHL hücreleri sitokinlerden zengin olmadığı için sistemik semptomlar hastalarda ön plana çıkmaz. Hastaların %75'i evre I ve II hastalık olarak başvurur. Olguların hemen hemen tamamında periferik lenfadenopati, yaklaşık %8'inde dalak tutulumu, %2-3'ünde karaciğer tutulumu, %1-2'inde kemik iliği tutulumu, %3'e kadar iskelet tutulumu, %4 kadarında ise akciğer tutulumu izlenir (7,9).

Eksizyonel Cerrahi

Hastalığın sıklıkla yerel birkaç lenf nodunu tutması ve hatta bazen tek bir lenf nodunu tutup onun da tanı amaçlı eksize edilmesi sonrasında da PET/BT ile de başka odak bulunmaması akla 'Acaba bu eksizyon tedavi için yeterli mi?' sorusunu akla getirmektedir. Ancak yetişkin hastalar için sadece cerrahinin faydasının gösterildiği bir çalışma yoktur.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN 2.2015)'de cerrahi dışında sadece izlemin kanıtsal tıpta henüz dayanağı olmadığını belirtmektedir (10).

Radyoterapi

Erken evre hastalıkta tek başına radyoterapinin (RT) etkisi geriye dönük olarak çeşitli çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Chen ve ark.'nın yaptığı evre I/II 113 hastanın dâhil edildiği gözlemsel bir çalışmada 93 hasta sadece RT almış, bu 93 hastanın 25'i sınırlı alan RT'si, 35'i tutulu alan RT'si ve 46'sı geniş alan radyoterapisi almıştır. Bu hastalarda 10 yılda hastaliksız yaşam sırasıyla evre I hastalıkta %89 ve evre II hastalıkta ise %72'dir. 10 yılda toplam sağ kalım ise sırasıyla evre I hastalıkta %96 ve evre II hastalıkta ise %100'dür. Aynı çalışmada sadece kemoterapi alanlarda daha yüksek progresyon oranlarına rastlanmıştır (11). 202 evre I/II hastanın alındığı çok merkezli bir çalışmada hastaların 10. ve 15.yıl sağ kalım oranları sırasıyla %88 ve %83 olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli analiz yöntemiyle bakıldığında aynı çalışmada tutulu alanı 1 ya da 2 olan hastalarda prognoz 3 ya da daha fazla tutulu alanı olan hastalara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Evre I/II hastalıkta bu bilgiler ışığında tek başına 30-36 Gray (Gy) RT yeterlidir hatta eksize edilmiş tek lenf bezi tutulumu olan hastalarda 30 Gy radyoterapi yeterlidir.

Radyoterapi ve Kemoterapi

Alman Hodgkin Çalışma Grubunun yaptığı 131 hastanın alındığı geriye dönük bir çalışmada evre IA düşük riskli hastaların 45'ine genişletilmiş alan RT'si 45 hastaya tutulu alan radyoterapisi ve 41 hastaya RT ve kemoterapinin (KT) (2, 4 kür Adriblastina-Bleomisin-Vinblastin-Dakarbazin-ABVD) birlikte verilmesiyle 24 aylık tedaviye yanıtı kalma süreleri %100, %92 ve %97 olarak bulunmuştur. Burada iki önemli handikap vardır, tutulu alan RT'si alanların takip süresi 17 aydır ayrıca diğer iki grup için de takip süresi 24 aydır ve bu süreler geç relapslar için yetersiz sürelerdir (13). MD Anderson Kanseri Merkezi'nde yapılan bir çalışmada 9,3 yıllık takipte evre I/II 48 hasta çalışmaya alınmış. 37 hastaya sadece RT verilmiş 11 hastaya ise RT ve KT birlikte verilmiş ve tedaviye KT eklemenin faydası bulunmamıştır (14). Bu çalışmadaki hasta sayısı yetersiz olduğu dikkat çekmektedir. Avrupa Lenfoma İşbirliği (ETFL) çalışmasında evre I hastaların %88'i sadece RT, %12'si ise RT ve KT kombinasyonu almış bu hastaların 8 yıllık sağ kalım ve tedaviye yanıtı kalma oranları %99 ve %85'dir. Evre II hastaların %57'si sadece RT ve %38'i sadece RT ve KT almıştır bu grupta aynı oranlar sırasıyla %94 ve %71 bulunmuştur (8).

Bu çalışmalara göre her ne kadar kısıtlı bilgi varsa da erken evre hastalıkta RT tek başına önerilebilir. Biz şunu da hatırlatmak isteriz bu hastalık yavaş devinim gösteren bir hastalık olduğu için PET/BT'nin görüntüleyemediği odaklar olabilir bu nedenle RT+KT 'de akılda tutulmalıdır.

