

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2013: 3•2

Dr. Ali Zahit Bolaman

Adnan Menderes Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye
e-posta: zahitb@yahoo.com

Anahtar Sözcükler

Hodgkin, Etiyoloji, Risk faktörleri, Patogenez, Tedavi

HODGKIN LENFOMA, ETİYOLOJİ, TANI, PATOGENEZ, KLİNİK, PROGNOZ VE TEDAVİ

ÖZET

Hodgkin lenfoma lenfoid dokunun malin bir hastalığıdır. Patogenezinde Epstein-Barr virüsü ve mikroçevre etkileşimi önemli rol oynar. PET-BT'nin kullanıma girmesi evreleme, tanı ve tedavide ilerleme sağlamıştır. Hastalığın evre ve prognostik faktörlere göre tedavi edilmesi zorunludur. Erken evre hastalar kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilir, ileri evre hastalarda kombine kemoterapi zorunludur. Kombine kemoterapi ve radyoterapi ile cevap elde edilemeyen veya nüks gelişen hastalarda kök hücre nakli hayat kurtarıcı olabilir. Tedavide yeni ilaçlar içinde Brentuksimab umut vericidir. Kullanılan tedavilere bağlı hastalarda kardiyak toksisite, sekonder kanser gelişimi ve gonadal disfonksiyon gelişebilir. Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı yan etkiler modern tedavilerde azalmıştır. Yaşlı hastaların tedavisinde hastaların dinç (fit) konum ve komorbiditelerinin varlığına göre davranılır.

TARİHÇE

Hodgkin hastalığı ile ilişkili bilgiler 1832 yılında bir patolog olan Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır. Thomas Hodgkin, ilk olarak Hodgkin lenfoma ile ilişkili olarak Londradaki Tıp ve Cerrah Derneği Dergisinde postmortem olarak lenf bezlerinin makroskopik görünümünü vurguladığı 7 olguyu içeren "Tıbbi-Cerrahi Kesitlerde Absorbe Edici Bezler ve Dalakta Morbit Görünüm" isimli makalesini yayınlamıştır. Daha sonra 1856 yılında da Samuel Wilks 45 hastalık bir seriyi neşretmiştir (1). Hodgkin lenfomanın histolojik olarak sınıflandırılması ilk olarak Jackson ve Parker tarafından 1944

yılında yapılmıştır. Carl Sternberg ve Dorothy Reed Hodgkin lenfomanın ilk tanımını yapmıştır. 1930'lu yıllardan sonra tedavide radyoterapinin etkinliği gösterilmiştir. İlk kez 1950 yılında klinik evrelendirme yapılmış ve 1970'li yıllardan itibaren de De Vita ve arkadaşları kombine kemoterapi ile tedavi sonuçlarını yayınlamıştır (2).

TANIM

Klasik Hodgkin lenfoma sıklıkla germinal merkezli B hücrelerinden köken alan lenfoid dokunun malin bir hastalığıdır. Kendine özgü bir hücre sel yapısı ve immünotipik özellikleri, Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Nodüler lenfositten zengin Hodgkin lenfoma tipik B hücre markerlerini ekspresse eder, lenfositik ve histiositik varyantları bulunur (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Hodgkin lenfomanın yıllık insidensi 2–3/100.000 olup erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenir (1.4/1). Tüm lenfomaların %11'ni oluşturmaktadır. Hastalık 15–34 ve 60 yaş üzeri olmak üzere bimodal dağılım gösterir. Ancak son yıllarda ileri yaşlarda gözlenen pik lenfomaların tanısında sitolojik, histokimyasal ve moleküler tekniklerin ilerlemesi ile azalma eğilimindedir. Bu yaş gurubunda Hodgkin lenfoma tanısı yerine non-Hodgkin lenfoma sıklıkla da difüz büyük B hücreli lenfoma tanısı konulmaya başlanmıştır. Genç adütlerde nodüler sklerozan ileri yaşlarda ise miks sellüler histoloji daha sık ortaya çıkar (4). Hodgkin hastalığı gelişimi ile sosyoekonomik durum arasında bir ilişki mevcuttur. Çocukluk çağında kreşe, bakımevine gidenlerde, oyun arkadaşları çok olanlarda, yatılı okula gidenlerde erken yaşta görülen Hodgkin lenfoma ortaya çıkma ihtimali daha azdır (5).

ETYOLOJİ

Genetik

Hodgkin lenfoma aile bireyleri içerisinde daha sık görülür. Rölatif risk 4.8 dir. Risk özellikle 40 yaş üzerinde, erkek kardeşlerde artmıştır. Risk aynı cinsten belirgindir (8–12 kat'a karşılık 1.3–1.4 kat). Bazı HLA tipleri ile familial Hodgkin lenfoma ve klas I HLA A1, B5, B8 ve B18 allelleri arasında zayıfta olsa bir ilişki vardır, familial nodüler sklerozan tip ile HLADRB1*, 1501, DQA1*, 0102, DQB1*, 0602 allelleri ve TAP geni arasında korelasyon olduğu rapor edilmiştir (6). Finlandiya da yapılan bir çalışmada risk faktörleri bilinmeyen nodüler lenfositten zengin Hodgkin hastalığında aile bireyleri arasında hastalığın yüksek oranda görüldüğü ve nükleer protein ataksia-telanjektazi lokus (NPAT) ile ilişki gösterilmiştir (7).

Enfeksiyon

Hodgkin lenfoma–Epstein–Barr virüs (EBV) ilişkisi olduğu bilinmektedir. Serolojik olarak EBV enfeksiyonu geçirdiği gösterilen genç adütlerde Hodgkin lenfoma 3 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca Hodgkin lenfomalı hastaların



lenf bezlerinde %30–50 oranında EBV genomunun varlığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda bilhassa da pediatrik yaş gurubunda EBV Hodgkin lenfoma ilişkisi %80–100 olarak tanımlanmaktadır (2). Genç adütllerdeki Hodgkin lenfoma erken dönemde daha sık enfeksiyonla karşılaşanlarda daha az gözlenir (8) Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir çalışmada Hodgkin lenfoma gelişen hastaların barsak mikrorganizmalarında eksiklik saptanılmıştır (9). HIV ile enfekte kişilerde AIDS olmaksızın bilhassa CD4+ lenfosit sayısının azlığı ile yakından ilişkili olmak üzere Hodgkin lenfoma gelişme riski 10 kat artmıştır (10).

Sigara ve Alkol

Hodgkin hastalığı ile sigara sigara ilişkisini inceleyen meta-analizde 30–40 yaşından büyüklere özellikle erkeklerde, günlük sigara sayısı, ve sigara kullanılan yıl süresi ile hastalık gelişme riski artmakta; sigarayı bıraktıktan sonra zamanla risk azalmaktadır (11). Alkol kullanımının Hodgkin hastalığı üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir (12).

İmmün Yetmezlik

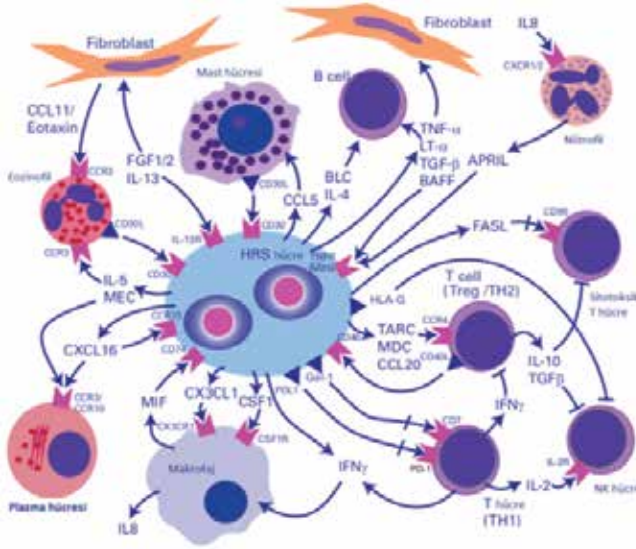
Wiskott–Aldrich, Bloom, Otoimmüne Lenfoproliferatif (Canale–Smith) sendromu, ve transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalıklar yanında sarkoidoz ve multipl sklerozlu hastalarda klasik Hodgkin lenfoma sıklığı yüksektir (13).

PATOGENEZ

EBV

Hodgkin lenfomanın patogeneğinde suçlanılan en önemli etkenlerden biri EBV'dir. Bazı Reed–Sternberg hücreleri içersinde EBV varlığı gösterilmiştir. EBV pozitif Hodgkin lenfomada plazma veya serum da EBV–DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gösterilebilir. Doku seksiyonlarında insitu hibridizasyonla viral nükleik asit araştırılması Hodgkin lenfomalı hastalarda standart bir tekniktir ve bu teknik ile gösterilen EBV konumu plazma EBV–DNA varlığı ile paralellik göstermektedir (15).

EBV; B hücrelerine major zarf proteini gp350 aracılığı ile girerek B hücresindeki C3d kompleman reseptörü olan CD21'e bağlanır, bu esnada HLA klas II antijenleri kofaktör olarak görev yapar. Daha sonra EBV'nin gH, gL ve gp42 glikoproteinleri hücre içersine girer. Daha sonra EBV'nin lineer DNA'sı sirküler bir yapı olarak epizom şeklini alır ve EBV bu şekilde B lenfosit içinde latent bir enfeksiyon oluşturarak yıllarca sessiz bir şekilde bellek B hücreleri içinde yaşar. Virus bu dönemde farklı 94 adet protein kodlar ve bu proteinler viral replikasyon sırasında ekspresse edilir. Ancak bu proteinlerin çoğu down–regülasyon gösterir, sadece 10 adet protein latent enfeksiyon esnasında ekspresse edilmeye devam edilir. Virüsün latent olması NK ve T hücrelerince ortadan kaldırılma olasılığını azaltır. Virüsün insan İL10'a homolog İL10 oluşturması ile hücre sağ kalımını ve bcl–2 düzenlenmesi etkilenir. Makrofaj ve Th1'den yapılan sitokin yapımı azalır. EBV'nin latent genleri LMP1, LMP2, ve EBNA1'dir. LMP1 CD40 reseptörünü, LMP2a B hücre reseptörünün taklit eder. Tüm bu olaylar lenfosit içersindeki EBV virüsün immün sistem tarafından neden tam olarak tanınmadığına ait nedenlerdir (16,17).



