

Hodgkin Lenfoma

Ali ÜNAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Hodgkin lenfoma (HL), 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan, malign Reed Stenberg ve Hodgkin hücreleri ve uygun sellüler yapı ile karakterize lenfoid dokunun malignitesidir (1-4).

Hodgkin lenfomada, hastalığın anatomik yayılımı ve daha az oranda histolojik alt tipi, prognozu belirlemede ve optimal tedavi seçiminde belirleyici faktörlerdir. Tedavide amaç, hastalarda minimal komplikasyonlarla kür elde etmektir. Kemoterapi ve radyoterapi ile tek başına kür elde edilebilmekle birlikte, kombine tedavi ile optimal sonuç elde edilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Hodgkin lenfoma, tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların ise %25-40'ını oluşturmaktadır (1-5). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde bimodal yaş dağılımı gösterir, 10 yaşından sonra görülme sıklığı giderek artar ve 20'li yaşlarda pik yapar, 45 yaşından sonra ikinci pikini yapar. Gelişmemiş ülkelerde HL'nın görülme sıklığı azalır, bu ülkelerde 15 yaşından önce görülme sıklığı artarken adolesan ve genç erişkinlerde pik daha az belirgindir.

Hodgkin lenfoma tüm yaşlarda erkeklerde daha sık görülmeyle birlikte nodüler sklerozan (NS) tip kadınlarda daha sık görülür(3,7).

ETİYOLOJİ

Hodgkin lenfoma'nın etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Epstein-Barr virüsü (EBV) ile HL'nın birlikteliğini destekleyen veriler mevcuttur(1-4). Hodgkin lenfoma yüksek sosyo-ekonomik düzey, yüksek eğitilmiş, küçük aile topluluklarında daha sık görülmektedir. Ayrıca aynı aile bireyleri arasında daha sık görülmesi de genetik yatkınlığı düşündürmektedir (1-7).

HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Hodgkin lenfoma için güncel olarak kullanılan sınıflama, WHO sınıflamasıdır. Nodüler Lenfosit predominant Hodgkin Lenfoma tipi, klasik formlardan farklı bir klinikopatolojik antitedir (8,9).

Gelişmiş ülkelerde NS tip HL, tüm olguların 2/3'ünü oluşturmaktadır (3-5). Mikst sellüler tip HL ise Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen tiptir (Tablo 3). Unal ve arkadaşlarının çalışmasında Rye sınıflamasına göre histopatolojik alt tiplerin dağılımı sıklık sırasına göre mikst sellüler (%47.8), nodüler sklerozan (%23), lenfositten zengin (%19.9) ve lenfositten yoksun (%9.3) tip şeklinde idi (Tablo 2) (10).

Nodüler Lenfosit predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL); klinik presentasyon, immünofenotipik özellikleri, hastalık seyri ve prognoz bakımından HL'nın diğer formlarından farklıdır. NLPHL'da neoplastik hücrelerin CD 20 ekspresyonu bilinmemektedir (10,11). Hastaların çok büyük bir kısmına evre IA döneminde tanı konmaktadır. Özellikle periferik lenf nodlarından başlar. Klinik seyir, prognoz ve yaşam süresi, diğer HL tiplerinden daha iyidir (8,9,11).

Tablo 1. Hodgkin lenfoma için önerilen WHO sınıflaması

WHO sınıflaması

- A. Nodüler Lenfosit predominant Hodgkin Lenfoma
- B. Klasik HL
 1. Lenfositten zengin
 2. Nodüler sklerozan
 3. Mikst sellüler
 4. Lenfositten yoksun
- C. Sınıflandırmayan

Tablo 2. HL'da histopatolojik sınıflandırma ve görüme sıklığı

Histopatoloji	ABD	Türkiye	Erciyes Üniversitesi
Lenfositten zengin	%5-10	%5-10	%19.9
Nodüler sklerozan	%40-60	%25-35	%23
Mikst sellüler	%25-35	%35-50	%47.8
Lenfositten yoksun	%5-10	%5-10	%9.3

Lenfositten zengin tip (LZ); klasik HL'nın en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır. Genellikle erken evrede tanı konur. Periferik LN'dan başlar, mediasten tutulumu nadirdir. Hodgkin dışı lenfomaya (NHL) özellikle de diffüz büyük hücreli lenfomaya dönüşme riski veya nüks gelişme riski diğer histopatolojik alt gruplardan daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (1-4).

Nodüler sklerozan tip (NS); Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir (Tablo 2). Mediasten ve servikal LN tutulumu siktir. Daha çok genç bayanlarda görülür. İyi prognozlu histopatolojik alt gruplardan biridir (1-6,10).

Mikst sellüler tip (MS); Gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir (Tablo 2). Her yaşta, özellikle orta yaşlarda, görülür. LZ ve NS histopatolojik tiplere göre daha kötü seyir gösterir (1-4).

Lenfositten fakir tip (LF); tanı konduğunda sıklıkla ileri evrededir, ileri yaşta görülür ve genellikle yaygın hastalık şeklindedir. Lenfositten fakir tip en az görülen ve prognozu en kötü olan histopatolojik tiptir (1-4).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hodgkin lenfoma %90 olguda periferik lenf nodüllerinde büyüme ile ortaya çıkar. Lenfadenopati (LAP) ağrısız ve lastik kıvamındadır. Diffüz büyüme supraklavikular, infraklavikular veya anterior göğüs duvarında daha belirgindir. Ortalama %50 olguda servikal lenfadenopati vardır (1-6).

Hodgkin lenfoma bir sonraki lenf düğümü bölgesine aşama aşama yayılır. Genellikle gidiş şekli boyundan mediastene, çölyak lenf düğümlerine, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur (1-4).

Hastalık çoğunlukla supradiyafragmatik LN'larından başlar. Tek başına infradiyafragmatik hastalık ise, %10-20 olguda söz konusudur. Olguların %50-60'ında mediastinal LAP vardır. Hodgkin lenfomada diffüz hematojen yayılmadan önceki son aşama dalak tutulumudur. Bu nedenle karaciğer tutulumu varsa dalak da mutlaka tutulmuştur.

Kemik iliği tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır. Ender olarak kemik (genellikle osteolitik), böbrek ve akciğer parankim tutulumu da olabilir. Ancak Hodgkin lenfomada primer ekstranodal hastalık çok nadirdir (1-4).

Ateş (38 °C ve üzeri), gece terlemesi ve son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, B semptomları olarak tanımlanır. Hodgkin lenfomada %25-40 olguda B semptomları saptanır. En sık saptanan bulgu ateştir. Ateş tanı anında hastaların %27'sinde görülür ve genellikle düşük derecede ve düzensizdir. Nadiren 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemleri izleyen sıklık, yüksek derecede ateş izlenebilir. Bu "Pel Ebsstein" tipi ateş diagnostiktir. Yaygın kaşıntı, olguların %10'unda başlangıç belirtisi olabilir, fakat prognostik önemi gösterilememiştir. B semptomları; tedavi seçimi, evreleme ve prognozun belirlenmesinde önemlidir (6,12,13). B semptomları, yaşlı hastalar ve ileri evre hastalıkta daha sık görülmektedir (12,13).

Yaygın intratorasik hastalıkta; öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve nadiren hemoptizi yakınmaları olabilir. Ön mediastinal LAP'nin nadiren vena kava superiora basısı nedeniyle yüzde şişme ve baş-boyun venlerinde genişleme görülebilir. Göğüs duvarı oskültasyonu plevral efüzyonu gösterebilir (1-4). Derin palpasyon ile intraabdominal organ büyümeleri (splenomegali, hepatomegali) tespit edilebilir. Sırt ağrısı, kemik ağrıları ve spinal kord kompresyon semptom ve bulguları tesbit edilebilir. Santral sinir sisteminde (SSS) parankimal veya meningeal tutulum nadirdir (1-4).

Çeşitli paraneoplastik sendromlar tariflenmiştir; Progressif multifokal lökoensefalopati, subakut serebellar dejenerasyon, nekrotizan myelopati, subakut duyuşal ve motor nöropati, Gullain Barre sendromu ve granulomatöz angitis bulguları tespit edilebilir (1-4,6).

RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Bilgisayarlı tomografi (BT): Boyun, toraks, abdomen ve pelvik BT sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Tanı anında hastaların 2/3'ünde BT ile intratorasik hastalık tespit edilebilir. Mediastinal adenopati, özellikle genç bayan ve nodüler sklerozan tipde siktir. Hiler adenopati, akciğer parankim tutulumu, plevral efüzyon ve göğüs duvarında kitler, toraks BT ile tespit edilebilir (1-4). Teknolojide ilerlemelere rağmen BT, dalak tutulumu ile histolojik korelasyonu göstermede yetersiz kalmaktadır (4).