Kemoterapi:

Aslında tek başına kemoterapinin değerlendirildiği çalışmalar genellikle çocuk hastalarla ilgili yapılan çalışmalardır, bugünkü bilgilerimize göre tek başına kemoterapi önerilmemektedir.

Nüks Evre IA/IIA Hastalık: Nüks hastalarda tutulu alan RT'si ya da KT verilebilir (16).

Evre IB-IIA Hastalık: B semptomlarının olan hastalarda her ne kadar Evre I/II olsalar da Wirth ve arkadaşlarının çalışmasında toplam sağ kalım ve olaysız sağ kalım oranlarının belirgin düşük olduğu görülmüştür (12). O nedenle bu hastalar ileri evre hastalık gibi değerlendirilmelidir.

Evre III-IV Hastalık: İleri evrede başvuran hastaların prognozu belirgin olarak daha kötüdür. Kombinasyon KT'si ve seçilmiş hastalarda RT ile pekiştirme önerilen tedavi modaliteleridir. ABVD ve Rituksimab (R)-Siklofosomid-Vinkristin-Metilprednizolon-Adriblastina'dan oluşan (R-CHOP) protokoller verilebilir. NLBHL klasik HL'dan farklı olarak CD20+ bir lenfoma türü olduğundan tedavide R'in yeri vardır. Hastalık yavaş seyirli bir nonHodgkin Lenfoma olarak değerlendirilebilir, bu bağlamda R-CHOP 'u ABVD yerine tercih etmek daha doğru olabilir. MD Anderson Kanseri Merkezi'nin 52 hastadan 15'i evre III/IV vebunlarında 11'i sadece R-CHOP kemoterapisi almış 42 aylık takipte hiçbir hasta nüks etmemiş (17). 12 hastanın alındığı bir çalışmada MOPP (mekloreタミン, vinkristin,

prokarbazin ve metilprednizolon) veya MOPP benzeri KT verilmiş sekiz hasta ilk ya da ikinci tam remisyona ek bir tedavi almadan ulaşmıştır.

ABVD/EVA alan altı hastadan sadece iki hasta aynı cevap oranlarını ulaşmıştır (18).

Ritüksimab

İndolen bir hastalık olduğundan NLBHL tedavisinde sadece Ritüksimab kürü akla gelebilir öncelikle bu konuyla ilgili yetersiz veri olduğunu belirtmekle birlikte nüks hastalıkta kullanımı önerilmektedir.

Dirençli Hastalık

Hastalık daha saldırgan lenfoma türlerine dönüşüm gösterebilir. Bu durumda öncelikle hastanın yeni bir ekzisyonalbiopsi ile değerlendirilmesi uygun olacaktır. Yaygın hastalık şeklinde nüks eden hastalarda kombinasyon kemoterapisi planlanabilir, seçilmiş vakalarda Ritüksimab verilebilir. Yine nüks hastalıkta yada daha agresif bir forma dönüşüm gösteren hastalıkta R-ICE (ritüksimab, ifosfamid, karboplatin, ve etoposid) yada R-DHAP (ritüksimab, deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin) uygulanabilir. Ototolog kök hücre nakli de kurtarma tedavisi olarak düşünülmelidir (19). Lokal nükslerde ise RT planlanabilir.

Özetlemek gerekirse NLBHL nadir görülmesi nedeniyle tedavi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Erken evre hastalıkta (Evre I/II) sadece RT, ileri evre hastalıkta RCHOP KT'si ve RT (seçili hastalarda), yaygın nüks ya da transforme hastalıkta R-ICE, R-DHAP ve yerel nükslerde RT planlanabilir.

Referanslar

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107:265.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116:3724.
3. Braeuninger A, Küppers R, Strickler JG, et al. Hodgkin and Reed Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease present clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:9337.
4. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med*. 1997;337:453.
5. Ohno T, Stribley JA, Wu G, et al. Clonality in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1997;337:459.
6. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:151.
7. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, et al. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993;71:2062.
8. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:776.
9. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:5739.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2015). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
11. 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;28:136.
12. Wirth A, Yuen K, Barton M, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer*. 2005;104:1221.
13. Nogová L, Reineke T, Eich HT, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005;16:1683.
14. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer*. 2002;94:1731.
15. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3495.
16. Hall GW, Katzilakis N, Pinkerton CR, et al. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a Children's Cancer and Leukaemia Group report. *Br J Haematol*. 2007;138:761.
17. Fanale MA, Lai CM, McLaughlin P, et al. Outcomes of nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL) patients treated with R-CHOP [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010;116:2812.
18. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, et al. Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1997;15:3060.
19. Karuturi M, Hosing C, Fanale M, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:991.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayri ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