Şekil 1. HRS ve mikroçevre ilişkisi (17)

Mikroçevre

Hodgkin Reed Sternberg (HRS) hücresi etrafında başlıca olarak CD4+ hücreler (genellikle T helper ve T regülatuar hücreleri) bulunur. HRS bazı kemokin ve sitokinleri salgılar. HRS çevresindeki neoplastik olmayan hücreler salgılanan kemokin ve sitokinler duyarlıdır. Bu hücreler salgıladıkları sitokinler ile HRS hücrelerinin idamesinde rol oynar.

Hodgkin hastalığında mikroçevreye bağlı sinyalizasyon ile sinyalizasyon yolu arasında yakın bir ilişki söz konusu olup janus kinaz transdüser ve transkripsiyon sinyal aktivatörü (JAK-STAT) aktivasyonu oluşur. Mikroçevrede oluşturulan sinyal yüzey reseptörleri (TNF reseptör ailesi ve reseptör tirozin kinaz) aracılığı ile iletir. Başlıca reseptör aile üyeleri NFκB yoluyla aktivasyonunda yer alan standart yapılarıdır. NFκB transmembran aktivatör reseptörleri, kalsiyum modulator, siklofilin ligand interaktör (TNFRSF13B), B hücre matürasyon antijen (TNFRSF17) ile standart dışı da aktive olabilir. Tablo 1 Hodgkin lenfomadaki mikroçevre ve sitokin ilişkisini göstermektedir (18).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hodgkin lenfomada en sık olan belirti vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkan lenf bezinde patolojik büyümedir. Halsizlik olabilir, oranı o toplumun 1-7 katı fazladır (19). Prognostik önemi olmayan yaygın ve inatçı kaşıntı olabilir. Hastaların %10-38'nde konstitusyonel semptomlar oluşabilir. Ateş 38C°'i geçebilir. Sıklıkla irregüler seyir izler, nadiren 1-2 hafta devamlı olup daha sonra 1-2 hafta ateşsiz dönem gelişir (Pel-Ebstein tipi ateş). Terleme belirgin olabilir, genellikle iç çamaşırları ıslatacak, yatağa

Tablo 1. Hodgkin Lenfomada Tanı Anında Yaşa Göre Epidemiyoloji (14)

Epidemiyolojik Faktör					
Yaş	Histoloji	EBV pozitifliği	Cins	Coğrafi Bölge	Sosyoekonomi
<16	Gelişmiş ülkelerde erken evre nodüler sklerozan, gelişmekte olan ülkelerde ileri evre miks sellüler, lenfositten fakir tip	Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde EBV oranında artma	Avrupa E/K:2/1 , Afrika 3.5/1	Gelişmekte olan ülkelere çocuklarda sık	Ekonomik şartları kötü olan ve kalabalık ailelerde <10 yaşta sık
	%45 nodüler sklerozan	Miks sellülerde EBV oranı fazla		Gelişmiş ülkelere nadir	
16-19	%35 miks sellüler %80 nodüler sklerozan %10-20 miks sellüler	Gelişmiş ülkelere az oranda EBV pozitif nodüler sklerozan	E/K=1/1	Gelişmiş ülkelere pik yapar	Ekonomik şartları iyi olanlarda sık
Adült 20+	Nodüler sklerozan 20-40 yaşta pik yapar, daha sonra yaş ile oranı azalır Lenfositten fakir tip >45 yaşta sık	Genç adütlerin az bir kısmında EBV pozitif 50 yaş üzerinde EBV pozitif	20-24 yaş kadınlar Erkeklerde sık	Gelişmekte olan ülkelere ileri yaşta sık	Yüksek sosyoekonomik konum ve eğitimi olanlarda risk 2 kat yüksek

geçecek düzeydedir. Ateş yalnız başına hastaların %25–50'nde görülebilir. Kilo kaybı oluşabilir. Lenfomalarda ateş, terleme ve kilo kaybının mevcudiyeti B semptomların varlığı olarak değerlendirilir. Konstitusyonel semptomların sıklığı hastalığın evresi ilerledikçe artar. Hastaların 1/10'nda alkol aldıktan sonra lenf bezlerinde ağrı görülebilir. Hastaların %60–70'nde servikal ve supraklaviküler, %15–20'nde lenf bezi büyümesi ilk belirtidir. Subdiafragmatik lenf bezi büyümesi %15–20 olguda mevcuttur. Sağ supraklaviküler lenfadenopatisi olanlarda abdominal lenfadenopati mevcut olma olasılığı %8 iken sol supraklaviküler lenfadenopatisi olanlarda abdominal lenfadenopati oranı %40'dır. Dalak ve karaciğerin hastalığa yakalanması subdiafragmatik lenfadenopati varlığında oluşur. Dalak tutulumu diğer organlara göre daha sık hastalığa yakalanır. Karaciğerin hastalığa yakalanması hemen daima dalak tutulumu ile birlikte dir. Nodüler sklerozan (NSHL) ve miks sellüler (MSHL) tiplerde lenf bezi büyümesi merkezi (servikal, mediastinal ve paraaortik) olma eğilimindedir. NSHL supradiafragmatik, MSHL ise subdiafragmatik ve dalak ve diğer organ tutulumu şeklinde ortaya çıkar bu durum genellikle evre de kendini gösterir. Genel olarak Hodgkin lenfoma Waldeyer halkası ve testis diğer organlara oranla daha sık tutulur. Nodüler lenfosit hakim tip Hodgkin lenfoma herhangi bir yaş gurubunda ve genellikle erkeklerde ortaya çıkabilir, tanı anında hastalar genellikle erken evrededir. Kemik iliği tutulumu nadirdir. Periferik lenf bezleri yerine derin dokulara yakın bölgedeki lenf bezleri daha çok hastalığa yakalanır.

Nodüler lenfositten fakir Hodgkin lenfoma periferik lenf bezlerini tutma eğilimindedir, sıklıkla kendini erken evrede gösterir ve B semptomları, dalak ve organ tutulumu nadirdir. Bulky veya iri lenf bezi tutulumu veya küçük lenf bezlerinin bir araya gelerek konglomere bir yapı oluşturması (>10 cm) vasküler, trakea, bronşial ve gastrointestinal bası yapabilir (20).

Fizik muayenede; inspeksiyonda lenfadenopatiler bir kitleden ziyade şişirilmiş görünüm şekline sahiptir. Mediastinal kitle oluşmasına rağmen hastalarda nadiren vena kava superior sendromu (yüzde şişkinlik, renk değişikliği, boyun damarlarında belirginleşme) gözlenebilir. Lenf bezleri palpasyon ile genellikle ağrısızdır. Deri üzerinde renk, ısı değişikliği mevcut değildir. Klasik olarak lastik silgi kıvamındadır. Lenf bezinin etrafında küçük birden fazla lenf bezleri palpe edilebilir. Oskultasyonda belirgin bir bulgu mevcut değildir. Plevral mayii gelişen hastalarda akciğer bazallerinde solunum sesleri duyulamaz. Plevral, perikardiyal ve peritoneal mayii gelişimi ektranodal tutulum olarak oluşabilir. Oldukça nadir olan deri tutulumunda deri üzerinde küçük, opak veya kırmızı, papüler ya da ülseratif lezyonlar görülebilir (2,20).

Hodgkin lenfomalı hastalarda paraneoplastik bulgular oluşabilir. Vanishing safra kanalı sendromu, idiopatik kolanjit, nefrotik sendrom, immün trombositopeni, hemolitik anemi, serebellar dejenerasyon, progressif multifokal ensefalopati ve limbik ensafalopati bunların başlıcalarıdır. Cilt ve kemik tutulum oluşabilir. Santral sinir sistemi hastalığa katılabilir. Kemik iliği tutulumu erken evrede nadir olup (%1–2) fokal tutulum şeklindedir, bu nedenle aspirasyon çoğu zaman yetersiz olup kemik iliği biyopsisi daha doğru sonuç verir. İleri evre ve B semptomu olan hastalarda kemik iliği tutulumu hastaların %5–8'nde ortaya çıkar. Çocuklarda yapılan bir araştırmada kemik iliği biyopsi ile elde edilen sonuçlar hastaların %3,1'inde hastalık evresini değiştirmiştir (21,22).



EVRELEME

Hodgkin lenfomada evrelemesinin standart olarak 1971'de Ann-Arbor konferansı kriterleri ve bu kriterlerin 1988'de Cotswald'da modifiye edilmiş şekli kullanılmaktadır (Tablo 2) (23-25). Hodgkin lenfomalı hastalarda evreleme için yapılması gerekenler öncelikle iyi bir anamnez ve fizik muayenedir. Anamnez de mutlaka B semptomları sorgulanmalıdır. Laboratuvar da tam kan ve sedimantasyon, albumin, LDH düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları gösteren testler yapılmalıdır. Akciğer grafisi, boyun, toraks, batin ve pelvik BT yapılmalıdır. PET-BT tercih nedenidir. Daha evvel kullanılan evreleme için laparotomi yeni tekniklerin artması ile kullanılmamaktadır. Yine hastalarda tedavi sonrasında rezidüel hastalık varlığını saptamak için kullanılan G67 sintigrafisi günümüzde tercih edilmemektedir (20).