Lenfanjiografi

Retroperitoneal LAP'ların saptanmasında, BT ile lenfanjiografinin değeri hemen hemen aynıdır. Lenfanjiografi, paraaortik LN'larındaki hastalığı saptamada daha duyarlıdır(4). Klinik olarak supradiafragmatik bölgeye sınırlı hastaların %30-60'ında lenfanjiografi ile abdominal veya pelvik LN tutulumu tespit edilebilir. Bu tekniğin önemli bir avantajı da verilen kontrast maddenin aylarca hatta yıllarca kalabilmesi ve takipte tedaviye yanıtı değerlendirebilmek için kullanılabilmesidir (1-4).

Galyum-67 sintigrafisi: mediasten, kemik sintigrafisinde (sc) anormal görünen bölgelerin ve tedavi sonrası "rezidü" kitlelerin değerlendirilmesinde faydalıdır. "Single photon-emitted computed tomography" (SPECT) Ga-67 sc'nin değerini artırmaktadır (4).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Moleküler düzeydeki değişiklikleri gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Basit bir şeker olan glikoz, sinyal veren madde haline getirilerek hastaya damar yoluyla verilir. Sinyal veren bu madde, bir tarayıcı ile vücutta izlenir ve dağılımları kaydedilir. Lenfoma hücrelerinin metabolizması, normal hücrelerden daha yüksek olduğu için glikoz gibi bazı maddeler, lenfoma hücreleri tarafından daha fazla kullanılır. Dolayısıyla vücudun değişen glikoz metabolizmasını görüntüleyen PET ile, hastalık bölgelerinin teşhis edilmesi son derece kolaylaşır. Hodgkin lenfomada diğer görüntüleme yöntemleri ile şüpheli bulunan LN'larının değerlendirilmesinde, cerrahi tedavi veya RT sonrası kalan dokunun değerlendirilmesinde ve hastalığın evrelendirmesinde kullanılabilir (14).

LABORATUVAR BULGULARI

Normokrom normositer anemi, lökoid reaksiyon, eozinofili (özellikle kaşıntısı olan hastalarda), lenfopeni (ileri evre ve kötü prognostik tipte) görülebilir (1-4).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek olabilir ve hastalık aktivitesini gösteren testlerden biridir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak c-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları artabilir.

İmmünolojik bozukluklar

Tedavi görmemiş hastalarda anergi ile belirlenen hücresel immünite bozukluğu görülebilir. Ancak humoral immünite genellikle normaldir. Bu hastalarda herpes zoster, tüberküloz, toxoplazmozis, listeria ve kriptokok menenjitisi görülme olasılığı artar. Tedavi ile remisyona girmiş hastalarda anergi genellikle düzelir.

İleri evre HL'da lenfopeni sık görülür. CD4/CD8 oranı azalmıştır. Ayrıca Coomb's (+) hemolitik anemi görülebilir. İmmün trombositopenik purpura seyrek olarak saptanabilir (1-4).

KLİNİK EVRELEME

Hodgkin lenfomada prognoz ve tedavi seçimini etkileyen en önemli parametrelerden biri klinik evredir. Tablo 3'de tanı ve evrelendirme için yapılması gereken işlemler özetlenmiştir.

Dalak tutulumunu belirlemede en güvenilir yöntem laparatomidir. Ancak güncel olarak sadece belli koşullarda evreleme laparatomisine (EL) başvurulur. Eğer hastaya sadece RT verilmesi isteniyorsa ve intraabdominal hastalık saptanması tedavi seçimini etkileyecek ise EL yapılmalıdır, diğer durumlarda gereksizdir (1-4).

HL'da kemik iliği tutulumu fokal ve genellikle fibrozis ile birlikte olduğu için biyopsi yapmak gerekir, sadece aspirasyon yetersizdir (1-3).

Fizik muayene ve düz akciğer grafisi ile hastaların yaklaşık %90'ı evre I veya II olarak değerlendirilmektedir. Tüm evreleme işlemleri tamamlandıktan sonra olguların %60'ının ileri evrede (Evre 3-4) olduğu görülmektedir.

Tablo 3. Tanı ve evrelendirme için yapılması gereken işlemler

A. Kesin gerekli olanlar	B. Özel durumlarda gerekli olanlar
1. Histopatolojik tanının doğrulanması	a. Bilateral alt ekstremitte lenfogramı
2. Fizik muayene;	b. Bilateral kemik iliği biyopsisi
a. Lenf Nodu ve organomegali muayenesi	c. Karaciğer biyopsisi
b. B semptomları	d. Eksplozörtris laparatomisi
3. Laboratuvar testleri;	e. Kemik, karaciğer, dalak, Galyum 67 sintigrafisi
a. Tam kan sayımı	f. Baş-boyun veya beyin BT
b. Periferik kan yayması	g. Magnetik Rezonans İnceleme
c. LDH ve alkalen fosfataz, bilirubin	h. Pozitron Emisyon Tomografisi
d. BUN, kreatinin	i. İmmünolojik testler
e. Direk akciğer grafisi	j. Genetik ve kromozom çalışmaları
f. Toraks, abdominal ve pelvik BT	
g. Kemik iliği biyopsisi	

Tablo 4. Hodgkin lenfomada Ann-Arbor evreleme

Evre	Hastalık Bölgeleri
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 olarak diyafragmanın aynı tarafında ekstralenfatik lokal tutulum
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 lenf nodu tutulumu ile birlikte olan veya olmayan diffüz tutulum, kemik iliği tutulumu
A	Sistemik semptom yok
B	Ateş (38°C'nin üstünde), gece terlemesi ve kilo kaybı (son 6 ayda vücut ağırlığının %10 dan fazlası)

Evreleme Ann Arbor sınıflandırmasına göre yapılır (Tablo 4) (15).

I. ERKEN EVRE HODGKİN LENFOMA

Erken evre hodgkin lenfoma diyafragmanın bir tarafına sınırlı LN tutulumu, Ann Arbor evre I veya II ve B semptomu olmayan asemptomatik olgulardan oluşmaktadır (Tablo 5). Tümör çapı 10 cm'nin üzerinde olan veya mediastinal kitle transvers çapı transtorasik çapın 1/3'ünden fazla olan "Bulky" hastalık erken evreye dahil edilmemektedir (4). B semptomu olan hastalar da erken evreye dahil edilmemiştir. Çünkü klinik evre (KE) IB-IIIB hastalara evreleme laparotomisi (EL) yapılsa ve RT verilse bile ya laparotomi de "upstage" nedeniyle (%40-50) yada nüks riski (%20-25) nedeniyle KT gerekli olmaktadır.

II. İLERİ EVRE HODGKİN LENFOMA

İleri evre hastalık ise B semptomları, "bulky" hastalık (10 cm veya üzeri) veya evre III veya IV hastaları içermektedir (11).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Hastalığın seyri açısından yol gösterici olan prognostik faktörler tespit edilmelidir. Bu prognos-

Tablo 5. Erken evre Hodgkin lenfoma özellikleri

<ul style="list-style-type: none"> Ann Arbor Evre I veya II ve Yaygın olmayan (non-bulky) hastalık Tümör çapı < 10 cm ve Mediastinal kitenin transvers çapı < 1/3 transtorasik çap B semptomları olmaması Persistant ateş olmaması %10 < kilo kaybı Gece terlemesi olmaması
--

tik faktörler tedavinin bireyselleştirilmesini sağlamaktadır (16).

I. EEHL İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

a) Patolojik Evre I ve II Hastalarda Prognostik Faktörler

Patolojik evre (PE) I ve II hastalıkta, büyük mediastinal adenopati (BMA) nüks gelişme riskini belirleyen en önemli parametre olarak bildirilmektedir (19). Harvard Üniversitesi (JCRT) çalışmasında 40 yaş ve üzeri, MC ve LF histopatolojik tipler kötü prognostik faktörler olarak rapor edilmektedir (20). MC histopatolojisi olan PE IA-IIA hastalarda, subdiyafragmatik nükslerin daha sık olduğu ve NS/LZ histopatolojik tipleri ile kıyaslandığında "salvage" KT'den sonra sağkalım oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Diğer araştırmacılar, nüks gelişimi için histopatolojik tipi prognostik faktör olarak belirtmemektedirler (16).

b) Klinik Evre I-II Hastalarda Prognostik Faktörler

Nüks için kötü prognostik faktör olarak, erkek cinsiyet, tutulan alan sayısı, yaş, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (YESH), MC/LF histopatolojik tip, hastalıklı alan ışınlanması ve BMA olarak bildirilmiştir (18,20).

Erken evre hastalık kötü prognostik faktörlerin sayısına göre bazı araştırmacılar tarafından çok iyi, iyi ve kötü grup olarak 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 6) (16,21,22).

Evreleme laparotomisinin rolü

HL'da abdominal tutulumun, gelişmiş radyolojik tekniklere rağmen, kesin olarak gösterilmesi veya dışlanması mümkün değildir. Supradiyafragmatik yerleşimli KE I-II HL'da, abdominal tutulumun ve yaygınlığının tespit edilmesinde en kesin yöntem EL'dir (16). KE I-IIA hastaların %20-30'unda ve KE I-IIIB hastaların %30-40'ında bipedal lenfanjiyografi, MRI yada Ga-67 sintigrafisi ile tespit edilemeyen gizli dalak tutulumu yada üst abdomi-

Tablo 6. EEHL'da prognostik gruplar ve özellikleri

1. Çok iyi prognozlu grup Klinik evre IA, kadın, 40 yaşın altı, ESH < 50 mm/saat olması, LZ veya NS histopatolojik tip, mediasten/toraks oranının 0,35'ten az olması.
2. İyi prognozlu grup Klinik evre I-II/A-B, 1-3 LN bölgesi tutulumu, mediasten/toraks oranının 0,35'ten az olması, evre A'da ESH < 50 mm/saat olması veya evre B'de < 30 mm/saat olması.
3. Kötü prognozlu grup Yaşın 50 ve üzeri olması veya evre A'da ESH > 50 mm/saat, veya evre B'de > 30 mm/saat olması veya evre II ile birlikte 4 veya fazla LN bölgesi tutulumu olması veya mediasten/toraks oranının 0,35'ten fazla olması.

Tablo 7. Uluslararası prognostik skor (IPS)

1. Yaş (≥ 45)
2. Erkek cinsiyet
3. Hemoglobün < 10,5 g/dl
4. Evre IV hastalık
5. Lökosit sayısı ≥ 15.000/mm ³
6. Lenfosit sayısı < 800/mm ³ veya lökosit sayısının %6'ından az olması
7. Albumin < 4 g/dl

nal tutulumun, ancak EL ile tespit edilebileceği değişik serilerde bildirilmektedir (23,24).

Evreleme laparotomisinin önemi, tek başına RT uygulanacağı zaman ve ESH, tutulan alan sayısı, cinsiyet, yaş ve bazı diğer prognostik faktörlerin varlığında gösterilmiştir (16,21,22,25,26). Ancak günümüzde EEHL'da, etkin ve kısa kombine KT rejimlerinin uygulanması ile, evrelendirme laparotomisi, prognostik önemini yitirmiştir.(25).

II. İLERİ EVRE HL İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

İleri evre Hodgkin lenfoma için, uluslararası prognostik skorlama (IPS), sistemi kullanılmaktadır (Tablo 7) (27).

IPS'daki faktörlerin her biri bir parametre olarak kabul edilir ve parametre sayısı arttıkça, hastalıklı sağkalım süresi kısalmaktadır (Tablo 8).

YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Hodgkin lenfoma'da 4. kür ve son kür KT veya RT sonrası fizik muayene, laboratuvar testleri ve başlangıçta anormal olan radyolojik testler yanıt değerlendirmesi için tekrarlanmalıdır (1-3). Tablo 9'da tedaviye yanıt kriterleri özetlenmiştir.

TAKİP

Hikaye ve fizik muayene ilk iki yılda 3 ayda bir,

Tablo 8. Uluslararası prognostik faktör skorlama sistemine göre sağkalım

Faktör sayısı	Sıklık (%)	5 yıllık PFS (%)
0	7	84
1	22	77
2	29	67
3	23	60
4	12	51
5-7	7	42

Tablo 9. Hodgkin lenfoma'da tedaviye yanıt kriterleri

Yanıt	Yorum
Tam yanıt (CR, TY)	Tümör kitlesinde % 100 küçülme (tüm bulgular normal)
Kanlanmamış tam yanıt (CRU, KTY)	Klinik ve görüntüleme yöntemleriyle tümöre ait bulgular yok
Kısmi yanıt (PR, KY)	Tümör kitlesinde % 50'den fazla küçülme
Sabit hastalık (SH)	Tümör kitlesinde % 50'nin altında kalan küçülme ve % 25'in altında kalan büyüme
İlerleyici hastalık (PD, İH)	Tümör kitlesinde % 25'den fazla artış veya yeni lezyon ortaya çıkması

daha sonraki üç yılda 6 ayda bir, daha sonra ise yıllık aralıklarla takip yapılmalıdır. Yukarıda sözü edilen laboratuvar testleri ve akciğer grafisi 6., 12. ve 24. aylarda tekrarlanmalıdır. Baş-boyun bölgesine RT alan hastalar tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için sTSH düzeyine bakmak suretiyle 1, 2. yıllardan başlayarak en azından 5 yıl süreyle takip edilmelidir. Göğüs bölgesine RT uygulanan premenopozal hastalar (özellikle 25 yaş altında olanlar) sekonder meme kanseri gelişimi açısından klinik olarak taranmalıdır (1-4).

HODGKİN LENFOMADA TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Hodgkin lenfoma tedavisinde hem KT hem de RT etkili yöntemlerdir. Bu nedenle RT ve KT, tek başlarına yada kombine (KMT) olarak uygulanabilmektedir (37-40). Bu tedavi yöntemleri ile Hodgkin lenfomada kür oranı yüksektir. Ancak Hodgkin lenfomada tedavinin amacı en az komplikasyon ile kür sağlamak olmalıdır.

KEMOTERAPİ

Hodgkin lenfomanın tedavisinde en önemli değişiklik De Vita ve ark. tarafından 1960'lı yıllarda MOPP rejiminin geliştirilmesi ile olmuştur (30). MOPP protokolü kullanımı ile mortalite'de %60'dan fazla azalma gözlenmiştir. MOPP rejimi uygulama-

Tablo 10. Hodgkin lenfomada en sık uygulanan ilk basamak tedavi rejimleri

1. COPP: siklofosamid 650 mg/m ² intravenöz (iv) 1. ve 8. gün, vinkristin 1.4 mg/m ² iv 1. ve 8. gün, prokarbazin 100 mg/m ² oral (po) 1-14 gün, prednizolon 40 mg/m ² po 1-14 gün, 28 günde bir, 6-8 siklus;
2. ABVD: adriamisin 25 mg/m ² iv 1. ve 15. gün, bleomisin 10 mg/m ² iv 1. ve 15. gün, vinblastin 6 mg/m ² iv 1. ve 15. gün, dakarbazin 375 mg/m ² iv 1. ve 15. gün, 28 günde bir, 6-8 siklus;
3. COPP/ABVD alterne rejimi: birinci siklus COPP ikinci siklus ABVD olmak üzere 6 siklus;
4. COPP/ABV hibrid rejimi: siklofosamid 650 mg/m ² iv 1. gün, vinkristin 1.4 mg/m ² iv 1. gün, prokarbazin 100 mg/m ² po 1-7 gün, prednizolon 40 mg/m ² po 1-14 gün, adriamisin 35 mg/m ² iv 8. gün, bleomisin 10 mg/m ² iv 8. gün, vinblastin 6 mg/m ² iv 8. gün, 28 günde bir, toplam 6 siklus uygulanmaktadır.

sını takiben 20- yıllık takipte %50'lerin üzerinde DFS oranı gözlenmiştir.

MOPP rejimi kullanımı ile görülen akut yan etkileri azaltmak için MOPP rejiminde bazı modifikasyonlar yapılmıştır. Böylece MVPP, ChIVPP ve COPP gibi MOPP benzeri rejimler geliştirilmiştir (4). COPP protokolü ile yapılan çalışmalarda MOPP rejimine üstünlük gösterilememiştir (31-33).

Bir diğer alternatif rejim ise ABVD kombine tedavisidir. MOPP rejimi sonrası nüks gelişen hastalarda bile ABVD rejimi ile kür elde edilebileceği gösterilmiştir (48). ABVD protokolü yalnız başına, RT ile kombine veya MOPP rejimi ile birlikte "alterne" veya "hibrid" programları ile kullanılmıştır. "Alterne" tedavinin tek başına MOPP rejiminden daha iyi, tek başına ABVD rejimine ise eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Tablo 10. Hodgkin Lenfoma'da sık kullanılan kombine tedavi protokolleri gösterilmiştir (29-30,35).

HASTALIK EVRESİNE GÖRE TEDAVİ

Hodgkin lenfoma tedavi planı açısından; A) lenfosit predominansı gösteren nodüler tip, B) erken evre-iyi prognostik tip, C) erken evre-kötü prognostik tip ve D) ileri evre hastalık olarak başlıca dört gruba ayrılmaktadır (Tablo 11).

GHSg, German Hodgkin Lymphoma Study Group; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; NLPHL, nodular lenfosit predominant Hodgkin Lenfoma; RF, risk faktör; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı

A. NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKIN LENFOMA TEDAVİSİ

Nodüler Lenfosit predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL); klinikopatolojik özellikleri bakımın-

Tablo 11. EORTC/GELA ve GHSg'nin tedavi grupları

	EORTC	GHSg
Risk faktörleri (RF)	A. Büyük mediastinal kitle B. yaş \geq 50 C. yüksek ESH D. \geq 4 tutulmuş alan	A. Büyük mediastinal kitle B. extranodal hastalık C. yüksek ESH ¹ D. \geq 3 tutulmuş alan
<i>Tedavi grupları</i>		
Nodüler Lenfosit predominant Hodgkin Lenfoma	Supradiagramatik KE I-II NLPHL histoloji (RF'leri olmaksızın)	NPDHL histoloji KE I-II (RF'leri olmaksızın)
Erken evre iyi prognostik tip	KE I-II supradiagramatik (RF'leri olmaksızın)	KE I-II (RF'leri olmaksızın)
Erken evre kötü prognostik tip (intermediate)	KE I-II supradiagramatik, bir veya daha fazla RF	KE I, KE IIA bir veya daha fazla RF; KE IIB + C/D (fakat A/B yok)
İleri evre	KE III-IV	KE IIB + A/B; KE III-IV

dan klasik Hodgkin lenfomadan farklı bir gruptur. Klinik seyir, prognoz ve yaşam süresi, diğer HL tiplerinden daha iyidir. Evre I ve II vakalar sadece 30 Gy tutulan alan radyoterapisi ile tedavi edilebilir. Tedavide tutulmuş alan RT veya kısa KT sonrası bekle gör politikası gibi en az toksik olan rejimler uygulanmaktadır. Evre III ve IV vakalar ise klasik Hodgkin hastalığı alt tipleri gibi tedavi edilir (11).

NLPHL tipinde, neoplastik hücrelerin CD 20 ekspresyonu, rituximabın bu grup hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Küçük serilerin ön sonuçları %50'yi aşan yanıt oranlarını göstermektedir (37-39).

B. ERKEN EVRE HODGKIN LENFOMA TEDAVİSİ

1. Erken evre- iyi prognostik tip hastalık;

Evreleme laparotomisinden sonra genellikle "extended field" (EF) ışınlama yıllardır uygulanan standart tedavidir(4,40).

Klinik çalışmalarda, lenfosit predominansı gösteren tip veya NS histopatolojisine sahip, 40 yaş ve altı, bayan ve KE IA olan iyi prognostik özellikli grupta "mantle" RT ile 6-yıllık olaysız yaşam (EFS) %66 ve yüksek düzeyde nüks oranı saptanmıştır (17).

Tablo 13. EEHL'da Kombine KT ve sağkalım oranları (Erciyes Üniversitesi deneyimi)

Kemoterapi kolu	5-yıllık PFS % ± SD	5-yıllık OS % ± SD
COPP	62 ± 0.14	90 ± 0.94
ABVD	100 ± 0	100 ± 0.0
Toplam	70 ± 0.11	94 ± 0.57

Unal ve ark.nın çalışmasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip ve tedavi edilen 52 erken evre hastanın verileri analiz edilmiştir. Olguların 20'sine (%38) yalnız RT, "mantle field" olarak 3600 cGy ve tutulmuş alana ek doz (boost) 600 cGy olmak üzere toplam 4200 cGy uygulanmıştır. Çalışma sonucunda EEHL'da tek başına RT ile %75 TR elde edilirken, 5-yıllık OS %90 ve DFS %55 olarak hesaplanmıştır. Ancak 20 olgunun 12'sinde (%60) nüks gelişmiştir. Beş yıllık OS'ın %90 olması RT sonrası nüks gelişen olgularda uygulanan kurtarma tedavileri ile yeniden yüksek oranda TR elde edilmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir (10,30).

Bazı EEHL alt gruplarında tek başına RT ile yüksek oranda kür elde etmek mümkündür. Ancak bu hastalar HL'nın çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak iyi prognostik grup hastalarda geniş alan RT uygulamalarında bile nüks riskinin %20-25 civarında olduğu bilinmelidir (12,16).

Stanford Üniversitesi ilk olarak evre I ve II hastalıkta KT'nin "EF" RT yerine kullanılabileceğini göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda MOPP, ChIVPP, ABVD, COPP ve COPP/ABVD hibrid ve alterne tedavi protokolleri ile de %75-80 oranlarında kür elde edilmiştir (4,17).

İki prospektif çalışmada patolojik evrelendirme yapılan hastalarda tek başına MOPP ve "subtotal" RT karşılaştırılmıştır. Evre I-IIA veya B ve seçilmiş IIIA hastalarda 10 yıllık PFS sonuçları KT lehine daha iyi olduğu bildirilmiştir. Ancak "bulky" mediastinal hastalık veya evre III hastalar dışlandığında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde 52 EEHL olgusunun 32'sine tek başına KT uygulandı. Olguların 17'si (%32) COPP ve 15'i (%30) ABVD tedavisi aldı. ABVD alan hastaların %100'ünde COPP alanların ise %94'ünde TR elde edilmiştir. Beş-yıllık OS %94 ve DFS %70 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13). Beş yıllık DFS oranı COPP tedavisi alanlarda %62 iken ABVD tedavisi alanlarda %100 idi (10).

Tek başına ABVD rejiminin etkinliğini test eden çalışmalarda çok iyi sonuçlar bildirilmiştir. Ancak

son çalışmalar EEHL'da kombine tedavilerin tek başına RT veya KT tedavilerinden daha iyi olduğunu ortaya koymuştur (32, 41-47).

Stanford Üniversitesi ilk olarak KE I ve II hastalıkta KT'nin "EF" RT yerine kullanılabileceğini göstermesinden sonra takip eden klinik çalışmalarda, MOPP ve VBM (vinblastin, bleomisin ve metotraxate) "IF" RT'ye adjuvan olarak verilmiştir. Takip sonuçlarının daha iyi olduğu görülmüştür (Tablo 14) (28).

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda erken evre, iyi prognostik özelliklere sahip, sınırlı hastalıkta uygulanacak en uygun KT kür sayısı ve en uygun RT alanı ve dozu araştırılmaktadır (Tablo 14). Kısa süreli ABVD tedavisi ve takiben tutulmuş alan ışınlamasının erken evre hastalıkta en iyi tedavi seçeneği olduğu bildirilmektedir (26,43).

Tablo 14'de erken evre-iyi prognostik tip hastalarda en etkin tedavi sonuçları özetlenmiştir (44-45).

Erken evre iyi prognostik grup için bilinmesi gereken sorular:

Sorular:

1. Tek başına radyoterapi yeterli midir?
2. Kombine kemoterapi+radyoterapi iyi bir seçim midir?
 - a. Hangi Kemoterapi protokolu, kaç siklus uygulanmalıdır?
 - b. Radyoterapi dozu ve alanı ne olmalıdır?
3. Tek başına kemoterapi yeterli midir?

Yanıtlar:

1. Tek başına radyoterapi, seçilecek iyi bir yöntem değildir ve tam kabul görmemiştir.
2. Kombine KT + RT en iyi tedavi seçimidir.
 - a. ABVD rejimi, 2-4 siklus, altın standart rejim olarak kabul edilmektedir
 - b. 30-35 Gy, tutulmuş alan (IF) RT, standart tedavi olarak kabul edilmektedir.
3. Tek başına KT uygulamaları hala tartışmalıdır.

2. Erken evre- kötü prognostik tip hastalık (İntermediate Grup)

Yaygın mediastinal hastalıkta akciğer, perikard ve göğüs duvarına uzanım, sıklıkla eşlik eder. Plevral efüzyon da görülebilir (4). Kombine KT ve RT ile %80 RFS izlenirken, yalnız RT ile %40-45 RFS bildirilmiştir (15). Göğüs çapının 1/3'ünden fazla kitlesi olan hastaların yarısından çoğunda nüks gelişmektedir. Ancak RT yetersizliğinden sonra önemli sayıda hasta KT ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir ve OS, KMT programları ile tedavi edilen hastalara benzer oranlardadır.

Tek başına RT ile tedavi edilen hastalarda nüks hastalık daha fazla görülmektedir. İlave olarak RT'nin kalp ve akciğer dokusunda yarattığı toksisi-

Table 14. Erken evre-iyi prognostik tipli HL'de hastalarda etkili bulunan çalışmalar

Çalışma	Tedavi rejimi	n	Sonuç
GHSG HD7	A.EF RT 30 Gy (IF 40 Gy)	305	FFTF; %75
	B. 2x ABVD+EF RT 30 Gy (IF 40 Gy)	312	; %91 p<.0001
SWOG/9133	A.3 (doxorubicin + vinblastine) + STLI (S) (36-40 Gy)	165	FFTF; %94
	B.STLI (S) (36-40 Gy)	161	; %81 p<.001
EORTC/GELA H8F	A.3X MOPP/ABV+IF RT (36 Gy)	271	RFS; %99
	B.STNI(S)	272	; %80 p<0186
GHSG HD10	A.2x ABVD+IF RT (30 Gy)	204	FFTF (24-ay); %97
	B.2x ABVD+IF RT (20 Gy)	210	
	C.4x ABVD+IF RT (30 Gy)	218	
	D.4x ABVD+IF RT (20 Gy)	215	
Milan	A:4x ABVD+STLI	65	FFP; 97%
	B:4x ABVD+IFRT	68	; %94
Stanford-V(iyi KE IA-IIA)	Stanford V,8 hafta, +modifiye IF RT(30Gy)	65	3-yıllık-FFP = % 94.6 Median takip = 16 Ay
			SV(5 yıl); %94 ; %94 p=NS SV(3 yıl); %98 ; %96 P=NS SV (4 yıl); %99 ; %95 p<0001 SV (24-ay);%99 SV(5-yıl); %93 ; %94 SV (3yıl); %96.6

RT, radyoterapi; STLI (S), subtotal nodal iradyasyon (splenik iradyasyon); FFTF, freedom from treatment failure; IF, involved field; MOPP, mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone; ABVD, doxorubicin, vinblastine, bleomycin, dacarbazine; Stanford V rejimi, mechlorethamine, doxorubicin, vinblastine, prednisone, vincristine, bleomycin, VP-16; RFS, relapse free survival

teler de önemlidir. Bu nedenle klinik evre IIB ve yaygın mediastinal hastalığı olanlara KT veya KMT yöntemleri önerilmektedir (40-42).

Kemoterapi seçiminde göz önüne alınması gereken en önemli nokta, KT'nin yol açtığı geç dönem yan etkilerdir. Özellikle sterilite, akut lösemi ve kardiyopulmoner toksik etkiler, göz önünde bulundurulması gereken yan etkilerdir.

Evre I ve II hastalıkta (çoğu mediastinal tutulumlu) 4 kür ABVD ve "IF" RT uygulamasının etkin olduğu gösterilmiştir (36). "Bulky" mediastinal hastalıkta tek başına KT kullanımına ilişkin çok az veri vardır. Yaygın mediastinal hastalıkta tek başına MOPP ile kombine MOPP + adjuvan RT kullanımını karşılaştıran çalışmalarda, tek başına MOPP alan grupta düşük kür oranı (%50'nin altında) elde

Table 15. Erken evre kötü prognostik tip HL'de en etkili tedavi yöntemlerini analiz eden bazı çalışmalar

Çalışma	Tedavi rejimi	N	Sonuç
EORTC H6U 1982-88	A: 3 MOPP+Mantle+3 MOPP	165	FFS; %77
	B: 3 ABVD+Mantle+3 ABVD	151	; %88 P<0.0001
EORTC H7U 1988-92	A: 6 EBVP+IFRT(36 Gy)	160	EFS; %68
	B: 6 MOPP/ABV+IF RT	156	; %90 P<0.0001
EORTC/GELA H8U 1993-98	A: 6 MOPP/ABV+IF RT (36 Gy)	335	RFS; %94
	B: 4 MOPP/ABV+IF RT (36 Gy)	333	; %95
	C: 4 MOPP/ABV+STLI	327	; %96 NS
GHSG HD8 1993-98	A: 4 COPP/ABVD+EF RT (30 Gy)+Bulk (10 Gy)	532	FFTF; %86
	B: 4 COPP/ABVD+IF RT (30 Gy)+Bulk (10 Gy)	532	; %84 NS
GHSG HD11 1998-2003	A: 4 ABVD+IF RT (30 Gy)	264	FFTF (2 yıl); %90
	B: 4 ABVD+IF RT (20 Gy)	257	4 ABVD sonrası; FFTF=%89, SV=%98,
	C: 4 BEACOPP+ IF RT (30 Gy)	262	4 BEACOPP sonrası; FFTF= % 91, SV=% 97,
	D: 4 BEACOPY+IF RT (20 Gy)	268	30 Gy sonrası; FFTF= %93, SV= %98, 20 Gy sonrası; FFTF= %91, SV=%99

RT, radyoterapi; STLI (S), subtotal nodal iradyasyon (splenik iradyasyon); KE, klinik evre; IF, involved field; EF, extended field; FFP, freedom from progression; DFS, disease free survival; FFTF, freedom from treatment failure; RFS, relapse free survival.

edilmiştir (38). Kötü prognostik özellikli evre I-II HL'da en etkili KT ve uygun RT dozunu analiz eden bazı çalışmalar tablo 15'de özetlenmiştir (46-48).

Erken evre kötü prognostik grup için sorular:

Sorular:

1. Kombine Kemoterapi + Radyoterapi alın standart mıdır?
2. Hangi kemoterapi rejimi ve kaç siklus verilmelidir ?
3. Radyoterapi dozu ve alanı ne olmalıdır?

Yanıtlar:

1. Kombine Kemoterapi + Radyoterapi alın standart tedavidir.
2. ABVD rejimi, 4 siklus, alın standart tedavidir.
3. 4 siklus ABVD kemoterapisini takiben tutulan alan RT'si en iyi seçimdir.

İnfradiyafragmatik erken evre Hodgkin lenfoma

Erken evre hastaların çok azında, hastalık sadece infradiyafragmatiktir (49). İleri yaşlarda görülmesi, erkeklerde daha sık olması, prognozunun daha kötü olması ve daha çok inguinal yerleşimli olması gibi farklı klinik özellikler gösterdiği bildirilmiştir (50). Supradiyafragmatik hastalığa göre tedavi sonuçları literatürde daha kötüdür (49). Bunun nedeni de bu hastalarda abdomendeki hastalığın anatomik özellik nedeniyle ancak ilerlediğinde saptanabilmesidir (49). Evre IA-IIA infradiyafragmatik hastalıkta tedavi genellikle ters Y yada TNI veya hastalıklı alan ışınlanması ve KT'den oluşan kombine tedavidir (49-50).

C. İLERİ EVRE HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ

Evre IIIA hastalığın tedavisi tartışmalı olmakla birlikte bazı alan tutulumları (dalak, çöliak, splenik hilus ve porta hepatitis nodları tutulumu gibi) total nodal RT uygulaması gerektirdiği için Evre II-IA hastaların tek başına KT ile veya "bulky" hastalık gözlenmesi durumunda KMT ile tedavi edilmesi genel kabul gören görüştür (4).

MOPP rejimi ile yapılan çalışmaların 20 yıllık takip sonuçlarında PFS %54 ve OS %48 bildirilmiştir (31). B semptomları, erkek cinsiyet ve ileri evre hastalık, TR sağlanıp sağlanamamasında önemli belirleyicilerdir.

Bonadonna ve ark.'nın yaptığı randomize çalışmada evre-IV hastalarda 6 aylık MOPP/ABVD "alterne" tedavisi ile MOPP rejimi karşılaştırılmıştır (29). Sekiz yıllık PFS oranlarında, MOPP/ABVD "alterne" kolu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (MOPP/ABVD için %65 ve MOPP için %36). OS oranı MOPP/ABVD "alterne" protokolünde %84 iken MOPP rejiminde %64 tes-

pit edilmiştir.

Büyük çok merkezli bir çalışmada evre IIIA, II-IB ve IV hastalıkta 8 kür MOPP, 8 kür ABVD veya 12 kür MOPP/ABVD "alterne" tedavisi uygulanmış (51). ABVD ve MOPP/ABVD "alterne" tedavisinin sonuçları MOPP rejimine göre daha iyi bulunmuştur. FFS (failure-free survival) oranları ABVD ile MOPP/ABVD rejimlerinde benzer (sırasıyla, %61 vs %65) fakat MOPP rejiminde daha düşük (%50) bulunmuştur.

MOPP/ABV hibrid şeması ile ABVD tedavisini karşılaştırıldığı Duggan ve ark.'nın çalışmasında, ABVD tedavisinin MOPP/ABV hibrid rejimi ile benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (52). Başka bir çalışmada ABVD tek başına veya hibrid rejimlerine randomize edilmiş, ancak hibrid kolunda sekonder kanser ve aşırı ölüm nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır.

MOPP/ABV hibrid şeması ile MOPP/ABVD "alterne" tedavi şemalarını karşılaştıran çalışmalarda, MOPP/ABV hibrid şemasının MOPP/ABVD "alterne" şemaları kadar etkili olduğu görülmüştür (51,52). Ancak hibrid rejim ile hematolojik ve non-hematolojik yan etkiler daha fazla gözlenmiştir (özellikle yaşlı hastalarda) (11).

Bu klinik çalışmaların sonucunda ileri evre hastaların %60-70'nin ABVD, hibrid veya "alterne" kombinasyonları ile yüksek oranda kür sağlandığı görülmüştür (86). Tek başına ABVD daha az yan etki profili nedeniyle tercih edilen tedavi yöntemi olarak görünmektedir. Ancak ABVD rejiminin içerdiği antrasiklin nedeniyle kardiyotoksisite ve içerdiği bleomisin nedeniyle akciğer toksisite potansiyeli akıldaki tutulmalıdır (11).

İleri evre hastalıkta doz artırılmış veya sık aralıklarla yapılan tedavi rejimleri araştırılmaktadır (Tablo 17-18). Bunlardan standart BEACOPP tedavi programı, 3 haftada bir uygulanır ve doz yoğunluğu siklofosamid ve etoposide bağlıdır. Başlangıçta "bulky" hastalığı olan ve radyolojik olarak rezidü hastalığı olan olgulara KT sonrası RT uygulanmaktadır. Bir kaç çalışmada standart BEACOPP ile alterne kombine tedavi kollarına göre daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir (39,54). İleri evre hastalıkta %80'nin üzerinde kür oranı ile faz III çalışmalarda kayıt edilen en iyi sonuç olarak görülmektedir (Tablo 16-18).

GHSG çalışmasında, COPP/ABVD, standart BEACOPP ve doz artırılmış BEACOPP tedavileri karşılaştırılmıştır (59,92). En iyi sonuç doz artırılmış BEACOPP ile alınmıştır. Tanı sırasında "bulky" hastalığı olan veya rezidü kitlesi kalan hastalarda, 8 siklus KT'den sonra, 30 Gy (bulky hastalık) veya

Tablo 16. İleri evre Hodgkin lenfomada kombine tedavi sonuçları

Grup	Tedavi	n	FFS %	OS %	Takip (yıl)
NCI	MOPP	188	54	48	20
CALGB	MOPP vs	123	50	66	5
	ABVD vs	115	61	73	
	MOPP/ABVD	123	65	75	
Milan	MOPP/ABVD vs	150	67	74	5
	MOPP-ABV hibrid	150	65	72	
CALGB	MOPP/ABV hibrid vs	428	67	85	3
	ABVD	428	65	87	
GHSG	COPP/ABVD vs	182	75	88	2
	BEACOPP	323	84	92	

Tablo 17. İleri evre Hodgkin lenfomada tedavi modalitelerinin sonuçları

Rejimler	RT %	Klinik yanıt		EFS/FFP/FFTF		Genel sağkalım	
		%	%	%	yıl	%	yıl
ABVD	0	82	61	5	FFP	73	5
MOPP/ABVD	0	83	65	5	FFP	75	5
MOPP/ABV	67	95	82	5	EFS	84	5
COPP/ABVD	64	85	69	5	FFTF	83	5
BEACOPP baseline	71	88	76	5	FFTF	88	5
Stanford V	86	99	89	5	FFP	93	5
BEACOPP escalated	71	96	87	5	FFTF	91	5
BEACOPP-14	60	94	90	3	FFTF	97	3
4 ABVD + BEAM	ns	90	75	4	FFP	88	4

EFS, event-free survival; FFP, freedom from progression; FFTF, freedom from treatment failure; RT, radyoterapi.

40 Gy (rezidü hastalık) RT tedaviye eklenmiştir. Doz artırılmış BEACOPP ile % 87, standart BEACOPP ile % 76, COPP/ABVD ile % 69 oranında 5-yıllık tedavi başarısızlığı olmaksızın (FFS) yaşam elde edilmiştir. Toplam sağ kalım; COPP/ABVD ile % 83, standart BEACOPP ile % 88, doz artırılmış BEACOPP ile % 91 bulunmuştur (Tablo 18) (53).

GHSG'nun başka çok merkezli bir pilot çalışmasında BEACOPP-21 ile BEACOPP-14 doz şemaları karşılaştırılmıştır (91). Olguların % 94'ünde TR elde edilmiştir. Ortalama 34 ay takip süresinde, DFS oranı % 90, OS oranı % 97 bildirilmiştir. Stanford V rejimi, "bulky" nodal hastalık (5 cm ve üzeri) veya makroskopik dalak tutulumu durumunda konsolidasyon amaçlı RT ile birlikte uygulanmıştır. Bu yaklaşım ile 5-yıllık %89 PFS ve %96 OS bildirilmiştir (36).

Tablo 16-18'de ileri evre HL'da kombine tedavi sonuçları özetlenmiştir (31,34-36,39,51-54).

Tablo 18. Alman Hodgkin lenfoma çalışma grubunun (GHSG) HD9 çalışması: Tedavi kolu ve prognostik alt gruplara göre 5-yıllık sonuçlar (53)

	IPS	COPP/ABVD	BEACOPP	İntensif BEACOPP
Erken progresyon (%)				
0-1	10	6	2	
2-3	11	9	2	
4-7	18	9	3	
5-yıllık tedavi başarısızlığı olmaksızın yaşam süresi (FFTF) (%)				
0-1	79	81	92	
2-3	67	72	87	
4-7	59	74	82	
5-yıllık toplam sağkalım (%)				
0-1	92	93	95	
2-3	84	86	90	
4-7	67	81	82	

Tablo 19'de ileri evre hastalıkta kullanılan kombine tedaviler gösterilmiştir.

İleri evre hastalık için sorular:

Sorular:

1. IPS'dan daha iyi risk faktörü (RF) skorlama sistemi var mıdır?
2. ABVD altın standart mıdır?
3. Etkili kemoterapi sonrası radyoterapi gerekli mi?

Yanıtlar:

1. IPS, hâla en çok kabul gören risk faktörü skorlama sistemidir.
2. COPP/ABVD ile ABVD rejimleri aynı oranlarda etkilidir. Doz artırılmış BEACOPP ise daha etkili bulunmuştur.
3. İleri evre HL'da etkili KT'den sonra RT ilavesinin faydası gösterilememiştir. Sadece PET pozitif rezidü tümör bölgesine RT uygulaması yararlı olmaktadır.

NÜKS ve REFRAKTER HODGKİN LENFOMA-TEDAVİSİ

Nüks hastalık; primer tedavi tamamlandıktan sonra tam remisyona giren hastalığın ilerlemesidir. Refrakter hastalık ise; primer tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi veya tedaviye rağmen değişiklik olmaması ve bunların patolojik olarak gösterilmesidir.

1960'larda tedavi edilen hastaların %80'inde hastalık ilerleme olasılığı varken 1990'lardan sonra bu oran %20'ler civarına çekilmiştir. Bu riskin hesaplanmasında veya tahmin edilmesinde basit bir yol başlangıç hastalık evresidir. Evre ilerledikçe nüks ve refrakterlik riski de artmaktadır (11).

1990'lı yıllarda sınırlı evre hastalıkta kısa KT (2 kür ABVD veya benzeri) ve takiben RT önerilmiştir. İleri evre hastalara ise yoğun KT (6-8 kür ABVD veya benzeri) ve takiben "bulky" hastalık bölgesine

Table 19. İleri evre HL'da sık kullanılan kombine KT protokolleri

Drug	Doz (mg/m ²)	yol	Siklus Uygulama günleri	Siklus uzunluğu
ABVD				28 gün
Adriamycin	25	IV	1, 15	
Bleomycin	10	IV	1, 15	
Vinblastine	6	IV	1, 15	
Dacarbazine	375	IV	1, 15	
Stanford V				12hafta
Mechlorethamine	6	IV	1, 5, 9. hafta	
Adriamycin	25	IV	1, 3, 5, 9, 11. hafta	
Vinblastine Vincristine	6	IV	1, 3, 5, 9, 11. hafta	
Bleomycin	1.4*	IV	2, 4, 6, 8, 10, 12. hf	
Etoposide	5	IV	2, 4, 6, 8, 10, 12.hf	
Prednisone	40	IV	Wk 1-10 quod	
G-CSF		PO	Doz azaltma veya geçikmesi	
ChIVPP/EVA				28 gün
Chorambucil	10 (total)	PO	1-7	
Vinblastine	10 (total)	IV	1	
Procarbazine	150 (total)	PO	1-7	
Prednisolone	50 (total)	PO	1-7	
Etoposide	200	IV	8	
Vincristine	2 (total)	IV	8	
Adriamycin	50	IV	8	
BEACOPP (baseline)				21 gün
Bleomycin	10	IV	8	
Etoposide	100	IV	1-3	
Adriamycin	25	IV	1	
Cyclophosphamide	650	IV	1	
Oncovin (vincristine)	1.4*	IV	8	
Procarbazine	100	PO	1-7	
Prednisone	40	PO	1-14	
BEACOPP (escalated)				21 gün
Bleomycin	10	IV	8	
Etoposide	200	IV	1-3	
Adriamycin	35	IV	1	
Cyclophosphamide	1250	IV	1	
Oncovin (vincristine)	1.4*	IV	8	
Procarbazine	100	PO	1-7	
Prednisone	40	PO	1-14	
G-CSF	+	SC	8+	
BEACOPP-14				14 gün
Bleomycin	10	IV	8	
Etoposide	100	IV	1-3	
Adriamycin	25	IV	1	
Cyclophosphamide	650	IV	1	
Oncovin (vincristine)	1.4*	IV	8	
Procarbazine	100	PO	1-7	
Prednisone	40	PO	1-7	
G-CSF	+	SC	8-13	

RT önerilmiştir. Veriler, erken (sınırlı) evre hastaların çok azında nüks veya refrakterlik göstermektedir. Bu nedenle, sekonder tedavi, ileri evre hastalıkla başvuran hastalar için gerekmektedir.

Tedavi seçimi

Primer tedavi olarak tek başına RT uygulamasından sonra nüks gelişen hastalarda KT ile kür elde etme olasılığı ve oranı çok yüksektir. Bu konudaki deneyimlerin çoğu MOPP tedavi rejiminden kazanılmıştır. Nüks anında ileri evre ve B semptomları olan hastalar kötü prognostik grubu oluştururlar. Tek başına KT veya KMT yöntemlerinden sonra nüks gelişen hastalarda ise sonuçlar daha kötüdür. İlk remisyon süresinin uzunluğu (1 yıldan daha uzun olması) sekonder tedaviye yanıtı gösteren önemli bir parametredir. MOPP ile yapılan çalışmalarda 11-yıllık RFS; uzun süreli remisyon elde edilenlerde %24, kısa süreli remisyon elde edilenlerde ise %11 bildirilmiştir. Uzun süreli remisyon elde edilen hastalarda ölümlerin yarısı sekonder kanser ve tedavi ile ilişkili diğer komplikasyonlar nedeniyledir.

Standart KT ve RT ile kür elde edilemeyen hastalar için, yüksek doz kemoterapi (YDT) ve RT ve otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) en etkili tedavi olarak bildirilmektedir. Faz II ve faz III randomize çalışmalarda YDT/HKHT'nun etkinliğinin çok iyi olduğu görülmektedir (55-58). Ayrıca kombine KT protokollerinden oluşan primer tedavi programları ile kür elde edilemeyen hastalarda en iyi tedavi yaklaşımının YDT/HKHT olduğu geniş kabul görmüştür.

YDT/HKHT, yüksek maliyeti ve toksisitesi nedeniyle, sadece alternatif diğer tedavilere göre kür olasılığı daha yüksek olan hastalara uygulanmalıdır. Bunlar başlıca 2 grup hastadır. Birincisi, primer KT sırasında ilerleme gösteren veya tam remisyonla giremeyen ve bu durumları biopsi ile ispatlanmış hastalardır. İkincisi ise çok ilaçlı KT ve/veya RT tamamlandıktan sonra nüks gösteren hastalardır. Birinci grup refrakter veya kemoterapiye dirençli hastalık olarak tanımlanır ve herhangi bir standart doz KT programları ve/veya RT ile kür şansı çok azdır (59-60). Bu grup için kür şansı sağlayan en iyi tedavi şekli YDT/HKHT'dir.

Primer KT'den uzun yıllar sonra gelişmiş veya RT ile kolayca ortadan kaldırılabilecek izole nodal nüks vakalarında, YDT/HKHT'nin yararı tartışmalıdır. ABVD gibi etkili bir primer tedavi rejiminden sonra gelişen nüks vakalarda, standart doz KT ile uzun süreli DFS oranı %20'lerin altındadır (59-61). İki özel alt grup bu kötü prognozu göstermemekte-

dir. Bunlardan biri; daha önce RT uygulanmamış tutulmuş alandan izole nüks hastalıklar (62-63), ikincisi, primer KT'nin tamamlanmasından 1 yıl veya daha sonra nüks eden hastalıklardır (61,62).

Primer KT'nin tamamlanmasından 1 yıldan daha uzun süre sonra nüks eden hastalar, non-cross rezistant KT (+ RT) ile tedavi edilebilmesine rağmen, bu yaklaşım ile sadece hastaların %20-40'ında kür elde edilebilmektedir (59,64). GHSG çalışmasında YDT/HKHT'nun hem erken hem de geç nüks eden her iki hasta grubunda da PFS avantajı sağladığı gösterilmiştir. Tablo 20'de nüks Hodgkin lenfomada YDT/HKHT endikasyonları özetlenmiştir.

YDT/HKHT teknikleri

Yüksek doz tedavi öncesi iki nedenle standart doz KT'ler kullanılmaktadır. Birincisi, kök hücre toplanmasının alt yapısını hazırlamak ve hastalığı kontrol altına almak. İkincisi, periferik kan kök hücre toplamak için mobilizasyona yardımcı olmak. HL'da YDT/HKHT kemoterapisinin amacının "kemosensivite"yi test etmek olmadığını hatırlatmak gerekir. Hodgkin lenfoma, standart doz kemoterapiye yanıt vermese bile, YDT/HKHT uygulaması ile kür elde edilebilen hemen hemen tek malignitedir (65).

Bir çok YDT rejimi tariflenmesine rağmen hiçbir rejimin belirgin üstünlüğü gösterilememiştir. Güncel rejimler; CBV (siklofosamid, karmustin, etoposid), BEAM (karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan) veya total vücut ışınlaması (TBI) ile beraber veya tek başına melfalandır. Hodgkin lenfoma hastalarının çoğu daha önceden radyasyon, bleomisin, nitrozürea ve diğer akciğer toksisite riski olan ilaçlara maruz kalmıştır. Bu durumlarda yaşamı tehdit eden yüksek interstisyel pnömoni riski nedeniyle TBI'dan kaçınmak gereklidir (67). Tablo 21 ve 22'de refrakter veya nüks HL'da YDT/HKHT ile elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

Teorik olarak, HL'da allogeneik kök hücre nakli, tümör hücre kontaminasyon riski içermeyen kök hücre kaynağı sağlaması nedeniyle, otolog

Tablo 20. YDT/HKHT endikasyonu konulan nüks Hodgkin lenfoma özellikleri

Kesin Endikasyon	1. Nüks < 1 yıl 2. Nüks'de B semptomları olması 3. Ekstranodal yerlerde nüks 4. Daha önce RT uygulanan alanlardan nüks
Tartışmalı vakalar	1. Daha önce RT uygulanmamış LN'larından nüks 2. Nüks'de B semptomlarının yokluğu 3. Nüks > 1 yıl

Tablo 21. Primer refrakter hastalarda YDT/HKHT sonuçları (98-103,138-145)

YDT	n	5 yıllık PFS (%)
Melphalan + TBI veya IF RT	16	31
BEAM	46	33
CBV/P	30	42
Etoposide + melphalan	30	34
BEAM(47 %), CBV(23%),TBI	290	30
ITBI/ETOP/Cy, BCNU/ETOP/Cy	29	50
CBV(n=47)	62	15

PFS, progression-free survival; TBI, total body irradiation; IFRT, involved field radiation therapy; BEAM, carmustine, etoposide, cytosine arabinoside, melphalan; CBV = P, cyclophosphamide, carmustine, etoposide ± cisplatin; ITBI/ETOP/Cy, fractionated TBI, etoposide, cyclophosphamide; BCNU, carmustine

Table 22. İEHL'da ilk nüks sonrası YDT/HKHT sonuçları (118-122,150-155)

YDT	N	5 yıllık PFS (%)
BEAM	52	47
CBV	85	40
CBV+P	58	61
BCNU/ETOP/Cy, ITBI/ETOP/Cy	47	50
BEAM(n=81), CBV(n=28), ITBI	139	45
CBV(n=40),ITBI/ETOP/Cy(n=20)	60	50
CBV, BEAM, BEAC, ITBI	216	37

PFS, progression-free survival (4-6 yıl); BEAM, carmustine, etoposide, cytosine arabinoside, melphalan; BCNU/ETOP/Cy, carmustine, etoposide, cyclophosphamide; ITBI, fractionated TBI; ETOP, etoposide; Cy, cyclophosphamide; CBV=P, cyclophosphamide, carmustine, etoposide ± cisplatin; BCNU/ETOP/Cy, carmustine, etoposide, cyclophosphamide; BEAC, carmustine, etoposide, cytosine arabinoside, cyclophosphamide

HKHT'dan daha etkili olması beklenir. Ancak bu iyi etkiler, artmış toksisite ile dengelenmektedir ve hasta için ilave kazanç sağlamaması nedeniyle tercih edilmemektedir. Hastalık kontrolündeki kazanç; Artmış toksisite, graft versus host hastalığı (GVHH) ve interstisyel pnomoni ile gölgelenmektedir.

Hodgkin lenfomada, olog kemik iliğinden çok periferik kök hücre tercih edilmektedir. Çünkü, olog periferik kan hücreleri, tümör hücresi içermemektedir, etkinliği kanıtlanmıştır, toksisitesi düşük ve engraftman süresi daha kısadır.

Refrakter veya nüks Hodgkin lenfomada YDT/HKHT sonuçları Tablo 21 ve 22'de gösterilmiştir. Kısa dönem sonuçlar iyi olmakla birlikte, uzun dönem sonuçlar için çok az veri mevcuttur. Nüks hastalıkta refrakter hastalığa göre 2 kat daha fazla kür elde edildiği görülmektedir. Beklenildiği gibi YDT/HKHT'unun erken kullanımı ile daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir.

Nüks ve refrakter hastalık için sorular:

Sorular:

1. YDT/HKHT alın standart mıdır?
2. Hangi YDT rejimi verilmelidir ?
3. Tek başına kemoterapi yeterli midir?

Yanıtlar:

1. Olog kök hücre desteğinde YDT alın standarttır.
2. Hiçbir YDT rejiminin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. En sık kullanılan YDT rejimleri; CVB, BEAM, TBI ile beraber veya tek başına yüksek doz melphalandır.
3. Tek başına kemoterapi yeterli değildir. Ancak ilk remisyon süresi uzun olan olgularda (1 yıl veya üzeri) kombine KT sonuçları YDT ile aynıdır.

İLERİ ARAŞTIRMALAR

Primer KT ve YDT/HKHT uygulanmasına rağmen Hodgkin Lenfomanın %15'i hastalık ilerleme-

si nedeniyle ölmektedir. Bu nedenle etkili yeni ajanlar denenmektedir.

1. Gemcitabin, en ümit verici ilaçlardan biridir. Küçük serilerde toplam yanıt yaklaşık %50'lerde ve bunun %10-20'si TR şeklindedir. Daha iyi sonuçlar gemcitabine- cisplatin- kortikosteroid kombinasyonu ile bildirilmiştir (TR> %75)(68,69).

2. En ümit verici tedavi yöntemlerinden birisi de immünoterapidir. Anti-CD 20 monoklonal anti-kor rituximabın etkinliği çeşitli tip B hücreli lenfomalarda kanıtlanmıştır. NPLHL' da neoplastik hücrelerinin CD 20 ekspresyonu, rituximabın bu grup hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Rituximab tedavisinin konvansiyonel tedavilere eklendiği çalışmaların sonuçları beklenmektedir (37-38).

3. Diğer immünoterapi yöntemleri içinde; diğer B hücreleri ve lenfosit antijenlerini hedefleyen monoklonal antikolar, radio-immünokonjugatlar, immünotoksin moleküller yer almaktadır (70).

KAYNAKLAR

1. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). Cancer treatment. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company. 1995; 951-979
2. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 2242-2283
3. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J et al. (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Egypt. Mass Pub. 1999; 2538-2571
4. Horning JH. Hodgkin Lymphoma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology. 6th ed. McGraw-hill. 2001;1215-1235.
5. Bernhards J, Fischer R, Hubner K, et al. Histopathological classification of Hodgkin's lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodg-

- kin's trial. *Annals of Oncology* 1992; 3(4): 31-33
6. Portlock CS, Glick J. In: Hofmann R, Benz EJ, Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). *Hematology: Basic Principles and Practise*. 3.rd ed. USA. Churchill Livingstone 2000; 1241-1262
 7. Thomas RK, Re D, Zander T, et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *ESMO* 2002; 147-152
 8. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C, Falini B, Gatter K, Grogan TM, Harris NL, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 526-530.
 9. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96: 1889-1899.
 10. Altuntaş F, Eser B, Kaplan B, Canöz Ö, Gündoğan K, Özkan M, Er Ö, Çoşkun HS, Çetin M, Karahacıoğlu E, Ünal A. Hodgkin hastalığında ilk basamak tedavi sonuçları: tek merkez deneyimi. *THOD* 2003; 2(13):79-86
 11. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory and Relapsed Deisases. *Hematology* 2003;225-242.
 12. Crnkovich MJ, Leopold K, Hoppe RT, Mauch PM. Stage I to IIB Hodgkin's disease: The combined experience at stanford University and the joint Center for Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 1987;5:1041-1049
 13. Kaplan HS. *Hodgkin's disease*, 2nd ed. Cambridge:Harvaard University Press,1980
 14. Sönmezoglu K. Lenfomalarda FDG-PET uygulamaları. *Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni* 2003; 3 (1):1-8.
 15. MacMahon B. Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 1957; 10:1045-1054.
 16. Mauch P. Controversies in the Management of Early-stage Hodgkin's Disease. *Blood* 1994; 83:318-329.
 17. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stege I and II in hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials: 1964-1987. *Blood* 1989; 73:47-56.
 18. Tubiana M, Henry-Amar M, Van Der Werf-Messing M, et al A Multivariate analysis of prognosis factors in early stage Hodgkin's disease *Int J Rad Oncol* 1985;11:23-30.
 19. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Merwald J, Carde P, Burgers J, Thomas J:Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin's disease *Ann intern Med* 1991; 114:361.
 20. Tubbiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burger's M, Gasim M, Somers R, Sizoo W, Van Der Schueren E: Prognostic significance of the number of involvement in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;54:885.
 21. Diehl V, Sieber M, Ruffer U, Cosset JM. Treatment of early Stage Hodgkin's disease: Considerations in the Us of Chemotherapy.1998 American Society of Clinical Oncology Education book pp: 181-187
 22. Diehl V, Sieber M, Ruffer U. New direction in the treatment of Hodgkin's disease European Society fod Medical oncology (ESMO).23 ESMO Congress. Athens Greece 6-10 November 1998. Educational Book. pp 193-198
 23. Leibenhaut M, Hoppe R, Efron B, et al Prognostic indicators of laparotomy findings Hodgkin's disease *J Clin Oncol* 1989; 7:81-91.
 24. Mauch P, Larson D, Osteen D, et al. Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990; 8:257-265.
 25. Connors JM, Reece DE, Diehl V, Engbert A. Hodgkin's Lymphoma: New Approaches to Treatment. American Society of Hematology. December 4-8, 1998. Miami Beach, Florida, USA. Education Program Book 1998; 274-295
 26. Richard T Hope. Treatment of Early-stage Hodgkin's disease: Considerations in the Us of radiation therapy. American society of Clinical Oncology. Education Book. pp:188-190.1998
 27. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-1514.
 28. Rosenberg SA. The management of Hodgkin's disease: Half a century of change. *Ann Oncol* 1996; 7:555-60
 29. Bonadonna G, Valagussa P, Santora A: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 1986; 104:739.
 30. DeVita VT, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92:587-595.
 31. Longo DL, Young RC, Wesley M, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1295-1303.
 32. Wolf J, Tesch H, Parsa-Parsi R, et al. Current clinical trials for the treatment of adult Hodgkin's disease: common strategies and perspectives. *Ann Oncol* 1989; 9 (5): 79-72.
 33. Wolf J, Engert A, