

HODGKİN LENFOMA

Lenfomalar, lenfoid dokularda doğal olarak bulunan hücrelerden gelişen klonal malign hastalıklardır. Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomanın her ikisi de lenfoid dokudan gelişmesine rağmen histopatoloji , klinik, tedavi ve prognoz olarak birbirinden oldukça farklı iki ana gruba ayrılırlar.

Lenf bezleri, waldeyer halkası, timus ve dalak nodal (lenfatik) bölgeleri oluşturur. Ekstranodal (ekstralenfatik; E ile gösterilir) bölgeler ise kemik iliği, kemik, gastrointestinal sistem, cilt, santral sinir sistemi, akciğerler, üreme organları, oküler adneks, karaciğer, böbrekler, uterus ve diğer organlardır.

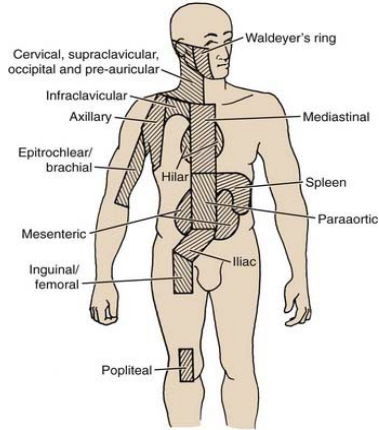
Lenf bezi bölgeleri:

Diyafram üzeri; waldeyer halkası, sağ ve sol servikal bölgeler (servikal, internal jugular, oksipital, submental, submandibular, supraklaviküler ve preauriküler lenf nodları), sağ ve sol aksiller-pektoral bölgeler, sağ ve sol infraklaviküler bölgeler, mediastinal lenf nodları, sağ ve sol hiler lenf nodları, epitroklear-brakial lenf nodları ve timüstür.

Diyafram altı; paraaortik lenf nodları, mezenterik lenf nodları, sağ ve sol iliak lenf nodları, sağ ve sol inguinofemoral, popliteal lenf nodları ve dalaktır.

Ann Arbor evrelemede kullanılan lenfoid bölgeler

1. Waldeyer halkası
2. Servikal, supraklaviküler, oksipital ve preauriküler
3. İnfraklavikular
4. Aksiller
5. Epitroklear ve brakial
6. Hiler sağ ve Hiler sol
7. Mediastinal
8. Mezentereik
9. Paraaortik
10. İliak
11. İnguinal, femoral
12. Dalak
13. Popliteal



- Servikal, supraklaviküler, oksipital ve preauriküler bölgeler tek bir bölge oluşturur.
- Mediastinum ve bilateral hiler alanlar üç bölge oluşturur.

Tablo 1. Hodgkin lenfoma ile NHL karşılaştırması

	Hodgkin Lenfoma	NHL
Başlangıç yeri	Nodal	Nodal Extranodal: %10-35 (düşük/orta-yüksek dereceli)
Yayılma şekli	Komşuluk yoluyla nodal yayılım	Hematojen ve rastgele nodal yayılım
B semptomları	%25-40	%20
Mezenterik hastalık	Sık değil	Sık
Waldeyer halkası	Hemen hiç tutulmaz	Bazen tutulur
Epitrokleer nodlar	Hemen hiç tutulmaz	Bazen tutulur
Mediasten tutulumu	%50	%20 (özellikle lenfoblastik lenfoma)
Dalak tutulumu	Sık	Bazen
Karaciğer tutulumu	Sık değil (dalak tutulumu ile birlikte)	Sık (özellikle düşük dereceli)
GIS tutulumu	Ender	Sık
SSS tutulumu	%1	Düşük dereceli %1 Yüksek dereceli %10
Kemik iliği tutulumu	%10	Düşük dereceli %50 Orta-yüksek dereceli %20
Cilt tutulumu	Ender	Bazen
VCSS	Nadir	Sık
Kür olasılığı	%75-95	Orta-yüksek dereceli %40-60

HODGKİN LENFOMA

Tanım

Hodgkin Lenfoma (HL) ilk defa 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan, sıklıkla genç erişkinlerde, çoğunlukla supradiyafragmatik lenf nodlarından (LN) başlayan, güncel tedavi yöntemleri ile %80'lerin üzerinde kür elde edilebilen, sıklıkla lenfatik sistemden köken alan Reed-Sternberg olarak adlandırılan baykuş gözü görünümlü, çift nükleuslu B lenfositlerin malignitesidir.

Epidemiyoloji

Hodgkin Lenfoma (HL), bütün lenfomaların yaklaşık olarak %10'unu oluşturmaktadır. Her yıl tüm dünyada yeni tanı alan kanser vakalarının yaklaşık %0,6'sını ve tüm kanserden ölümlerin %0,2'sini oluşturmaktadır. Avrupa'da insidans yaklaşık her 100.000 kişide 2,4 vaka olarak bildirilmektedir.

