

Erken Evre Hodgkin Hastalığında Tedavi Stratejileri

Mehmet YILMAZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Hodgkin lenfoma (HL), gelişmiş ülkelerde 2-3/100000 sıklık da görülen lenfatik sistemin malign hastalığıdır. Tüm yaş gruplarında görülmekle beraber erişkin yaş gruplarında daha sık görülmektedir. İki majör alt grubu bulunmaktadır.

- Klasik Hodgkin lenfoma (cHL).
- Nodüler Lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL)

cHL vakaların %95, NLPHL vakaların %5 ini oluşturur. Son on yıllarda tedavide artan gelişmeler sayesinde HL tedavi edilemez hastalık formundan en iyi tedavi edilebilen hastalık formuna geçmiştir. Uzun süreli yaşayan HL hastaları ile bu durum saptanabilir. Nitekim uzun süre yaşayan HL hastalarında tedavi ilişkili sorunlar; ikincil maligniteler, infertilite, kalp yetmezliği ve pulmoner disfonksiyon gelişebilmektedir. Tedavi etkinliğine müdahale etmeden uzun süreli sekel oluşumunu azaltmaya yönelik çalışmalar HL' da temel klinik araştırmalar olmuştur.

Radyoterapi

Erken favorable (risk faktörü olmaksızın) ve erken unfavorable (risk faktörü olan) HL bazı risk faktörlerinin (RF) bulunup bulunmamasına göre birbirinden ayrılır (Tablo1). Geniş alan radyoterapisi (EF-RT), yalnız başına erken evre RF olmaksızın HL hastalarında uzun yıllar kullanılan tedavi olmuştur. Bu yaklaşımla birçok hasta tam remisyona (CR) girmiş, relaps oranları(RR) yüksek ve ortalama yaşam süreleri (OSS) düşük olmuştur. Tedavi sonuçlarını iyileştirmek için, kombine tedavi stratejileri geliştirildi. Randomize çalışmalarda bu sonuçların tek başına radyoterapiden daha etkili olduğu görüldü. Bu nedenle risk faktörü olmayan NLPHL evre IA dışında tek başına radyoterapi endikasyonu bulunmamaktadır. Alman Hodgkin lenfoma çalışma grubu (GHSG) ve Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyon grubu (EORTC) 30 Gy tutulu alan radyoterapisi (IF-RT) ile EF-RT ve kombine tedavi stratejileri arasında anlamlı fark olmadığını gösterdiler. Bu nedenle en az toksik yaklaşım 30 Gy standart tedavi olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. EORTC/GELA çalışmasında evre I/II Hodgkin lenfoma hastalarında risk faktörleri

Çalışma grubu	Risk faktörleri	Tedavi grubu
EORTC/GELA	1) Büyük Mediastinal kitle 2) Yaş≥50 3) B semptomları ve ESR≥30 4) B semptomları yok ESR ≥50 5) ≥4 tutulu bölge	Erken evre RF olmaksızın; Evre I veya II.RF yok Erken evre RF var; Evre I veya II.RF yok
GHSG	1) Büyük mediastinal kitle 2) Ekstranodal hastalık 3) B semptomları ve ESR≥30mm/h 4) B semptomu yok ESR≥30mm/h 5) 3≥ tutulu lenf nodu	Erken evre RF olmaksızın; Evre I veya II RF yok Erken evre RF var; Evre I veya IIA RF var Evre IIB ve/veya 3-4 RF

Erken evre RF olmayan Hodgkin lenfoma hastalarında kombine tedavi stratejileri

Erken evre RF olmayan Hodgkin lenfoma hastalarında kombine tedavinin tek başına radyoterapiye üstün olduğunu gösteren çok sayıda randomize çalışma bulunmaktadır. GHSG tarafından yapılan HD7 çalışmasında, 30 Gy EF-RT ilave olarak 10 Gy IF-RT, kombine kemoterapi ilave aynı doz radyoterapi ile karşılaştırıldı. Kombine kemoterapi kolunda tümör kontrolü daha üstündü. Yedi yıllık tedavi başarısızlığı (EFTF) % 88'e karşılık % 67 ($p<0.001$) bulundu. Radyasyon alanını daraltarak tutulu alana indirgemeye yönelik çalışmalarla IF-RT ile birlikte kemoterapinin, örneğin ABVD arkasından IF-RT erken evre RF olmayan HL hastalarında standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bitirilmiş fakat henüz analizleri tam olarak yapılmamış GHSG HD10 çalışmasının şu ana kadar yapılan ara incelemelerinde; IF-RT dozunu 30 Gy'den 20 Gy ve 2 veya 4 doz ABVD uygulamaya göre belirgin üstünlüğü görülmüştür. GHSG HD10 çalışmasının sonuç analizlerinin 2009 yılından sonra yapılması beklenmektedir. GHSG HD13 takip çalışması ABVD kemoterapisinde verilen ilaçların sayısını azaltarak toksiteyi takip etmeye yönelik bir çalışmadır. Hastalar ABVD, ABV, AVD veya AV kemoterapilerini takiben 30 Gy IF-RT uygulamasına göre randomize edildi. 2006 yılında yapılan güvenlik analizlerinde; ABVD standart koluna göre ABV ve AV kolunda olaylarda 4 kat artış olduğu görüldü. Bu artış rast gele şans ile izah edilemez. Bu nedenle ABV ve AV kemoterapi kolu kapatıldı. ABVD'nin AVD'ye eşit olup olmadığı çalışmanın gelecekteki analizleri gösterecektir.

Erken evre RF olan Hodgkin lenfoma hastalarında kombine tedavi stratejileri

Erken evre RF olan HL hastaları genellikle kombine tedavi yaklaşımları ile tedavi edilir. Fakat, en uygun kemoterapi rejimi ve kemoterapi siklus sayısı tartışma konusudur. GELA H8U çalışmasında; 996 hasta 6 siklus MOPP-ABV ilave olarak IF-RT, 4 siklus MOPP-ABV ilave IF-RT veya 4 siklus MOPP-ABV ilave subtotal nodal irradyasyon (STNI) ile tedavi edildi. Tüm hasta gruplarında 5 yıllık olaysız sağ kalım (EFS) benzerdi (sırasıyla %84, %88, %87). 10 yıllık yaşam süresi (OS) tahmini olarak % 88, %85 ve % 87 civarında idi. Bu nedenle RF olan erken evre HL hastalarında 4 siklus kemoterapiyi takiben IF-RT standart tedavi rejimi olarak önerilmektedir. EORTC/GELA H9U takip çalışmasında hastalar 3 ayrı tedavi grubuna randomize edildi; 4 siklus ABVD, 6 siklus ABVD

veya 4 siklus BEACOPP ilave olarak her üç gruba 30 Gy IF-RT uygulandı. Dört yıllık takip sonrası yapılan ara analizlerde tedavi grupları arasında EFS ve OS yönünden anlamlı fark bulunamadı. Fakat BEACOPP tedavi kolunda artmış toksisite gözlemlendi. GHSG HD14 çalışmasında hastalar iki siklus BEACOPP ilave 2 siklus ABVD kemoterapisi veya 4 siklus ABVD kemoterapisi ile randomize edildi. Tüm hastalara 30 Gy IF-RT uygulandı. 2008 yılında 3 yıllık takip sonrası yapılan 1010 hastalık ara analizlerde; BEACOP ve 2 siklus ABVD ilave 30 Gy IF-RT kolunun, 4 siklus ABVD ilave 30 Gy IF-RT ye FTFF yönünden üstün olduğu bulundu (%96,% 90). Bu nedenle 4 siklus ABVD ilave 30 Gy IF-RT tedavi kolu durduruldu. GHSG erken evre RF olan HL hastalarında 2 kür BEACOPP ve 2 kür ABVD ilave 30 Gy IF-RT'yi bu grup hastada yeni standart bir tedavi rejimi olarak önermektedir. Erken evre RF olan HL hastaları için diğer yeni bir tedavi yaklaşımı PVAG rejimidir. Protokolde; prednizon, vinblastin, doksorubisin, ve gempitabin bulunmaktadır. PVAG tedavi rejimi 14 günde bir uygulanmaktadır. GHSG tarafından faz II çalışmaları yapılmaktadır.

Kemoterapi

Sekonder maligniteler, pulmoner fibrozis ve hipotroidizm gibi uzun süreli sekellere radyoterapinin yol açtığı bilindiğinden beri bir çok çalışma grubu yeterli kemoterapi sonrası uygulanan radyoterapinin etkisini araştırmaya başladı. Kanada Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü ve ECOG sınırlı evre (no-bulky IA ve IIA) 399 HL hastasını çalışmaya dahil ettiler. Bu hastalar rasgele 4-6 kür yalnız ABVD kemoterapisi veya ABVD ile kombine edilmiş STNI tedavisine göre gruplandırıldı. Ortalama 4.2 yıllık takip sonrası ilerlemesiz sağ kalım (FFP) kombine tedavi alanlarda daha yüksekti ve kemoterapiye radyasyon ilavesi daha iyi tümör kontrolü sağlamaktaydı (%93, %88). EFS ve OS yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (%88, % 86 ve % 94, %96). Fakat bu çalışmada takip süresi çok kısa olduğu için radyoterapi ilişkili yan etkiyi değerlendirmek oldukça zordur. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) tarafından yürütülen başka bir çalışmada benzer sonuçlar alındı. Toplam 152 hastalık non-nulky evre IA, IB, IIA, IIB ve IIIA prospektif olarak yalnız başına 6 kür ABVD veya 6 kür ABVD ilave radyoterapi almalarına göre gruplandırıldı. CR, FFP ve OS açısından gruplar arasında istatistiksel fark görülmediği halde kombine kemoterapi alan grubun sonuçlarının daha iyi olduğu gözlemlendi. Alt-

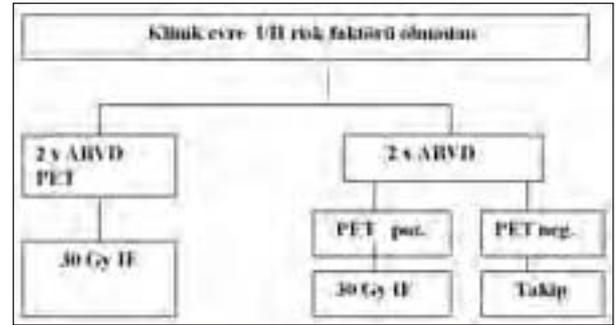
mıncı ayda kombine kemoterapi alanların % 91, yalnız kemoterapi alanların % 87 CR idi. Kombine kemoterapi alanlarda FFP ve OS sırasıyla %86 ve % 97 iken yalnız kemoterapi alanlarda %81 ve %90 idi. EORTC/GELA H9F erken evre RF olmayan HL çalışmasında tüm hastalar 6 kür EBVP tedavisi aldılar. Daha sonra CR/CRu hastalar 36 Gy IF-RT, 20 Gy IF-RT ve radyoterapi almayanlar olarak randomize edildi. Radyoterapi almayan koldaki fazla olay nedeni ile bu kolun erken kapatılması çalışmanın planlandığı gibi tamamlanamamasına neden oldu.

Bu çalışmaların sonuçlarına göre uygun bir kemoterapi rejiminden sonra radyoterapinin verilmemesi bazı dikkatle seçilmiş hastalarda olabilir. Bu hastalardaki en önemli sorun bu hastaları belirleyip ileride gelişecek toksisiteyi azaltmaktır. Yalnızca komputeze tomografiye dayalı cevap değerlendirmelerinde; söz konusu hastalarda yalnızca kemoterapi yeterlidir, ilave radyoterapi gereklidir veya daha yoğun kemoterapilerin verilmesi gereklidir sorularına yanıtlar yeterli değildir. Bu konularda pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ile çalışmalar devam etmektedir.

FDG-PET dayalı cevap tedavisi

Danimarkalı ve İtalyan çalışma grupları tarafından da belirtildiği gibi erken ara FDG-PET HL hastalarında tedavi başarısızlığını değerlendirmede faydalı olabilir. GHSG HD15 çalışma sonuçlarına göre FDG-PET, ileri evre HL hastalarında kemoterapi sonrası rezidüel lenfoma radyoterapi kararını vermekte değerli bir yöntemdir. 2.5 cm den fazla olan rezidüel lenfoma hastalarının PET scanları bulunmaktaydı. Negatif PET'i olanlar radyoterapi almazken pozitif PET'i olanlar radyoterapi aldılar. Negatif prognostik değer (NPV) progresyon, relaps göstermeyen veya son 12 ay içinde radyoterapi almayan hastaların oranı olarak tanımlandı. Bu oran % 94 idi. Bu bulgulara göre birçok devam eden çalışmada erken evre HL hastalarının tedavisinde PET'nin ara değerlendirme sonuçlarının tedaviyi belirleyip belirlemeyeceği araştırılmaktadır. EORTC/GELA H10 çalışmasında; standart kol RF olmayan grup da 3 kür ABVD, RF olan gruba 4 kür ABVD kemoterapisi verilmiştir. Kemoterapiyi takiben tutulu lenf nodu radyoterapisi (IN-RT) uygulandı. Deneysel çalışma kolunda 2 kür kemoterapi sonrası PET scan sonucuna göre kemoterapi uygulandı. PET sonucu negatif hastalarda risk durumlarına göre iki veya üç ABVD kemoterapisi daha aldılar. PET sonucu pozitif hastalar yoğun-

laştırılmış BEACOPP kemoterapisini takiben IN-RT tedavisi uygulandı. GHSG H16 çalışmasında; erken evre RF olmayan HL hastalarına 2 kür ABVD kemoterapisi uygulandı. Sonra tüm hastalara PET taraması yapıldı. PET sonucu pozitif hastalara 30 Gy IF-RT uygulanırken, PET sonucu negatif hastalara herhangi bir tedavi verilmedi. Standart kolda PET sonucuna bakılmaksızın kemoterapiyi takiben hastalara 30 Gy IF-RT uygulandı (Şekil 1). 2003 yılında hasta alınımına başlayan geniş İngiliz çalışmasında; hastalar 3 kür ABVD sonrası PET sonucu negatif olanlar kemoterapi verilmeyen ve IF-RT almalarına göre randomize edildi. PET sonucu pozitif olanlar 4. kür ABVD ve IFRT almışlardır.



Şekil 1. Erken evre favourable Hodgkin lenfoma HD16 çalışması

Kaynaklar

1. Eichenauer DA, Engert A. Recent advances in the treatment of early stage Hodgkin Lymphoma. Hematology Education; the education program for the 14. congress of the European Hematology Association Berlin, Germany 2009;3:151-154.
2. Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma. ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol 2008; 19:65-66
3. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann MI, Haris N, Jaffe E et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte predominant Hodgkin 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;17:776-783.
4. Freidman DL, Constone LS. Late effects of the treatment for Hodgkin Lymphoma. J Natl Compr Canc Netw 2006;4: 249-259
5. Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analyses of patients with clinical stages I or II Hodgkin's Disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. Eur J Cancer 1997;33:848-853.

6. Press OW, LeBlanc M, Lichter AS, Grogan TM, Unger JM, Wasserman TH et al. Phase III randomised intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4238-4244.
7. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycine, vinblastine and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favourable Hodgkin's lymphoma. final result of the GHSg HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3495-3502.
8. Nogova L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Muller-Hermelink HK, Wingbermuehle K et al. Extended field radiotherapy combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients stage IA with lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analyses from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Ann Oncol* 2005;16: 1633-1637.
9. Raemaekers J, Kluijn-Nielmans, Teodorovic I, Meerwaldt C, Noordijk E, Thomas J et al. The achievements of the EORTCLymphoma Group European Organisation for Research and Treatment Of Cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38:107-113.
10. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani E, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's Disease: Long term results. *J Clin Oncol* 2004;22:2835-2841.
11. Noordijk EM, Carde P, Mandard AM, Mellink WA, Monconduit M, Eghbali H et al. Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in the early stage Hodgkin's Disease EORTC Lymphoma Cooperative Group, Groupe Pierre-et-Marie-Curie. *Ann Oncol* 1994;5:107-112.
12. Engert A, Pluetschow A, Erich HT, Hermann R, Doerken B, Kanz L et al. Combined modality treatment of two or four cycles of ABVD followed by involved field radiotherapy in the treatment of the patients with early stage Hodgkin's lymphoma: Update interim analyses of the randomised HD10 study of the German Hodgkin Study Group(GHSg). *Blood* 2005;106:2673.
13. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger E et al. Chemotherapy plus involved field radiation in early stage Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-1927.
14. Noordijk EM, Thomas J, Ferme C, van't veer MB, brice P, Divine M et al. First results of the EORTC-GELA H19 randomised trails. The H9-F trail (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favourable and unfavourable early stage Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6505.
15. Borchmann P, Engert A, pluetschow A, Fuchs M, Markowa J, Lohri A et al. Dose intensified combined modality treatment with 2 cycles of BEACOPP escalated followed by 2 cycles of ABVD and involved field radiotherapy(IF-RT) is superior to 4 cycles of ABVD and IF-RT in patients with early unfavourable Hodgkin Lymphoma(HL): an analyses of the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood* 2008;112:367.
16. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcy RG, Bezjak A, Wells WA, et al. Randomised comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that include radiation therapy in patients with limited stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical trails Group and The Eastren Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4634-4642.
17. Straus Dj, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. Results of prospective randomised clinical trail of doxorubicin, bleomycin, vinblastin and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy(RT) versus ABVD alone for stages I,II and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004;104:3483-3489.
18. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pederson JM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:52-59.
19. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Human M, et al. Early interim 2-[18] fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a report from a point Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746-3752.
20. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression of early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;112:3989-3994.
21. Girinsky T, van der Maazen K, Specht L, Aleman B, poortmans P, Lievens Y, et al. Involved node radiotherapy(INRT) in patients with early HODgkin lymphoma concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79:270-277.
22. Radford J, O'Doherty M, Barrington S, Qian W, Patrick P, Coltart S, et al. Results of the 2nd planned interim analyses of the RAPID trail (involved field radiotherapy versus no further treatment) in patients with clinical stages IA and 2A Hodgkin lymphoma with a "negative" FDG-PET scan after 3 cycles ABVD. *Blood* 2006;112:abstract 369.