NCCN kılavuzu kemik iliği biyopsisi ve antrasiklin kullanacak hastalarda kalp ejeksiyon fraksiyonunun bakılmasını önermektedir. Hastalarda fertilitte, sigara, psikososyal konularda bir yaklaşım oluşturulmalı, tercihan kullanılacak kemoterapi göz önüne alınarak pulmoner fonksiyon testleri ve splenik radyoterapi planlanacak ise pnömokok, menengokok ve grip aşısı yapılmasını tavsiye etmektedir. Hepatit ve HIV testleri tüm hastalara bakılmalıdır (26).

Tablo 2. Ann-Arbor Evreleme sistemi ve Cotswald modifikasyonu (25).

Evre

I. Bir lenf bezi veya lenfosit yapının tutulumu, örnek: dalak, timus veya Waldeyer halkası (evre I), veya bir ektranodal bölgenin tutulumu (evre IE).

II. Diyafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf bezi bölgesi (evre II) veya lenfoid yapının tutulumu (evre IIE). Tutulan anatomik bölge sayısı rakam ile gösterilmelidir (örnek II₃).

III. Diyafragmanın her iki tarafında iki veya daha fazla lenf bezi bölgesi (evre III), veya lokalize ekstralatenfatik bir bölgenin tutulumu (evre IIIE) ya da dalak (evre III₃) veya her ikisinin tutulumu (evre III_{E3}).

IV. Lenf bezi tutulumu olsun ya da olmasın bir veya daha fazla ekstralatenfatik organın difüz tutulumu. Karaciğer veya kemik iliğini lokalize tutulumu evre IV değerlendirilir.

Ektranodal hastalık: Evre I-III'de lenf bezinden lokal yayılım ile bir tek ekstralatenfatik tutulum olmasını tanımlar. Ektranodal tutulum semboller ile tanımlanması önerilir (Kİ: Kemik iliği, Ak: Akciğer, D: Deri, Kc: Karaciğer, P: Plevra, K: Kemik).

Sistemik semptomlar

A Semptom yok.

B Ardışık 3 günde nedeni ortaya konulamayan ateş, gece terlemesi, son 6 ay içinde vücudun >%10 kilo kaybı.

X (Bulky hastalık) BT veya MR'da palpabl ve abdominal nodal kitle çapı ≥ 10 cm olmasıdır. PA grafide T₅₋₆ seviyesinde mediastinal kitlenin toraks çapının 1/3'ünden büyük olması mediastinal kitle olarak tanımlanır.

PET-BT

Günümüzde Hodgkin lenfoma da PET-BT kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Hodgkin lenfomalı hastalarda PET evrelemede, tedaviye yanıt izlemede ve tedavi sonrası rezidüel hastalık araştırılmasında yararlıdır. Evrelemede PET-BT kullanılmalıdır?. Bazı araştırmacılar PET-BT'nin evrelemede kullanılması ile daha doğru sonuçlar alınacağını ifade ederken diğerleri PET-BT 'nin BT sonuçların en fazla %10 oranında değiştirdiğini ifade etmektedir (27). Bir çalışmada evrelemede BT, PET, PET-BT sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %14.8'nde PET-BT sonuçlarına göre farklı bir tedavi şekline geçilmiştir (28). Bazı yazarlar PET-BT döneminde kemik iliği biyopsisine gerek olmadığını; iskelet sisteminde PET-BT ile fokal tutulumun kemik iliği biyopsisi için duyarlılık ve özgüllüğünün %85 ve %86 ifade etmektedirler (29). Biz kendi ünitemizde hastamızı PET-BT ile evreleme yapıyoruz. Bunun nedeni hastada tedaviye yanıt veya rezidüel hastalık takibinde başlangıçta mevcut olan FDG tutulum oranlarının daha sonra çekilen PET-BT de yarar sağlayabileceği düşüncesinde olmamızdan kaynaklanmaktadır. Engert ve arkadaşları erken evre hastalarda PET negatif ise hastada 2 kez kemoterapiye ilave radyoterapi ile etkin sonuç alınabileceğini göstermiştir (30). İleri evre olgularda ise PET-BT ile yanıt değerlendirilmesinde yanıt yeterli olmayan hastalarda yoğun tedaviye geçilebilir. PET-BT'nin 2. kullanılma şekli hastalığa yanıtın değerlendirilmesidir. Gallamini 2007 yılında yeni tanılı 260 hastada 2 kez kemoterapi sonrası PET-BT sonuçlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada PET-BT de FDG tutulumu olmayan hastalarda hastaliksız ve genel sağ kalımın daha iyi olduğunu gösterilmiştir. Bu düşünce özellikle erken evre Hodgkin hastalarında tedavi için oldukça yön göstericidir (31). PET tedaviye yanıtı değerlendirmede önem taşır. Önemli olan PET-BT'nin kemoterapi 3 hafta ve radyoterapiden 8-12 hafta geçmeden yapılmamasıdır. Aksi takdirde yanıtıcı sonuçların alınabilir (24).

PET-BT kullanımında Deauville kriterleri (tablo 3) tedavide bilhassa NCCN kılavuzunda önemli yer tutmaktadır. Buna göre bazal ve pet görüntülemesi FDG tutulumu lenfoma yerine göre derecelendirilir (32). Uluslararası görüntüleme projesinde tedaviye yanıtı değerlendirmede PET-BT kullanılmaktadır (Tablo 4) (33).

Tablo 3. PET-BT de Deauville kriterleri (32)

1: tutulum yok,

2: tutulum=mediastinal kan havuzu,

3:tutulum=karaciğer,

4=tutulumda ılımlı artma>karaciğer,

5: tutulumda belirgin artma>karaciğer ve/veya yeni lezyonlar

1-3 arası puan negatif, 4-5 puan= pozitif



Tablo 4. Lenfomada uluslararası uyum projesinin görüntüleme alt komitesi kararları (33)

Tam yanıt (TY)	Hastalığa ait belirti olmaması. Başlangıçta PET pozitif veya herhangi bir reziduel kitlesi olanlarda PET'in negatifleşmesi. Başlangıçta kemik iliği tutulumu var ise daha sonraki biyopsilerde tutulum olmaması.
Onanmamış TY	Kullanılmamaktadır.
Kısmi yanıt (KY)	En büyük çapa sahip 6 lenfadenopatinin büyüklüğünde >%50 küçülme. Diğer lenf bezleri, karaciğer ve dalakta büyüme olmaması. Tedavi sonra tutulan alanlardan en az birinde FDG pozitifliği. KY'da kemik iliği değerlendirmeye alınmaz.
Stabil hastalık (SH)	TY, KY veya progressif hastalık gurbuna girmeyenler. En az bir alanda FDG pozitifdir, yeni bir alanda FDG pozitifliği gelişmemiştir.
İlerleyici hastalık	Aşağıdakilerden birinin varlığı. A) 1.5 cm çapında yeni bir lezyonun gelişmesi (burada sadece FDG pozitifliği değerlendirmeye alınmaz. B) bir lenf bezinden daha fazla olmak üzere toplam %50 den fazla büyüme, c) Daha evvel kısa aksı >1cm olan lenf bezinde uzun çapın %50'den fazla büyümesi. Lezyonlar FDG-PET pozitif olmalıdır.

PROGNOZ

Hodgkin hastalığında özellikle erken evre hastalarda tedaviye yaklaşımda prognostik faktörler önemli rol oynamaktadır. Hastalarda yaş, cins, evre, tutulan alan sayısı, sedimetasyon hızı, hemoglobin düzeyi, B semptomlarının varlığı, bulky hastalık düzeyine göre prognostik faktörler geliştirilmiştir (Tablo 5).

İleri evre olan hastalar içinde uluslararası prognostik skorlama sistemi mevcuttur. Buradaki prognostik faktörler hastalığın sağ kalımı ile yakından ilişkilidir (Tablo 6) Tüm bunlara ilave olarak yukarıda ifade edildiği üzere hastalarda tedaviden 2 siklus sonra PET-BTdeğerlendirmesi ve tedavi sonrası reziduel hastalığın varlığı veya yokluğu prognozu belirleyici faktörlerdir. Ayrıca bazı araştırmacılar ileri evre Hodgkin lenfomada prognostik puanlama da uluslararası prognostik indeks kullanılmasını önermektedir. Hastalarda non-Hodgkin lenfomalı hastalardakine benzer şekilde hastalısız sağ kalım ve risk faktör sayısı arasında ilişki bulunur (35). Klasik Hodgkin lenfoma hastalarında RS hücrelerinde CD 20 pozitif olması ile prognoz arasında negatif ilişki bulunmuştur (36).

TEDAVİ

Erken Evre İyi Prognostik Özelliklere Sahip Hastaların Tedavisi

Bu hastalarda kemoterapi (KT) sonrası radyoterapi standart yaklaşım olup genel sağ kalım oranı >%95'dir. Erken evre hastalarda iki kez ABVD kemoterapisi sonrası dar alan radyoterapi verilmesi ile elde edilen sonuçlar

Tablo 5. Erken evre Hodgkin lenfomada prognostik faktörler (25'den modifiye, 34)

Çalışma Ülke	Risk faktörleri	Açıklama
GHSG Almanya	≥3 nodal alan tutulumu, mediastinal bulky kitle, sedimentasyon>50 veya B semptomları var ise >30, ektranodal hastalık	İyi prognoz=evre I-II, risk faktörleri yok; kötü (orta)=evre I-II ve ≥1 risk faktör varlığı veya mediastinal kitle veya ektranodal hastalık olmadan B semptom varlığı
EORTC Avrupa	Yaş≥50, mediastinal kitle, sedimentasyon>50 veya B semptomları var ise >30, ≥4 nodal alan tutulumu	İyi prognoz= olumsuz prognostik faktörler olmadan evre I-II supradiafragmatik hastalık; kötü = ≥1 risk faktör varlığında evre I-II supradiafragmatik hastalık
GELA Fransa	≥45 yaşta sedimentasyon yüksekliği, hb≤10.5 gr/dL, lenfosit sayısı≤600/mm ³ , erkek cinsiyet	İyi prognoz= risk faktörü olmadan evre I-II, kötü = ≥1 risk faktörü varlığında evre I-II
ECOG/NCI Amerika	Bulky hastalık, B semptomları	Erken evre=risk faktörü yok, ileri evre=≥1 risk faktörü
NCRI İngiltere	Bulky hastalık, B semptomları	Bulky hastalık, B semptomları
NTI İtalya	Bulky hastalık, pulmoner hiler lenf bezi, bitişik organ tutulumu, sistemik semptom	İyi prognoz: risk faktörü yok Kötü prognoz:risk faktörlerinin varlığı
DFCI Amerika	Bulky hastalık	İyi prognoz: herhangi bir kitle>10 cm, Kötü prognoz: medastinal kitle>1/3 toraks çapı

GHSG: Alman Hodgkin çalışma gurubu, EORTC:Kanser tedavi ve araştırma organizasyonu, GELA:Fransa lenfoma çalışma gurubu, ECOG: Doğu birleşik onkoloji gurubu, NCRI: Ulusal kanser araştırma enstitüsü, NTI:Ulusal tümör enstitüsü, DFCI: Dana Faber kanser enstitüsü

tatminkardır. HD 10 çalışmasında 4 siklus ABVD 2 siklus ABVD ve 30 Gy radyoterapi (RT) 20 Gy RT ile karşılaştırılmıştır. Hastalarda 2 siklus ABVD ve 20 Gy RT alan hastalarda elde edilen sonuçlar benzer etkinlikte ancak düşük doz KT alan hastalarda daha az yan etki bildirilmiştir (37). 2010 yılında Engert ve ark. HD10 çalışması olarak 1190 adet erken evre iyi prognoza sahip Hodgkin lenfomalı hastaları 4 guruba ayırmıştır. 1. guruba 4 siklus ABVD ve 30 Gy RT; 2. guruba 4 siklus ABVD ve 30 Gy RT; 3. guruba 2 siklus ABVD ve 30 Gy RT; 4. guruba ise 2 siklus ABVD 20 Gy RT vermiştir. Tedavi sonuçlarına bakıldığında 2 siklus ABVD ve 20 Gy RT alan hastalardaki sonuçlar diğer

gruplardaki kadar etkin, yan etkileri ise 4 siklüs KT veya 30 Gy RT alan hastalara göre yüksektir. 8 yıllık izlem sonunda (ortanca izlem süresi 91 ay) sırası ile hastaliksız sağ kalım %87, %89, %85, %85 bulunmuştur (38).

Hastalarda elde edilen sonuçlar daha az kemoterapi kullanılmalı mı sorusunu gündeme getirmiştir. ABVD yerine daha az agresif kemoterapi ve beraberinde RT kullanılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde MBV (MH-1 protokolü Methotreksat 30 mg/m², Bleomisin 10 mg/m², Vinblastin 6mg/m², ve geniş alan RT) kullanılırken diğerinde VbMp (MH-1b protokolü Methotreksat 30 mg/m², Bleomisin 6 mg/m² ilk 3 tedavi sonrası doz 4 mg/m² azaltılır, Prednizolon 25 mg ve dar alan RT) kullanılmıştır. Hastalarda %96 ve %94 oranında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak her ne kadar kemoterapide kullanılan ilaç ve dozlar az ise de kemoterapi süresi ve RT dozunun yüksek olması belirli hasta guruplarında bu tedavinin kullanılabilceğini işaret etmektedir (39).

Bu grup hastalarda sadece RT etkin olabilir mi sorusunu cevaplamak için 1994 yılında çalışma başlamıştır (40). 2002 yılına kadar hasta kabul edilen bu çalışmada RT ile KT kombinasyonunun çok iyi sonuçlarının rapor edilmesi üzerine çalışma erken dönemde sonuçlandırılmış ve elde edilen sonuçlar 2005 yılında yayınlanmıştır. Bu makalede erken evre iyi prognostik özelliklere sahip hastaların 64'ü RT, 59'u KT (ABVD) ile tedavi edilmiştir. KT alan hastalar 4 kez tedavi sonrası değerlendirilmiş; ilave 2 veya 2+2 KT daha verilmiştir. Buna karşılık RT gurubunda 20 fraksiyon halinde 3.5 Gy RT verilmiştir. Ortanca izlem süresi 4.2 yıl olan hastalarda hastaliksız ve genel sağ kalım benzerdir (%88'e karşılık %87). Ancak hastaların aldığı gerek KT gerek ise RT dozları yüksek olarak kabul edilebilir (41,42). Yakın zamanlarda risk gurubu olarak sadece bulky hastalık varlığı değerlendirildiği hastalara kısaltılmış Stanford kemoterapisi sonrası 30 Gy RT verilen ortanca izlem süresinin 10 yıl olduğu G4 çalışmasında hastaliksız ve genel sağ kalım %94 bulunmuştur (43). NCCN 2013 kılavuzunda hastalara sadece ABVD, ABVD ile RT, Stanford ile RT tedavileri verilmesi Deauville kriterleri ışığında (Tablo 3) PET-BT sonuçlarına göre RT veya yeniden biyopsiye göre davranılması önerilir (26).

Tablo 6. İleri evre Hodgkin lenfomada prognostik faktörler , Hasenclever skorlaması (25)

Yaş≥45

Evre IV

Erkek cinsiyet

Beyaz küre sayısı ≥15.000/mm³

Lenfosit sayısı<600/mm³ veya toplam beyaz kürenin <%8

Albumin<4 gr/dL

Hemoglobin<10.5 gr/dL

5 yıllık hastaliksız sağ kalım: 0- 1 faktör varlığında %84-77, 2-4 faktör %67-54, ≥faktör %42

Sonuç olarak özetlemek gerekir ise erken evre iyi prognostik özelliklere sahip Hodgkin hastalarında 2–4 kez ABVD sonrası dar alan 20–30 Gy RT etkin ve toksisitesi az olan en uygun yaklaşım şekli olarak görülmektedir.

Erken Evre Kötü Prognostik Özelliklere Sahip Hastaların Tedavisi

Bu grupta evvelce kullanılan MOPP tedavisi ABVD'nin tedavide üstünlüğü nedeni ile günümüzde tercih edilmemektedir. Erken evre iyi prognostik özellikteki hastalarda olduğu gibi kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda da elde edilen sonuçlar RT tedavisi lehinedir (5 yıllık hastaliksız sağ kalım RT gurubunda %95 iken ABVD gurubunda %88 bulunmuştur). KT'e karşılık RT'nin kıyaslandığı çalışma RT ile KT'nin birlikte kullanıldığı çalışmaların rapor edilmesi üzerine erken sonlandırılmıştır. Ancak bu tedavide toplam 35 Gy RT verilmiş olup günümüz için yüksek doz olarak kabul edilmektedir (42). Sonuçlar 2012 de yeniden irdelenmiştir. Günümüzde kullanılan RT dozları 20–35 Gy arasında değişmektedir. Erken evre kötü prognostik özelliklere sahip Hodgkin lenfomalı hastalarda KT ve dar alan RT'nin beraberce kullanılması esastır (44). ABVD tedavisinin toksisitesini azaltmak amacı ile kullanılan EBVP (epirubisin, bleomisin, vinblastin, methotreksat) veya EVE (epirubisin, vinkristin, etopozid) tedavilerinin hiç birisi ABVD tedavisine üstünlük sağlamamıştır (20). Çalışmalar kemoterapi sayısı ve RT dozu ile ilişkilidir. Bu grup hastalarda sıklıkla 4–6 kez ABVD tedavisi sonrası 30–35 Gy RT kombinasyonu kullanılır (24).

HD11 çalışmasında 2010 yılında erken evre kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda yoğun kemoterapi ve doz azaltılmış RT tedavisinin sonuçları yayınlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 1395 hasta 4 guruba ayrılarak ABVDx4 ve RT 30 Gy; ABVDx4 ve RT 20 Gy, BEACOPP_{bazal} x4 ve 30 Gy RT ve BEACOPP_{bazal} x4ve 20 Gy RT tedavisi verilmiştir. Ortanca izlem süresi 81 ay olan bu çalışmada sırası ile TY oranları %94, %92, %94 ve %94'dir. Hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım tüm guruplarda %81'dir. Toksikite BEACOPP kolunda daha belirgin olup sekonder neoplazi yönünden farklılık saptanılmamıştır (45). Daha iyi sonuçlar elde etmek için yapılan girişimlerden birisi yeni tanı konulan hastalara 4 ABVD ilave 30 Gy RT diğer guruba ABVDx2 ilave BEACOPP_{yoğun} x2 ve 30 Gy RT verildi. Ortanca 43 aylık izlem olan hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %89 ve 95; genel sağkalım her iki grup içinde %95 idi. Bu çalışmada ABVDx2 ilave BEACOPP_{yoğun} x2 ve 30 Gy RT alan grupta ciddi toksisite mevcuttu (46).

Bir çalışmada hastalara sayısı azaltılmış Stanford V rejimi ve 20 veya 30 Gy RT kombinasyonu uygulanmıştır. Ortanca 8.5 yıllık izlemi olan bu çalışmada hastaliksız sağ kalım %94 ve genel sağ kalım %97'dir. Bu çalışma da hasta sayısı kısıtlıdır, yan etkiler tanımlanmamıştır (47). NCCN 2013 kılavuzunda hastalara ABVDx2–4; BEACOPPx2 veya Stanford KT'i önerilmektedir daha sonra PET–BT Deauville kriterlerine göre ABVD tedavi sayısında artırma veya RT önerilmektedir. Deauville düzeyi 4–5 olduğunda yeniden yapılan biyopsi sonucuna göre davranılması tavsiye edilir (26).

Sonuç olarak erken evre kötü prognostik kriterlere sahip hastalarda en uygun tedavi seçeneği 4–6xABVD RT kombinasyonu görülmektedir.

İleri Evre Hastalıkta Tedavi (Evre Iıb, Iıı–Iıv)

İleri evre hastalıkta kombinasyon kemoterapisi kullanılır. Bu amaçla ilk kullanılan tedavi DeVita ve arkadaşlarının önerdiği MOPP tedavisidir (48).



1980'li yıllarda MOPP/ABV veya MOPP/ChIVPP hibrid tedavisi bir seçenek olarak kullanılmış, aynı yıllarda ABVD kombinasyon tedavisi geliştirilmiştir (49,50). MOPP kombinasyon tedavilerinde pulmoner ve hamatolojik toksisite, sterilite gelişimi ve sekonder neoplazi gelişiminin yüksek olması alternatif yaklaşımları araştırmak zorunda bırakmıştır. İlk kez 1975 yılında Bonadonna MOPP tedavisine dirençli hastalarda ABVD tedavisini kullanmıştır. MOPP ve MOPP hibrid kemoterapileri ile ABVD rejimlerinin karşılaştırılmasını içeren çalışmalardan sonra ABVD rejiminin ileri evre Hodgkin hastalarında kullanılması standart hale gelmiştir. ABVD rejimi MOPP tedavisine kıyasla oldukça daha düşük yan etki profiline sahiptir. RT olmaksızın MOPP ile ABVD'nin ileri evre hastalarda kullanım sonrası hastaliksiz ve genel sağ kalım sırası ile ABVD'de %40 ve %50-55, MOPP'da ise %30 ve %40'dır (50-52). Hastalarda ABVD tedavisine rituksimab eklenmesi ile ilişkili yakın zamanlarda iki faz 2 çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde ABVD ile beraber rituksimab verilen ileri evre hastalarda 5 yıllık hastaliksiz sağ kalım %83 ve genel sağ kalım %96 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada IPI 0-2 de hastaliksiz sağ kalım %88 ve IPI>2 de %73'dür (53). Diğer çalışmada ise 3 yıllık olaysız sağ kalım %83, genel sağ kalım %98 dir (54).

GHS9 HD9 çalışmasında 8 kez COPP/ABVD, BEACOPP_{bazal} ve BEACOPP_{yoğun} ile başlangıçta bulky veya KT sonrası reziduel kitlesi olanlara dar alan RT verilen hastalardaki sonuçları açıklamıştır. Hastalarda BEACOPP_{yoğun} gurubunda 10 yıllık tedavisiz sağ kalım %82, genel sağ kalım %86'dır. COPP/ABVD, BEACOPP_{bazal} tedavisinde ise 10 yıllık genel sağ kalım sırası ile %75 ve 80'dir. Ancak BEACOPP_{yoğun} tedavisinin toksik, enfeksiyöz, infertilite ve sekonder malinensi yan etkileri diğer guruplardan daha fazladır (55).

HDL12 çalışması BEACOPP_{bazal} ve BEACOPP_{yoğun} tedavileri karşılaştıran 1670 hastayı içeren bir çalışmadır. Hastalar bulky kitle veya reziduel lenfadenopati>1.5 cm olduğunda RT kullanılmıştır. Çalışma BEACOPP_{bazal} 4 kez sonra değerlendirme sonrası 4 kez BEACOPP_{yoğun} ve 4 RT alanlar ve almayanlar; BEACOPP_{yoğun} ise 8 kez KT sonrası RT alan ve almayanlar olmak üzere toplam 4 guruba ayrılmıştır. Hastalarda elde edilen sonuçlar farklı olmayıp 5 yıllık yaşam süresi BEACOPP_{bazal} 4+4 de %90 ve BEACOPP_{yoğun} da %90, progresyonsuz sağ kalım %85 ve 87 idi. RT gurubunda elde edilen sonuçlar kısmen daha bulunan bu çalışmada yan etkiler karşılaştırıldığında guruplar arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark oluşmamıştır. İlginç olan tedavi ilişkili ölüm en sık 50-59 yaş gurubunda gözlenmiştir (56).

HD 15 çalışmasında 8xBEACOPP_{yoğun}, 6xBEACOPP_{yoğun} ve 8xBEACOPP14 tedavileri karşılaştırılmıştır. Hastalara KT sonrası PET pozitif ise veya lenfadenopati>2.5 cm ise 30 Gy RT verilmiştir. Elde edilen genel sağ kalım oranları sırası ile %91.9, %95.3, ve %94.5 bulunmuştur. En iyi sonuç 6xBEACOPP_{yoğun} olup yan etki 8xBEACOPP_{yoğun}'dan daha az idi (57).

BEACOPP ve ABVD kıyaslaması yapılan çalışmalarda 6-8xABVD ve 8xBEACOPP ile karşılaştırılmış, 7 yıllık progresyonsuz yaşam %85'e %71 bulunmuştur (58). Diğer çalışmada ABVD BEACOPP ve CEC tedavileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar BEACOPP tedavisinde daha iyi bulunmuştur (59). İki randomize çalışmada ABVD ile Stanford V tedavisini karşılaştırılmıştır. Her iki rejimde de elde edilen hastaliksiz ve genel sağ kalım sonuçları benzerdir. ABVD gurubunda pulmoner toksisite sık iken diğer toksisiteler Stanford V

Tablo 7. Sık kullanılan kemoterapi rejimleri (20)

Rejim adı	İlaç	Doz mg/ m ²	Gün	Verilme	Sıklık
ABVD	Dokсорubisin	25	1, 15	iv	28 gün
	Bleomisin	10	1, 15	iv	
	Vinblastin	6	1, 15	iv	
	Dakarbazin	375	1, 15	iv	
BEACOPP _{bazal}	Bleomisin	10	8	iv	21 gün
	Etopozid	100	1-3	iv	
	Dokсорubisin	25	1	iv	
	Siklofosfamid	650	1	iv	
	Vinkristin	1.4	8	iv	
	Prokarbazin	1-7	1-7	Oral	
	Prednizon	1-14	1-14	Oral	
BEACOPP _{yoğun}	Bleomisin	10	8	iv	21 gün
	Etopozid	200	1-3	iv	
	Dokсорubisin	35	1	iv	
	Siklofosfamid	1250	1	iv	
	Vinkristin	1.4	8	iv	
	Prokarbazin	100	1-7	Oral	
	Prednizon	40	1-14	Oral	
BEACOPP 14	Bleomisin	10	8	iv	14 gün CSF ile beraber
	Etopozid	100	1-3	iv	
	Dokсорubisin	25	1	iv	
	Siklofosfamid	650	1	iv	
	Vinkristin	1.4	8	iv	
	Prokarbazin	100	1-7	Oral	
	Prednizon	80	1-14	Oral	
Stanford	Dokсорubisin	25	1, 15, 29, 43, 57, 71	iv	12 hafta
	Vinblastin	6	1,29,57	iv	
	Mekloreタミン	6	8, 22, 36, 50, 64, 78	iv	
	Vinkristin	1.4	8, 22, 36, 50, 64, 78	iv	
	Bleomisin	5	15, 43, 71	iv	
	Etopozid	60	İlk 10 hafta gün aşırı	iv	
	Prednizon	40	40 mg 10-12 hafta azaltarak kes	Oral	

tedavisi alan grupta siktir (60,61). ABVD tedavisine rituksimab eklenmesi ile sonuçların iyileştiğine dair bazı yayınlar mevcuttur (62). NCCN kılavuzunda ise ABVD, BEACOPP, Stanford rejimlerinin 2-4 kez kullanım sonrası PET-BT'de Deauville kriterlerine göre hareket edilmesi önerilir (26). Hodgkin lenfomalı hastalarda yüksek doz kemoterapi sonrası otolog kök hücre nakli ile erken intensifikasyonun bir yararı olmamıştır.

Sonuç olarak ileri evre Hodgkin lenfomalı hastalarda, 6-8xBEACOPP_{yoğun} tedavisi en etkin tedavi şekli olarak öne çıkmaktadır.

PET-BT İle Tedavinin Yoğunlaştırılması

PET-BT'nin ileri evre Hodgkin lenfomalı hastalarda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup IPI'ya göre daha doğru sonuçlar elde edilebilir. Ara (interim) PET sonuçları Hodgkin lenfomalı hastaların tedavisinde önemli bir yol göstericidir. Gallamini ve arkadaşları ABVD KT'i alan ileri evre Hodgkin hastalarında 2 kez ABVD tedavisi sonrası PET pozitif olanlarda BEACOPP tedavisine geçilmesini önermektedir (63). Henüz devam eden GHSG18 çalışmasında BEACOPP_{yoğun} tedavisinin ara PET-BT sonuçlarına göre sayısı azaltılabilir mi sorusunun

Tablo 8. Nüks/refrakter hastalarda kurtarma tedavisi rejimleri

ESHAP	Etopozid, metilprednizolon, sitarabin, cisplatin
DHAP	Deksametazon, sitarabin, cisplatin
IVE	İfosfamid, etopozid, and epirubisin
ICE	İfosfamid, karboplatin, and etopozid
mini-BEAM	BCNU, etopozid, ara-C, melfalan
Deksa-BEAM	Deksametazon, etopozid, ara-C, melfalan
GDP	Gemsitabin, deksametazon, cisplatin
GVP	Gemsitabin, vinorelbin, cisplatin
IV	İfosfamid, vinorelbin
MINE	Mitoguazone, ifosfamid, vinorelbin, etopozid

cevabı aranmaktadır (64).

İleri Evre Hodgkin Hastalarında Radyoterapinin Yeri

Eğer ileri evre hasta tedaviye cevap verdi ise bu hastalarda konsolidatif RT'nin yeri bilinmemektedir. Bu hastalarda tam remisyon elde edildi ise RT'nin yeri olmadığına inanılır. Hastalarda tedavi sonrası PET-BT değerlendirmesinde rezidual bir kitle saptanıldığında PET-BT sonuçları çok önemlidir. HD9, HD12 ve HD15 çalışmaları Hodgkin lenfomalı hastalarda KT sonrası PET-BT değerlendirme ile RT kullanılmasında azalma olduğunu ortaya koymuştur. Hastalarda KT sonrası PET-BT'nin negatif prognostik değeri %94'dür. (44,45,53,55) Ayrıca BEACOPP tedavisi sonrası lenf bezi >2.5 cm olmadıkça RT verilmemesi önerilir. ABVD tedavisi sonrası hastalarda PET-BT'e göre RT'nin yeri tam olarak tanımlanmamıştır (65).

Tablo 9. Nüks/refrakter hastalarda prognostik faktörler

Hasta Gurubu	Faktör
Refrakter	Yaş>50
	Geçici remisyon elde edememe
	Performansın kötü olması
	B semptom varlığı
Nüks	Evre III-IV
	Nüks süresi <1yıl
	Performansın kötü olması
	Evre III-IV
	Anemi
	B semptom varlığı

Nüks/Refrakter Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfomalı bir hastada sadece RT verildiğinde ilk 3 yıl içinde nüks olasılığı %30-35'dir, 4. yıldan sonra hastaların %5-7'nde geç nüks ortaya çıkar. Geç nüks ortaya çıkan hastaların genel sağ kalım oran nüks göstermeyen hastalardan farksızdır (21).

Hodgkin lenfomada %10 hastada tam yanıt (TY) elde edilemez veya 3 aydan kısa sürede nüks ortaya çıkar ise primer refrakter; 12 aydan kısa sürede nüksde erken nüks; 12 aydan sonra nüks tanımları kullanılır. Primer refrakter hastaların tedavisi oldukça güçtür. Hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranı primer refrakterde %26, 3-12 ay da nüks gösterenlerde %46 ve 12 aydan daha geç dönemde nüks gösterenlerde %71 olarak bulunmuştur (66). Bu hastalarda ESHAP, DHAP, IVE, ICE ile kurtarma KT sonrası otolog veya allojenik kök hücre nakli yapılabilir. İlk kurtarma tedavisine cevap vermeyen hastalar mini-BEAM veya Deksa-BEAM tedavisi kullanılabilir. Bu tedaviler ile hastaların %60-80'nde başarı elde edilebilir (25). GDP, GVP, IV, MINE diğer kurtarma tedavisi rejimleridir. Hastalarda başarıyı etkileyen prognostik faktörler Tablo 8 de gösterilmiştir (67).

Brentuximab anti-CD30 monoklonal antikorudur. 2011 yılında FDA transplantasyona uygun olmayan (kemorefrakterlik, ileri yaş, komorbidite(ler), kök hücre toplanamaması, hasta tercihi) ve en az 2 kombinasyon kemoterapisi almış nüks/refrakter veya kök hücre nakli sonrası başarı elde edilememiş Hodgkin hastalarında Brentuximab kullanımını onaylamıştır. MDACC gurubu (68) nüks (Faz 1 çalışma) da maksimum tolere edilebilen etkin dozun 3 haftada bir verilen 1.8 mg/m² olduğunu göstermiştir. İtalyan grubu (retrospektif) (69) ve Alman çalışma gurubu (70) nüks/refrakter Hodgkin hastalarında (retrospektif) Brentixumab'ın etkinliğini değerlendirmiştir. Doz 1.8 mg/m² 3 haftada bir önerilir. Asetaminofen ve klorfenamin ile premedikasyon gereklidir. Bu çalışmalarda Hastalarda TY oranı %20-25 düzeyindedir. Progresyonsuz sağ kalım genel olarak kısa olup 8-20 ay arasında değişir. Sensoriyel nöropati (%80 geri iyileşme) nötropeni ve trombositopeni başlıca yan etkilerdir.



Hodgkin nüks/refrakter hastalarda rituksimab ile birlikte veya rituksimab'sız bendamustin, azasitidin, bortezomib, gemsitabin, lenalidomid kullanımını ile tecrübeler kısıtlıdır.

KT veya RT ile TY elde edilen yüksek riskli hastalarda yüksek doz kemoterapi sonra kök hücre nakli ile konsolidasyonu bir yarar sağlamamıştır (24).

Sonuç olarak nüks refrakter Hodgkin hastalarında yaklaşım kurtarma tedavisi yüksek doz KT eşliğinde kök hücre transplantasyonudur. Transplantasyona geçiş süresince Brentixumab başta olmak üzere yeni ilaçlar zaman kazandırabilir.

Kök Hücre Nakli

Başlangıç tedavisinden sonra hastalığı nüks edenlerde uygulanması gereken tedavi eğer lokalize nüks var ise daha evvel RT almamış bölgelerde RT uygulanımı ve klasik kurtarma tedavisi sonrası kök hücre naklidir. Yalnız RT verilen erken evre hastalarda nüks olduğunda kök hücre nakli yerine kombinasyon kemoterapisi düşünülmelidir. Transplant adayı hastalarda kurtarma tedavisi verildikten sonra yapılan olog kök hücre naklinde %35–60 oranında uzun süreli hastalısız sağ kalım elde edilebilir. Ülkemizden yapılan 51 hastayı irdeleyen ortanca 22 aylık takibi olan bir çalışmada 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %53, genel sağ kalım %87 bulunmuştur (71). Eğer hasta primer refrakter ise bu takdirde kök hücre nakli ile başarı şansı <%30 olmaktadır. İleri evre hastalar, B semptom varlığı, transplantasyona kadar geçen süre kök hücre nakli başarısını etkileyen faktörlerdir. Kurtarma tedavisi sonrası veya kök hücre nakli öncesi PET–BT de tutulum olduğunda yanıt oranları azalmaktadır. 2008 yılında nüks refrakter hastalarda riske bağlı olmak üzere tek veya ardışık transplantasyon sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada primer dirençli hastalardaki başarı oranı ardışık kök hücre nakli ile %45'e çıkmıştır (tek nakil yapılan hastalarda %30). Orta risk gurubundaki hastalarda tandem transplantın üstünlüğü bulunmamış, ancak yüksek risk guruplarında tandem transplant önerilmektedir (72). Yakın zamanlarda yayınlanan bir derleme olan Cochrane bazlı değerlendirme günümüze kadar yayınlanan randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını ortaya koymuştur. Buna göre olog kök hücre transplantasyon yapılan nüks/refrakter hastalarda, yanıt oranı ve hastalısız sağ kalım geleneksel kemoterapiden üstündür, genel sağ kalım iyileşmiş ancak hastaların sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel bir avantaj ortaya konulmamıştır. Yan etki ve transplantasyon

Tablo 10. Nüks/refrakter hastalarda transplantasyon sırasında kullanılan yüksek doz kemoterapi rejimleri (67)

BEAM	BCNU, etopozid, ara–C, melfalan
CBV	Siklofosamid, BCNU, etopozid
CBVP	Siklofosamid, BCNU, etopozid, sisplatin
VP16/Mel	Etopozid, melfalan
TLI/VP16/CY	Total lenfoidişinleme, etopozid, siklofosamid
CCV	Siklofosamid, CCNU, etopozid
HDM	Yüksek doz melfalan

ilişkili mortalite farksızdır. Çalışmalarda yaşam kalitesi rapor edilmemiştir. Bu çalışmada ardışık transplantasyon sonuçları da irdelenmiş ve şu ana kadar 241 olgu olduğu bu tedavi şeklinde henüz belirgin farklılıklar oluşmadığı rapor edilmiştir (73).

Hodgkin lenfomalı hastaların genç olması nedeni ile allojenik kök hücre naklinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Burada miyeloablative tedavinin transplantasyon ilişkili mortalitesi nedeni ile nonmyeloablative tedavi şekli tercih edilmektedir. İki kez DHAP sonrası melfalan ve fludarabin kullanılarak yapılan allojenik kök hücre naklinde 78 hastalık bir seride 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım %47 ancak 4 yılda %18 bulunmuştur. Sonuçlar özellikle primer refrakter hastalarda kötüdür. Graft versus host hastalığı gelişenlerde sonuçlar daha başarılıdır. Bazı çalışmalar donör lenfosit infüzyonunun (DLI) yararını ortaya koymuştur. Ancak olgu sayısı azdır. Nonmyeloablative kök hücre nakli sonrası hastalarda DLI ile %30-55 oranında yanıt bildirilmiştir. Sadece DLI yapılan hastalarda da başarılı sonuçlar elde edilebilir (74).

Nodüler Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Hodgkin lenfoma da klasik Reed-Sternberg hücrelerinin olmaması, CD30 negatifliği, patlamış mısır görünüm şeklinde lenfositten lenfosit zenginliği oluşturması nedeni ile klasik Hodgkin hastalığından farklılık gösterir. Hastaların %5'ni oluşturur, erkek ve 30-40 yaş gurubunda sık görülür. Periferik lenf bezlerini tutma eğilimindedir. B semptomlarının varlığı nadirdir. Hastalık oldukça iyi seyirlidir. Çoğu hasta erken evrede hekime başvurur. Erken evredeki hastalar sadece RT ile tedavi edilebilir. RT ile 10 yıllık progresyonsuz sağ kalım %89, genel sağkalım %96'dır. İleri evre hastalar kombinasyon KT'si ile tedavi edilir. Sıklıkla ABVD tercih edilen kombinasyonudur. CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizolon) kullanılabilir. Rituksimab ile yanıt oranları %100'dür ancak nüks olasılığı yüksektir. Hastaların % 0.6-14'ü 4-8 yıl içerisinde B hücreli lenfomaya dönüşebilir (75).

Yeni İlaçlar

Hodgkin hastalığında yeni ilaçlar gurubnda bir CD30 monoklonal antikor Brentixumab yukarıda anlatıldı. AFM13 bir anti-CD16/30 bispesifik antikor olup faz I çalışmadadır, Ofatumumab anti-CD20 monoklonal antikorudur faz II çalışmaları mevcuttur. Lenalidomid immün modulator ilaç olarak faz II, HDAC inhibitörleri (4SC-201, 4SC-202) faz I, M-Tor inhibitörü olan everolimus faz II çalışmada değerlendirilmiştir (16).

Yaşlılık

Hodgkin lenfomalı hastaların %20'sinden fazlası 65 yaş üzerindedir. Hodgkin hastalarını değerlendirirken sadece kronolojik yaşa bakmak uygun olmaz, hastaların dinç (fit) ve komorbiditelerin varlığında önemlidir. 60-70 yaşında supradiafragmatik, mediastinal bulky kitlesi, sedimentasyon >50 mm/saat, lenf bezi büyüklüğünün >10cm ve komorbiditeleri olmayan guruba ABVDx2 ve dar alan 20 Gy RT uygun tedavidir. Aynı tedavi subdiafragmatik hastalığı olanlarda da yeterli olabilir. Düşkün hastalarda bilhassa erken evre hastalara sadece RT verilmesi bir yaklaşım olabilir. Erken evre kötü prognostik riske sahip hastalara ise ABVDx4 ve geniş alan RT verilmesi tercih edilir. 60-70 yaş gurubunda ileri evre hastalarda risk faktörleri göz önüne alınmaksızın

Tablo 11. Yaşlı dinç hastalarda kullanılabilecek kemoterapiler (73)

Kombinasyon	İlaç	Doz mg/m ²	Veriliş	Gün
PVAG 21 günde	Prednizon	40	Oral	1-5.
	Vinblastin	6	İV	1.
	Doksorubisin	50	İV	1.
	Gemsitabin	1000	İV	1.
VEPEMB 28 günde	Vinblastin	6	İV	1.
	Siklofosfamid	500	İV	1.
	Prokarbazin	100	İV	1-5.
	Prednizon	30	PO	1-5.
	Etopozid	60	PO	13-19.
	Mitoksantron	6	İV	15.
CHOP 28 günde	Bleomisin	10	İV	15.
	Siklofosfamid	750	İV	1.
	Doksorubisin	1.4	İV	1.
	Vinkristin	50	İV	1.
	Prednizolon	50	PO	1-5.

ABVD şeması Tablo 7. de gösterilmiştir.

ABVDx6-8 tercih edilir (76). Eğer hastalara 8 kür verilecek ise pulmoner toksisiteden kaçınmak için son 2 kürde Bleomisin verilmeyebilir (77). 60-70 yaş gurubunda komorbiditeleri ve düşükün olan risk gurubunda olmayan hastalara 2 kez CHOP 21 ve dar alan 30 Gy RT verilmesi, ileri evre hastalarda ise aynı tedavide KT siklüs sayısının 4'e çıkarılması tavsiye edilir. Bu hastalarda ABVD tedavisi daha toksik bulunmuştur (78). Bu grupta ileri evre hastalarda 6 kür CHOP tedavisi yapılması yararlı olur. Yaşlı hastalarda VEPEMB ve PVAG tedavileri diğer seçeneklerdir. Shield çalışması yaşlı hastalarda VEPEMB tedavisinin üstünlüğünü vurgulamaktadır (79).

Gebelik

Hodgkin hastalarının %3'ünde gebelik bulunur. Bu hastalar değerlendirirken radyasyondan kaçınmak için BT ve PET-BT yerine ultrasonografi veya tüm vücut MR ile evlendirme yapılmalıdır. Hastalardaki seyir gebe olmayanlar ile aynıdır. İlk trimesterde tanı koulan hastalarda teropetik abortus endikasyonu mevcuttur. Eğer hasta erken evrede ve asemptomatik ise gebelik sonuna kadar tedavi geciktirilebilir. Tedavi gereken hastalarda tek ajan olarak vinblastin veya bir antrasiklin gebeliğin normal seyrine olanak verebilir. Tek ajan olarak vinblastin ile %75 oranında elde edilir. RT fötüs için toksiktir. Supradiafragmatik hastalarda fötüs korunarak uygulanabilir. İlk trimesterde teropetik abortus'u reddeden hastalarda tedavi geciktirilmemelidir. Burada tercih edilen kombinasyon ABVD veya benzer rejimlerdir. ABVD ile fetal malfarmasyon gözlenmemiştir. BEACOPP veya Stanford V rejimi ile ilişkilili veri mevcut değildir (80,81).

HIV ve Hodgkin Hastalığı

HIV ile enfekte olan hastalarda özellikle CD4+ düşük hastalarda Hodgkin lenfoma sık görülmektedir. Hastalarda antiretroviral tedavi öncesi gözlenen viral replikasyon antiretroviral tedavilerin kullanılmasından sonra ortadan kalkmıştır. HIV + hastalar HIV - hastalar gibi tedavi edilmelidir. Elde edilen sonuçlar HIV negatif hastalar ile benzerdir (82).

Kemoterapinin Yan Etkileri

Hodgkin hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri nedeni ile uzun süreli izlem gereklidir. İlk 10 yıl içerisinde ölümlerin çoğu nüks nedeni ile olmaktadır. Daha sonra ise kemoterapiye bağlı yan etkiler görülmeye başlanır. Hodgkin hastalığı seyri veya sonrasında görülen yan etkiler: kemoterapi veya radyoterapi ilişkili kardiyak yan etkileri, sekonder neoplaziler ve gonadal fonksiyon bozukluğu olmak üzere üç gruba ayrılabilir (16).

Kardiyotoksisite: Kemoterapi seyrinde antrasiklin kullanımına bağlı kardiyotoksisite tedavi seyrinde akut hasar şeklinde olabilir, bu durumda EKG değişiklikleri, ritm ve ileti bozuklukları veya kardiyomyopatiye bağlı kap yetmezliği ortaya çıkabilir. Kardiyotoksisite genellikle doza bağımlıdır ve antrasiklin dozu 500 mg/m² geçtiğinde ortaya çıkma olasılığı artar. KT ile beraber kullanılan RT'nin kardiyotoksisiteye etkisi tam bilinmemektedir. RT'den 10-15 yıl sonra iskemik arter hastalığı, miyokard disfonksiyonu, kapak ve perikard hastalıkları ve iletim bozuklukları sık görülür. RT de kalbin korunması ve <30 Gy ile RT ilişkili kardiyotoksisite azalmaktadır (20).

Sekonder malin hastalık: Hodgkin hastalığında RT ve KT de nitojen mustard, prokarbazin, siklofosamid ve etopozid sekonder malinensiye yol açtığı bilinen ajanlardır. Ortanca 55 ay izlem süresi olan GHSG çalışmasında (HD1-HD9) toplam 5411 hasta sekonder AML ve MDS yönünden incelenmiştir. Toplam 46 hastada AML/sekonder lösemi gelişmiştir. Bu hastalara bakıldığında 4 hasta RT; 1 hasta ABVD, 30 hasta COPP/ABVD, 2 hasta BEACOPP_{bazal}, 9 hasta BEACOPP_{yoğun} tedavisi almıştır. AML/MDS gelişme olasılığı %1'dir. Bu hastaların seyri diğer AML/MDS hastalarına göre daha kötüdür (83). Hodgkin hastalığı nonHodgkin gelişme olasılığı % 0,9'dur, hastalarda ayrıca akciğer kanseri gelişme olasılığı yüksektir. Kadınlarda bilhassa 25 yaşından evvel, mediastene geniş alan, 40 Gy ve fazla dozda RT alanlarda meme Ca olasılığı artar. Diğer solid tümörler de daha sık oluşabilmektedir (84,85).

Gonadal disfonksiyon: Hastalarda alkilleyici ajanlar bilhassa prokarbazin ve siklofosamid kullanılması gonadların fonksiyonlarını bozabilir. Alkilleyici ajanlar erkeklerin %90-100'ünde süreli azsperme neden olurken kadınlarda %5-15 ovarial disfonksiyon oluşur. Gonadlar ne sık MOPP veya COPP KT'nden etkilenir. ABVD kemoterapisinin gonadlar üzerine olumsuz etkisi azdır. Hastalara fertilité öncesi bilgi verilmelidir. Erkek hastalarda fertilitéyi korumak için semen, testiküler doku kriyoprezervasyon kullanılabilir. İnfertilité gelişmiş hastalarda GnRH analogları-antagonistleri kullanılabilir, testiküler kök hücre nakli yapılabilir. Kadınlarda invitro fertilizasyon sonrası embriyo veya ovaryan doku yada oosit kriyoprezervasyonu yapılabilir. İnfertilité gelişenlerde GnRH analog/antagonistleri ve oral kontraseptifler yararlı olabilir (86,87). ABVD ve BEACOPP tedavilerinin kullanıldığı GHSG HD 13-15 çalışmalarında 1323 hasta gonadal disfonksiyon yönünden incelenmiştir. Hastalarda menstruel aktivitenin etkilenmesi 30 yaşından sonrakilerde gözlenmiş olup bu yaş grubunda topluma göre erken menapoz 2-4 kat artmıştır. Erkeklerde ise hormonal düzeyde belirgin bir anormallik gözlenmemiştir (88).

Kaynaklar

1. Abbondanzo SL. Thomas Hodgkin. *Annals of Diagnostic Pathology* 2003; 7:5:333–334.
2. DeVita V, Serpick A, Carbone P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 71:881–884.
3. Horning SA. Hodgkin Lenfoma. In *Williams Hematology*. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT eds. Eight ed. 2010 McGraw–Hill Chine pp:1527.
4. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol* 2011:725219 Epub 2010 Dec 16.
5. Clarke CA, Glaser SL, Keegan TH, Stroup A. Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14:1441–1447.
6. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, Juffe ES, Currington M, Tucker MA. HLA DR, HLA DQ and TAP genes in familial Hodgkin's disease. *Blood* 2002; 99:690–693
7. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Makinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High Familial Risk in Nodular Lymphocyte–Predominant Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:938–943
8. Cozen W, Hamilton AS, Zhao P, Salam MT, Deapen DM, Nathwani BN, Weiss LM, Mack TM. A protective role for early oral exposures in the etiology of young adult Hodgkin lymphoma *Blood* 2009; 114:4014–4029
9. Cozen W, Yu G, Gail MH, Ridaura VK, Nathwani BN, Hwang AE, et al. Fecal microbiota diversity in survivors of adolescent/young adult Hodgkin lymphoma: a study of twins. *Br J Cancer*. 2013 ; 108:1163–116710
10. Martis N, Mounier N. Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection: a review. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012; 7:228–234.
11. Castillo J, Samir Dalia S, Shum H. Meta–Analysis of the Association Between Cigarette Smoking and Incidence of Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:3900–3906. .
12. Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, Bagnardi V, Rota M, Bellocco R, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer Prev*. 2012; 21:268–2673
13. Said JW. Immunodeficiency–related Hodgkin lymphoma and its mimics. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:189–194.
14. Herbertson R, Hancock BW. Hodgkin Lymphoma in adolescent. *Cancer Treatment reviews* 2005; 31:339–360.
15. Jennifer A. Kanakry JA, Li H, Gellert LL, Lemas MV, Hsiesh WS, et al. Plasma Epstein–Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American co–operative group trial. *Blood* 2013; 121:3547–3553.
16. Re D, Küppers R, Diehl V. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma *J Clin Oncol* 2005; 23:6379–6386.
17. Benarjee D. Recent Advances in the Pathobiology of Hodgkin's Lymphoma: Potential Impact on Diagnostic, Predictive, and Therapeutic Strategies. *Adv Hematol* 2011; Article ID 439456,19
18. Christian Steidl C, Connors JM, D. Gascoyne RD. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma: Increasing Evidence of the Importance of the Microenvironment. *J Clin Oncol* 2011; 29:1812–1826.

19. Daniëls LA, Oerlemans S, Krol ADG, van de Poll-Franse LV, Creutzberg CL. Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review *Ann Hematol* 2013 In Press.
20. Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin lymphoma: Clinical manifestations, staging and treatment In *Hematology Basic Principles and Practice*. Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J eds sixth ed. 2013 Elsevier Inc. Canada pp:1139–1156.
21. Hines-Thomas MR, Hudson Howard SC, Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC, Shulkin BL, Metzger ML. Utility of bone marrow biopsy at diagnosis in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010; 95:1691–1696.
22. Lowe GC, Hocker TL, Comfere NI, Lehman JS. Skin involvement with Hodgkin disease: A rare condition late in the course of Hodgkin lymphoma. *Amer J Hematol* 2013 In press.
23. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin Lymphoma Staging Classification. *Cancer Research* 1971; 31:1860–1861.
24. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 85:216–237.
25. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet* 2012; 380: 836–844.
26. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
27. Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandrea D, Limerutti G, Vitolo U, Mancini M, Bisi G, Gallo E. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol med* 2008; 113:578–590.
28. Hernandez-Maraver D, Hernandez-Maraver F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, Pinilla I, Martin-Curto LM. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Brit J of Haematol* 2006; 135:293–302.
29. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Lyer V, Vjorthaug K, Nielsen AL, Christiansen I, Madsen C, Johnsen HE, Hutchings M. Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Staged Treatment-Naive Patients With Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:4508–4514.
30. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363 :640–652
31. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Raimondo FD. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Brit Jour Haematol* 2011; 152,551–560.
32. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 ;50:1257–60.
33. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the imaging subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25:571–578.



34. Armitage JO. Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363:653-662.
35. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica* 2009; 94:550-565.
36. Portlock CS, Donnelly GB, Qin J, Straus D, Yahalom J, Zelenetz A, et al. Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. *Brit Jour Haematol* 2004; 125:701-708.
37. Eich HT, Engenhart-Cabillic R, Hansemann K, Lukas P, Schneeweiss A, Seegenschmied H, et al. Quality control of involved field radiotherapy in patients with early-favorable (HD10) and early-unfavorable (HD11) Hodgkin's lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 71:1419-1424.
38. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363;7:640-652.
39. Gobbi PG, Brogna C, Merli F, Dell'Olio M, Stelitano C, Iannitto E, et al. Vinblastine, bleomycin, and methotrexate chemotherapy plus irradiation for patients with early-stage, favorable Hodgkin lymphoma: the experience of the Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Cancer* 2003; 98:2393--2401.
40. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366:399-408.
41. Hagenbeek A, Eghbali H, Ferme C, Meerwaldt JH, Divine M, Raemaekers JMM, et al. Three cycles of MOPP/ABV hybrid and involved-field irradiation is more effective than subtotal nodal irradiation in favor-able supra-diaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's disease: preliminary results of the EORTC-GELA H8-F randomized trial in 543 patients. *Blood* 2000; 96:Suppl: 575a (abstr) .
42. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA et al. Randomized Comparison of ABVD Chemotherapy With a Strategy That Includes Radiation Therapy in Patients With Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4634-4642.
43. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, Mason J, Warnke R, Daadi S, Rosenberg SA, Horning SJ. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol* 2013; 24:1044-1048.
44. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1916-1927.
45. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Jana Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:4199-4206.
46. von Tresckow B, Plütschow A, Michael Fuchs AM, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:907-913.
47. Advani RH, Hoppe RT, Maeda LS, Baer DM, Mason J, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I-IIA non-bulky Hodgkin's lymphoma. Is further distinction based on prognostic factors useful? The Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 8:1374-1379.

48. De Vita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970; 73:891-895.
49. Klimo P, Connors JM. MOPP/ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985; 3:1174-82.
50. Bonadonna, G. Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease. The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1982; 42:4309-4320.
51. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992; 327:1478-1484.
52. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Stenning SP, Hancock BW and the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005; 23:920-9218.
53. Younes A, Oki Y, McLaughlin P, Copeland AR, Goy A, Pro B, Feng L, et al. Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119:123-128.
54. Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, Swinnen LJ, Gladstone DE, Perkins B, et al. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012; 3:119:4129-132.
55. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken L, Ludwig WD et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:4548-4554.
56. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2011 ; 10;29:4234-4242.
57. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 12:1791-1799.
58. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365:203-322
59. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009; 10;27:805-811.
60. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009;27:5390-5396.
61. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne R et al. A Randomized Phase III Trial of ABVD vs. Stanford V 1/- Radiation Therapy in Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Blood* 2010;116:185-186 (abstr).



62. Palickova M, Mocikova H, Vernerova Z, Campr V, Kozak T. BEACOPP escalated and rituximab in the treatment of Hodgkin lymphoma occurring concurrently with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013 Feb 1. [Epub ahead of print].
63. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Fiore F, Di Raimondo F, et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br Jour Hematol* 2001 ;152:551-560.
64. ClinicalTrials.gov. HD18 for advanced stages in Hodgkin's lymphoma. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00515554> (accessed Aug 31, 2011)
65. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK. Advanced and Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: What Has Been Achieved During the Last 50 Years. *Semin Hematol* 2013; 50:4-14.
66. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96:1280-1286.
67. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma *Blood* 2011; 117:4208-4217.
68. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Silvers EL, Kennedy DA, Lynch CM, Forero-Torres A. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363:1812-1821
69. Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, Vitolo U, Luminari S, Zaja F, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: Italian experience and results of the use in the daily clinic outside clinical trials. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: Italian experience and results of the use in the daily clinic outside clinical trials *Haematologica*. 2013; 98:epub of print
70. Rothe A, Sasse S, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Jager U, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30 hematologic malignancies: the GermanHodgkin StudyGroup experience. *Blood*. 2012; 120: 1470-1472.
71. Sucak GT, Cakar MK, Suyani E, Aki Z, Altindal SE, Acar K. Outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma patients in a centre from Turkey. *Hematology*. 2013 Sep;18(5):269-76. doi: 10.1179/1607845412Y.0000000063. Epub 2013 Jan 25.
72. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, Divine M, Salles G, Bouabdallah R, et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:5980-5987.
73. 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 (Review) *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 20;6:CD00941
74. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/ Trasplante de Médula Osea(GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97:310-317.

75. Xing KH, and Savage KJ. Modern management of lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma. *Brit Jour Haematol* 2013; 161:316–329.
76. Magnus Björkholm, Erik Svedmyr and Jan Sjöberg. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma 2011, 23:421–428.
77. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Dühmke E, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:5052–5060.
78. Landgren O, Algernon C, Axdorph U, Nilsson B, Wedelin C, Porwit–MacDonald A, Grimfors G, Björkholm M. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003; 88:438–444.
79. Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, Watson GC, Lucraft HH, Mainou–Fowler T, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood* 2012 ;119:6005–6015.
80. Bachanova V, Connors JM. How Is Hodgkin Lymphoma in Pregnancy Best Treated? *ASH Evidence–based Review 2008 Hematology Education Book 2008* pp:33–34.
81. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283–289.
82. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV Status Does Not Influence Outcome in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Treated With Chemotherapy Using Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *J Clin Oncol* 2012; 30:4111–4116.
83. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, May M, Sieber M, Wolf J, Engert A, Diehl V. Secondary Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Patients Treated for Hodgkin's Disease: A Report From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3440–3446.
84. Rueffer U, Josting A, Franklin J, May M, Sieber M, Breuer K, A Engert A, Diehl V for the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Non–Hodgkin's Lymphoma After Primary Hodgkin's Disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: Incidence, Treatment, and Prognosis *J Clin Oncol* 2001; 19:2026–2032.
85. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6:773–779.
86. van der Kaaij MAE, van Echten–Arends J, Simons AHM, Kluin–Nelemans HC. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2010; 28: 168–179.
87. Kucuk M Bolaman Z, Yavasoglu I Kadikoylu G. Fertility–Preserving Treatment Options in Patients with Malignant Hematological Diseases. *Turk J Hematol.* 2012; 29:207–216.
88. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal Function and Fertility in Survivors After Hodgkin Lymphoma Treatment Within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials. *J Clin Oncol* 2012; 31:231–239.