Amerika ve diğer ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde iki yaş döneminde sık görülmektedir (bimodal); birinci pik genç erişkinlik döneminde iken (yaklaşık 20'li yaşlar) diğer pik ise 60 yaş gibi daha ileri yaşlarda görülmektedir. Baskın histolojik alt tip, coğrafi lokalizasyona ve ekonomik gelişmişlik durumuna göre de değişmektedir.

- Hodgkin Lenfoma bimodal yaş dağılımı gösterir.

Gelişmiş ülkelerde Nodüler Sklerozan HL, gelişmekte olan ülkelerde ise Mikst sellüler HL daha sık görülmektedir. HL tüm yaşlarda erkeklerde daha sık görülmekle birlikte nodüler sklerozan tip kadınlarda daha sık görülür. Nodüler sklerozan tip genç erişkinlerde sık iken, mikst sellüler tip pediatrik ve ileri yaşta daha sık görülmektedir.

- Hodgkin Lenfoma erkeklerde daha sık görülür.

Etiyoloji/Risk faktörleri

Hodgkin lenfoma etiyolojisi tam bilinmemektedir. Gelişmesinde birçok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Bunların bazıları aşağıda özetlenmiştir.

- Coğrafik ve sosyoekonomik faktörler: Sosyoekonomik düzey ile HL gelişme riski arasındaki ilişkiye dair bu veriler, genel çevresel etiyolojik ve enfeksiyöz ajanlara gecikmiş maruziyeti işaret etmektedir. Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde, yüksek sosyoekonomik düzey, erken çocuklukta yüksek standartlı bir yaşam sürmek, yüksek

eğitilmiş küçük aile topluluklarında büyümüş olmak özellikle nodüler sklerozan alt tip için risk faktörü olarak bildirilmektedir. Gelişmiş ekonomik düzeyli toplumlardakinin aksine, düşük sosyoekonomik gruplarda baskın olarak görülen Mikst sellüler HL ve Lenfositten fakir tip HL alt tipleridir. Bunlar daha sık oranda EBV pozitifdir.

- İnfeksiyon: EBV'nin neden olduğu enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan hastalarda, HL riskinde artış olduğu görülmektedir. HIV enfeksiyonu ve HHV-6 da HL gelişiminde suçlanan enfeksiyöz ajanlardır.
- Aile öyküsü:HL gelişme riski, hasta bireylerin akrabaları arasında daha yüksektir. Bu durum genetik yatkınlıkla ve maruz kalınan ortak çevresel faktörlerle ilişkili görünmektedir. HL tanılı hastaların yakın akrabalarında, beklenen risk oranının 3-5 katı kadar fazla artmış risk mevcuttur. Genç erişkin HL hastalarının kardeşlerinde ise risk oranı 7 kat artarken, tek yumurta ikizlerinde bu oran 100 kat artmış görünmektedir.
- İmmüsupresyon: HL insidansı, immüsupresyonla ilişkili bazı durumlarda artmaktadır; solid organ ve kök hücre nakli, immüsupresif ilaçlarla tedavi, HIV enfeksiyonu (5-25 kat risk artışı) gibi. İmmüsupresif bireylerde HL gelişme riski, non-hodgkin lenfoma (NHL) gelişme riskine göre daha az gibi görünmektedir.
- Otoimmün hastalıklar: Otoimmün hastalık öyküsü olan bireylerde, HL gelişme riski artmıştır. Bu hastalarda hastalığı yönetmek, komorbidite ve geç tedaviye bağlı toksisiteler nedeniyle zor olmaktadır. İsveç ve Danimarka'da, kişisel ve ailesel otoimmün hastalık öyküsü ile HL riski arasındaki ilişki, geniş popülasyon-temelli vaka-kontrol çalışmalarında değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak; Romatoid Artrit, SLE ve Sarkoidoz öyküsü, ailesel sarkoidoz ve ülseratif kolit öyküsü ile HL gelişme riski arasındaki ilişki gösterilmiştir
- Ailevi risk/genetik özellikler: Bazı genetik özellikler tarif edilmiştir.

Sınıflama

HL için çeşitli sınıflamalar önerilmiştir; Lukes-Butler, Rye, "Revised European-American Lymphoma" (REAL) ve son olarak da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması önerilmiştir(tablo 2). HL için güncel olarak kullanılan WHO sınıflamasıdır. WHO sınıflamasına göre iki ana tipi vardır. HL ların yaklaşık %90'ı Klasik HL ve %10'u ise Nodüler Lenfosit Predominant HL'dir.

Tablo 2. HL için önerilen Rye ve WHO sınıflamaları

Rye sınıflaması	WHO sınıflaması
1. Lenfosit zengin HL 2. Nodüler sklerozan HL 3. Mikst sellüler HL 4. Lenfosit fakir HL	A. Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) B. Klasik HL 1. Lenfosit zengin (LZ) 2. Nodüler sklerozan (NS) 3. Mikst sellüler (MS) 4. Lenfosit fakir (LF) C. Sınıflandırılmayan

I. Klasik Hodgkin lenfoma (%84):

HL tanılı birçok kişide klasik tip HL bulunur. Tipik olarak Reed Sternberg hücreleri görülür. Klasik tip kendi içinde 4 alt gruba ayrılır.

- 1) Lenfosit zengin (%3): Erkeklerde sık görülür. Genellikle erken evrede tanı konur. Periferik LN'dan başlar. En iyi prognoza sahip klasik HL alt grubudur.
- 2) Nodüler Sklerozan (%70): Gelişmiş ülkelerde en sık görülen alt gruptur. Mediastinal ve servikal tutulum sıktır. Alt servikal veya supraklavikular LN büyümesi ile başvururlar. **Ön mediasten (timus) tutulumu karakteristiktir.** Kadınlarda daha sık gözlenir. **Laküner hücreler** olarak isimlendirilen Reed-Stenberg hücre varyantlarının uzantılarını çevreleyen sklerotik bantlarla karakterizedir.
- 3) Mikst sellüler (%10): Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde, yaşlılarda ve AIDS'li olgularda en sık görülen tiptir. Orta yaşlarda daha sık görülür. Tanı anında genellikle yaygın hastalık şeklindedir (evre III/IV). B semptomları daha sıktır. **Vakaların % 75 EBV (+) tespit edilir.**
- 4) Lenfosit fakir (%1): İleri yaşta görülür. Genellikle yaygın hastalık şeklindedir. En kötü prognoza sahip klasik HL alt grubudur

- Ülkemizde en sık görülen Hodgkin Lenfoma alt tipi mikst hücreli HL'dır.

II. Nodüler Lenfosit Predominant HL (%7):

Hodgkin lenfomaların %2-10'unu oluşturur. Klinik, immunfenotipik özellikler, hastalık seyri ve prognoz bakımından HL'nın diğer klasik formlarından farklıdır. Genç erkeklerde sıktır. Hastaların çok büyük bir kısmına erken evrede (evre IA) tanı konmaktadır. Özellikle çevresel lenf düğümlerinden başlar. Klinik seyir, prognoz ve yaşam süresi diğer HL tiplerinden daha iyidir. Bu alt gruba özgü antijen CD20 (+)'tir. "Patlamış mısır (popcorn)" olarak bilinen büyük multilobüle neoplastik hücrelerin nodüler veya nodüler/diffüz proliferasyonu ile karakterize monoklonal B hücre tümörüdür.

- Prognozu en iyi olan histolojik altgrup Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomadır.

III. Sınıflandırılmayan HL (%9)

Tablo 3. Klasik HL'da histopatolojik sınıflandırma ve görülme sıklıkları

Histopatoloji	ABD	Türkiye	Altuntas ve ark
Lenfositten zengin	%5-10	%5-10	%19,9
Nodüler sklerozan	%40-60	%25-35	%23
Mikst sellüler	%25-35	%35-50	%47,8
Lenfositten fakir	%5-10	%5-10	%9,3

Patogenez/patofizyoloji

Hodgkin lenfoma B hücre kökenlidir. Malign lenfosit, Hodgkin/Reed-Stenberg hücresi (HRS) olarak adlandırılır. HRS hücreleri çok büyüktür. Çekirdeği tipik olarak büyük, eosinofilik, inklüzyon benzeri çekirdekçik içerir. Klasik olarak "baykuş gözü" görünümü vardır. Bu malign hücreler CD30 ve CD15 antijen (+) dir. CD20 vakaların ancak %20-50'sinde pozitif olabilir. MUM1 ile kuvvetli boyanmakla birlikte PAX5 için zayıf ekspresyon gösterirler.

Klinik

Lenfadenopati (LAP):

Lenfadenopati (LAP) hastaların 2/3'ünden çoğunda görülür. Lenf nodları ağrısız, lastik kıvamında ve hareketlidir. Çoğunlukla (%80-90) supradiyafragmatik lenf nodlarından başlar. En sık tutulan lenf nodu bölgesi boyun bölgesidir. Hastaların %60-80'inde büyümüş servikal (genellikle posterior) ve/veya supraklavikular lenf nodu mevcuttur. Vakaların %60-70'inde mediastinal lenf nodu tutulumu gözlenir. İzole aksilla tutulumu %10-20 oranında hastada görülürken izole inguinal lenf nodu tutulumu %6-12 oranında görülmektedir. Hodgkin lenfomada hastalık bir sonraki lenf düğümü bölgesine aşama aşama yayılır. Genellikle gidiş şekli boyundan mediastene, çölyak lenf düğümlerine, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur.

- Hodgkin lenfomada LAP'nin üç özelliği: ağrısız, lastik kıvamında ve hareketli olmasıdır.

Mediastinal Kitle:

İkinci yaygın başvuru şekli, rutin akciğer grafisinde farkedilen mediastinal kitle ile başvurudur. Mediastinal kitle superior vena cava sendromuna sebep olabilir. Retrosternal göğüs ağrısı, öksürük ya da nefes darlığı gibi semptomlar mediastinal kitleye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Perikardial ya da plevral effüzyon nadir olarak görülebilir. Geniş mediastinal kitle (bulky) ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle olarak tanımlanır.

- Kitleli (Bulky) hastalık: transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

Sistemik Semptomlar:

Ateş (>38°C) (pel-ebstein ateş), kilo kaybı (Son 6 ayda, açıklanamayan bir şekilde, vücut ağırlığının >%10'undan fazlasının kayb), Gece terlemesi (normal oda ısısında atletini değiştirecek düzeyde terleme) B semptomları olarak tanımlanır. B semptomları, Evre I-II

hastalarda % 20 oranında mevcut iken, ileri evre hastalarda %50'ye varan oranda görülmektedir. Bu semptomlar kötü prognostik özellik olarak tanımlanırlar. Pel-Ebstein tipi ateş karakteristiktir fakat yaygın değildir. Pel-Ebstein tipi ateş; 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemleri izleyen, siklik, yüksek derece ateş şeklindedir. B semptomları yaşlı ve ileri evrede daha sık görülür. Tedavi seçimi, evreleme ve prognoz tayininde önemlidir.

- B semptomları %25-40 olguda saptanır. Kötü prognostik özellik taşırlar.

- B semptomları içinde **en sık ateş** gözlenir (%27-40). Genellikle subfebril ve düzensizdir.

Kaşıntı:

Hastalığın herhangi bir döneminde kaşıntı gelişebilir. Halsizlik ve kaşıntı gibi semptomlar klasik B semptomu olarak değerlendirilmezler.

Ağrı:

Nadiren, HL hastalarında, alkol alımından sonra gelişen şiddetli ağrı yakınması görülmektedir. Ağrı tipik olarak, alkol alımından kısa süre sonra, lenfoma tutulumunun olduğu bölgede gelişmektedir.

Nörolojik Sendromlar:

HL'da santral sinir sistemi tutulumu nadiren görülmektedir. Paraneoplastik serebellar dejenerasyon, korea, nöromiyotoni, limbik ensefalit, subakut sensorial nöropati ve subakut alt motor nöropati görülebilir.

Nefrotik Sendrom:

Erken evre HL hastalarında, nefrotik sendrom paraneoplastik sendrom olarak görülebilmektedir. Genellikle, "Minimal Change" Hastalığı olarak ortaya çıksa da, Fokal Segmental Glomerüloskleroz gibi şiddetli bir tablo, aynı patolojik süreçlerle ortaya çıkabilmektedir.

Ekstranodal tutulum:

Hodgkin lenfomada primer ekstranodal hastalık çok enderdir. Ender olarak kemik (genellikle osteolitik), böbrek ve akciğer parankim tutulumu da olabilir. Kemik iliği tutulumu nadirdir. Kemik iliği tutulumu en sık yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır.

Diğer:

Cilt lezyonları, hiperkalsemi, immün trombositopeni, coombs pozitif hemolitik anemi, eozinofili, lökositoz, trombositoz, lenfopeni ve hipoalbuminemi özellikle ileri evre hastalıkta görülebilirler.

Laboratuvar

Tam kan sayımı: Normokrom normositer anemi, lökositoz (WBC>15,000/mm³) (lökoid reaksiyon), eozinofili (özellikle kaşıntısı olan hastalarda), lenfopeni (özellikle ileri evrede ve kötü prognostik belirteç) görülebilir.

- Hodgkin lenfoma olgularında lökositoz ve lenfopeni tespit edilebilir.

Biyokimya:

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek olabilir ve hastalık aktivitesini izlemede en güvenilir testlerden biridir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak serum bakır, alkalin fosfataz, lizozim, C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanları artabilir. Hipoalbuminemi (<4 g/dL) tespit edilebilir.

- Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olabilir. ESH hastalık aktivitesini izlemede ve prognoz tayini açısından önemlidir .

İmmünoloji:

Tedavi görmemiş hastalarda anerji ile belirlenen hücresel immünite bozukluğu görülebilir. Ancak humoral immünite genellikle normaldir. Bu hastalarda herpes zoster, tüberküloz, toksoplazmozis, listeria ve kriptokok menenjitisi görülme olasılığı artar. Tedavi ile remisyona girmiş hastalarda anerji genellikle düzelir. İleri evre HL'da lenfopeni sık görülür.

CD4/CD8 oranı azalmıştır. Ayrıca coombs (+) hemolitik anemi görülebilir. İmmun trombositopenik purpura seyrek olarak saptanabilir.

- Hodgkin lenfomada hüresel immün yetmezlik tablosu görülür. Bu nedenle anerji ve infeksiyonlara yatkınlık söz konusudur.

RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Boyun, toraks, abdomen ve pelvik BT sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. BT kontrastlı çekilmelidir. Tanı anında hastaların 2/3'ünde BT ile intratorasik hastalık tespit edilebilir. Hiler adenopati, akciğer parankim tutulumu, plevral efüzyon ve göğüs duvarında kitle toraks BT ile tespit edilebilir. BT çöliak, portal, splenik hilus ve mezenterik LN tespitinde değerlidir. BT ile tutulum kriteri LN genişlemesi (uzun çap >1.5 cm, iki çapta ölçüm), dalak büyüklüğü (dikey uzunluk >13 cm), karaciğer büyüklüğü (radyolojik yorumla) ve kitle lezyonları (>1 cm, lenfoma ile tutarlı) şeklindedir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Moleküler düzeydeki değişiklikleri gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Basit bir şeker olan glukoz, sinyal veren maddeler haline getirilerek hastaya damar yoluyla verilir. Sinyal veren bu maddeler (örnek: FDG), bir tarayıcı ile vücutta izlenir ve dağılımları kaydedilir. Bir bilgisayar aracılığıyla toplanan sinyaller, üç boyutlu ve tomografik görüntüler haline getirilir. Lenfoma hücrelerinin metabolizması, normal hücrelerden daha yüksek olduğu için glukoz gibi bazı maddeler lenfoma hücreleri tarafından daha fazla kullanılır.

PET lenfomalarda en önemli nükleer görüntüleme yöntemlerinden biridir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile gözden kaçabilen hastalıklı alanlar PET taraması ile saptanabildiğinden PET tanı aşamasında hastalık evresini şüphesiz bir şekilde arttırabilmektedir. PET ile yapılan doğru bir evreleme tedavi planının daha doğru yapılmasını sağlamaktadır. PET tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve rezidü tümör dokusu ile skar dokusu ayırımında da oldukça yararlı invaziv olmayan yöntemdir. Nüks riski yüksek hastaların belirlenmesi ve nükslerin erken teşhis edilmesinde de oldukça faydalı bir tetkiktir.

- PET; evrelemede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır.

Tutulmuş alanları belirlemek için PET-BT’de FDG tutulmasına göre görsel olarak değerlendirilerek 1- 5 arası puan verilir (Deauville skorlama sistemi, Tablo 4). FDG tutulumu mediasten veya karaciğerin tutulumuna göre kıyaslanarak puanlanır. 1 ve 2 puanı olanlar PET negatif, 4-5 puan pozitif kabul edilmektedir.

Tedavinin sonunda PET/BT ideal olarak **kemoterapiden 6-8 hafta sonra** ve radyoterapiden ise en az ≥ 3 ay sonra yapılmalıdır.

Tablo 4. Deauville PET skorlama sistemi

Skor	PET/BT sonucu
1	Tutulmuş yok
2	Tutulmuş \leq mediasten
3	Tutulmuş $>$ mediasten \leq karaciğer (KC)
4	Herhangi bir bölgedeki tutulum KC’den ılımlı olarak yüksek
5	Herhangi bir bölgedeki tutulum KC’den belirgin olarak yüksek
X	Lenfoma ilişkisiz bölgelerde tutulum varlığı

Tanı

Hodgkin Lenfoma tanısı uzman hematopatologlar tarafından cerrahi materyal veya eksizyonel lenf nodu biyopsi örneğinin incelenmesi ile konur. Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Klasik HL’de Reed-Sternberg hücreleri, Nodüler Lenfosit Predominant HL de ise lenfosit baskınlığı görülür. RS hücreleri CD30 ve CD15 ile pozitif boyanır.

- Histopatolojik tanı; lenf nodu biyopsisi ile konur.

Hodgkin Lenfomalı hastalarda tedavi öncesi yapılması gereken tetkikler

Klinik inceleme:

Ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Olası tutulumu gösteren belirtiler ayrıntılı araştırılmalıdır. Patolojik lenf nodunun büyüklüğü, sayısı, bölgesi, sertliği ve hepatomegali ya da splenomegalinin eşlik edip etmediği belirtilmelidir. Hastanın performans statüsü belirlenmelidir (ECOG skalası ya da Karnowski indeksi). Ekstranodal tutulum alanları ve B semptomlarının varlığı araştırılmalıdır. Yorgunluk, kaşıntı kayıt edilmelidir.

Laboratuvar inceleme:

- Tam kan sayımı ve periferik kan yayması
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)
- Kan biyokimyası: Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, aspartat aminotransaminaz, alanin aminotransaminaz, alkalen fosfataz, albumin, bilirubin.
- Viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, HIV-1/2): özellikle immünokemoterapi sonrası hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HBsAg, anti-HBs, ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HBe-Ag. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmelidir.
- Radyoloji: PA-akciğer grafisi, toraks, abdomen, pelvis tomografileri gibi anatomik görüntüleme yöntemleri (BT/MR) ile tümör kütleleri ölçülmelidir. PET/BT ile metabolik aktivite tespit edilmelidir.
- Kemik iliği biyopsi: Hodgkin Lenfomada kemik iliği tutulumu ileri evre hastalıkta görülebilir. Fokal ve genellikle fibrozis ile birlikte olduğu için biyopsi yapmak gerekir, sadece aspirasyon yetersizdir. Evre III ve IV hastalıkta, B semptomları olan hastalarda, anemi, lökopeni veya trombositopenisi olan olgularda yapılması önerilir. Ancak klinik erken evre hastalıkta kemik iliği tutulumu son derece nadirdir. Bu nedenle erken evre, B semptomu olmayan ve PET negatif olgularda yapılmayabilir. Erken evre hastalıkta PET-BT başlangıçta uygulanmışsa, ilave kemik iliği biyopsisi yapmak endike değildir.

- Kardiyak inceleme: MUGA veya Elektrokardiyografi kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) için yapılmalıdır. Kardiyak toksisite için risk faktörleri varsa (obezite, anormal EKO, HT, hiperlipidemi) başlangıçta kardiyoloji konsültasyonu yapılmalıdır.
- Solunum fonksiyon testleri, akciğerin CO difüzyon kapasitesi; tedavinin başlangıcında özellikle bleomisin alacak hastalarda yapılmalıdır.
- Üreme sağlığı: Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi, infertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili danışmanlıklar, çocuk doğurma potansiyeline sahip hastalar için doğurganlık sorunları ve sperm bankacılığının tartışılması, eğer kemoterapi veya pelvik radyoterapi düşünülüyorsa semen kriyoprezervasyonu düşünülmelidir.
- SSS tutulumu kuşkusu olan hastalarda eksploratif lomber ponksiyon, BOS incelemesi ve kraniyal BT/MR incelemeleri yapılmalıdır.
- Troid fonksiyon testleri: TSH, serbest T3 ve T4 bakılmalıdır.
- Serum $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi, serum protein elektroforezi
- Lüzum halinde gastrointestinal endoskopik inceleme yapılmalıdır.

Ayırıcı tanı

- Reaktif durumlar; enfeksiyonlar, otoimmün ya da inflamatuvar durumlar.
- EBV (+) mukokutanöz ülser
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Primer mediastinal B hücreli lenfoma
- T hücre histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma yer alır.

Evreleme/Risk grupları

Evrelemede revize edilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 5). Görüntüleme yöntemi olarak PET-BT öncelikli tercih edilir. PET'e ulaşılamayan merkezlerde kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır.

Tablo 5. Ann Arbor Evrelendirme Sistemi

<i>Evre</i>	<i>Hastalık Bölgeleri</i>
I	Tek bir lenf nodu bölgesi
IE	Tek bir ekstralenfatik organ
II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi
IIIE	Evre II'ye ek diyafragmanın aynı tarafında bir ekstralenfatik organ lokal tutulumu
III	Diyafragmanın her iki yanında lenf nodu bölgelerinde tutulum
IIIE	Evre III'e ek olarak ve bir ekstralenfatik organda lokal tutulum
IIIS	Evre III'e ek olarak dalak tutulumu
IIISE	Evre III'e ek olarak dalak bir ekstralenfatik organda tutulum
IV	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organda LN tutulumu ile birlikte olan veya olmayan diffüz tutulum
A	Sistemik semptom yok
B	Ateş (38°C'nin üstünde), gece terlemesi ve kilo kaybı (son 6 ayda vücut ağırlığının %10'dan fazlası)

Kütlesel (Bulky) hastalık:

- 1) 10 cm'den daha büyük bir abdominal LAP;
- 2) Maksimum genişliği, T5/T6 seviyesinde, toraksın internal transvers çapının 1/3'ünden daha büyük mediastinal kitle.

Risk Grupları

Erken Evre hastalıkta risk faktörlerine göre (tablo 6) hastalar 3 risk grubuna ayrılır.

Tablo 6. Erken evre hastalıkta risk faktörleri

Risk faktörü	Alman HL çalışma grubu (GHSg)	Avrupa kanser çalışma grubu (EORTC)	Amerika Kanser ağı (NCCN)
Yaş		≥50	
ESH ve B semptom	<50 mm/s asemptomatik, <30 mm/s B semptom	<50 mm/s asemptomatik, <30 mm/s B semptom	<50 mm/s veya B semptom varlığı
Mediastinal kitle	MMR>0.33	MTR>0.35	MMR>0.33
Nodal alan sayısı	≥3	≥4	≥4
Ekstranodal lezyon	var		
Bulky			>10 cm

Erken evre iyi risk:

- Klinik evre 1-2 ve olumsuz faktör yok.

Erken evre kötü risk:

- Klinik evre 1-2 ve olumsuz faktörlerden herhangi birine sahip hastalık.

İleri evre:

- Klinik evre 3-4 hastalık

Prognoz

Tedaviye yanıt açısından yüksek ve düşük riskli hastaların önceden tanımlanması, sağ kalım açısından büyük önem taşır. Uygulama kolaylığı açısından rutin tetkik ve muayene bulguları ile elde edilebilecek verilerden oluşan prognostik indeksler geliştirilmiştir (Tablo 7 ve 8).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • HL'da en önemli prognostik faktör <i>evrelemedir</i>. |
|---|

Tablo 7. HL uluslararası prognostik skor (IPS)

1. Yaş (≥ 45)
2. Erkek cinsiyet
3. Hemoglobin < 10.5 g/dL
4. Evre IV hastalık
5. Lökosit sayısı $\geq 15.000/\text{mm}^3$
6. Lenfosit sayısı $< 800/\text{mm}^3$ veya lökosit sayısının %6'dan az olması
7. Albumin < 4 g/dL

Tablo 8. HL uluslararası prognoz skoru (IPS)

Skor	5 yıllık hastalıksız yaşam %	5 yıllık toplam sağ kalım %
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
5 veya daha fazla	42	56

Tablo 9. IPS-3

	Faktör sayısı	5-yıllık FFP	5-yıllık OS	Faktörler
Düşük	0	%83	%95	1. Yaş (>45) 2. Evre (IV) 3. Anemi (Hb <10.5 g/dL)
Orta	1	%74	%85	
	2	%68	%75	
Yüksek	3	%63	%52	

Yanıt değerlendirme

Mümkün ise PET-BT ile veya imkan yoksa kontrastlı BT ile ara değerlendirme yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografide büyümüş lenf nodlarının tedaviye verdiği boyut azalması yanıtına göre değerlendirme yapılır. Tablo 10'da tedaviye yanıt kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 10. HL 'da tedaviye yanıt kriterleri

YANIT	YORUM
Tam yanıt (TR)	Tümör kitlesinde % 100 küçülme (tüm bulgular normal).
Kanıtlanmamış tam yanıt	Klinik ve görüntüleme yöntemleriyle tümöre ait bulgular yok.
Kısmi yanıt (PR)	Tümör kitlesinde % 50'den fazla küçülme.
Sabit hastalık	Tümör kitlesinde % 50'nin altında kalan küçülme ve % 25'in altında kalan büyüme.
İlerleyici hastalık	Tümör kitlesinde % 25'den fazla artış veya yeni lezyon ortaya çıkması.

Günümüzde agresif NHL'larda yanıt değerlendirmesinde PET/BT kullanılır. PET incelemesi değerlendirilirken 5 puanlı Deauville kriterleri kullanılması önerilmektedir ve skor 4-5 tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir. Deauville 1-2 ise tam metabolik yanıt olarak tanımlanır.

Tablo 11. HL tedaviye yanıt PET kriterleri

Yanıt	Lenf Nodu kütlesi
Tam yanıt	a) Tedavi öncesi (+) FDG PET: tedavi sonrası (-) olması b) Tedavi öncesi (-) PET ise ; BT regresyonu aranmalıdır.
Kısmi yanıt	En geniş 6 kitlede > %50 azalma; diğer kitle boyutlarında artış olmaması; a) Tedavi öncesi FDG-PET (+) ise; tutulan alanlarda PET(+) b) Tedavi öncesi FDG-PET (-) ise; BT gerileme aranmalıdır.

Stabil	<ul style="list-style-type: none">Tedavi öncesi FDG-PET (+) ise; tutulan alanlarda PET(+) ve BT veya PET yeni lezyon olmamasıTedavi öncesi FDG-PET (-) ise; BT'de lezyon boyutunda değişiklik olmaması gereklidir.
Nüks/ İlerleyici	<p>Herhangi aks'da > 1.5 cm yeni lezyon, birden daha fazla sayıda LN'da > %50 artış veya kısa aks'da >1cm olan önceki lezyonda en uzun çapın > %50 artışı</p> <ul style="list-style-type: none">Tedavi öncesi FDG-PET (+) ise; tutulan alanlarda PET(+)

Tedavi

Tedavideki gelişmeler neticesinde, HL başlıca şifa sağlanabilen kanserler arasında yerini almıştır. Tedavinin amacı; en düşük komplikasyon riski ile en yüksek kür oranı sağlamak olmalıdır. ABVD, BEACOPP ve Stanford V rejimi sık kullanılan kemoterapi protokolleri olup tek başına veya tutulu alan radyoterapi (TART) ile kombine uygulanmaktadır. Yukarıda adı geçen güncel tedavi protokolleri ile HL'da kür oranı %80-90'ların üzerindedir.

- Hodgkin Lenfoma'da tedavinin amacı; en düşük komplikasyon riski ile en yüksek kür oranı sağlamak olmalıdır.

I. Klasik Hodgkin Lenfoma

1) Erken evre

a. İyi risk:

- 2 kür ABVD (Adriamisin, Belomisin, Vinblastin, Dakarbazin) ve tutulu alan 20 Gy RT.

b. Kötü risk:

- 4 kür ABVD + 30 Gy RT veya <60 yaş hastada 2 esc BEACOPP +2 ABVD+30 Gy RT

2) İleri evre:

- 6-8 kür ABVD ya da 60 yaş altındaki hastalarda 6 esc BEACOPP + yanıt değerlendirmesinde lokalize hastalık var ise +lokalize RT.

II. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Evre IA hastalar 30-36 Gy RT ile tedavi edilebilir. Herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan evre IA hastaları dışındakiler klasik HL gibi tedavi edilirler. CD20 antijeni pozitif olması nedeniyle anti-CD 20 monoklonal antikor rituksimab kemoterapi protokollerine eklenebilir.

III. Nüks veya dirençli Hodgkin Lenfoma

- Nüks/dirençli hastalarda kurtarma tedavisi olarak ICE (etoposid, metilprednisolon, sitarabin, sisplatin), DHAP (deksametazon, sitarabin, sisplatin) veya Gemsitabin tabanlı (ViGEV) kemoterapi protokolleri yaygın kullanılır.
- Bir antimikrotübül ajana konjuge edilmiş anti-CD30 antikoruna içeren antikor-ilaç bileşeni olan brentuximab-vedotin tedavide kullanılan yeni ajanlardır. Lenalidomid, histon deasetilaz inhibitörleri (örneğin panobinostat, Mocetinostat) ve immün kontrol noktası inhibitörleri olan PD-1 antikor (nivolumab/ Pembrolizumab), mTOR İnhibitörleri (Everolimus) etkili yeni ajanlardır. CAR-T hücresi ve diğer hücre immünoterapi yöntemleri araştırılma aşamasındadır.
- Otolog/allogeneik kök hücre nakli de nüks ve dirençli olgularda önemli tedavi alternatifleridir.

Komplikasyonlar

- Sekonder malignite: En sık akciğer ve meme kanseri görülür. Hastaların %1-2'sinde NHL gelişir. İlk 10 yıl içinde hastaların %2-6'sında, özellikle alkilleyici ajanlarla yapılan tedavinin bir komplikasyonu olarak MDS ve AML ortaya çıkabilir.
- İnfertilite: Pelvik RT, alkilleyici ajanlara maruziyet (MOPP>ABVD), agresif kurtarma terapisi başlıca risk faktörleridir. Erkekler kadınlara göre daha fazla risk altındadır. Kemoterapi veya pelvik radyoterapi düşünülüyorsa semen kriyoprezervasyonu önerilmelidir.
- Tiroid hastalığı: Anormal tiroid fonksiyonları, sıklıkla da hipotiroidi görülür.
- Kardiyovasküler hastalıklar: Mediasten ışınlanması (mantle RT) ve antrasiklin bazlı KT'ler (ABVD) kalp hastalığı gelişimi yönünden en yüksek risklerdir.
- Pulmoner toksisite: İleri yaş, kümülatif bleomisin dozu, akciğer ışınlanması, önceden akciğer hastalığı öyküsü bilinen en sık risk faktörleridir.

- Kemoterapi almakta olan HL tanılı hastalara canlı attenuue aşılar (varicella zoster gibi) yapılması önerilmez.

- ABVD rejimi alan hastalarda rutin G-CSF desteği sağlanmamalıdır.
- G-CSF bleomisinine akciğer toksisite riskini artırmaktadır.

Takip

Nükslerin çoğu ilk 2 yılda görülür. Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Her klinik kontrolde tam kan sayımı, biyokimya (alkalin fosfataz, AST, ALT, albumin, BUN ve kreatinin dahil olmak üzere Karaciğer Fonksiyon Testleri) ve tanıda yüksekse ESH bakılmalıdır. Boyun bölgesine RT alan bu olgulara en azından her 6 ay-yıllık olarak sTSH bakılmalıdır. Diyafragma üstü bölgeye RT alan kadın hastalar aylık klinik meme muayenesi ve 10 yıl sonra veya 40 yaşından sonra ise yıllık mamografi ve MR inceleme ile taranmalıdır. Radyasyon alanının yıllık cilt kanseri muayenesi yapılmalıdır. Tedavi tamamlandıktan 10 yıl sonra ve takiplerde 5 yıl aralıklarla stres testi / EKO yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Hoffman R, Silberstein L, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, eds. Hematology Basic Principles and Practice, 6 th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders;2013.p.1112-1303
- Altuntas F. Hodgkin lenfoma 2019.
- NCCN Guidelines 2/2019.
- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.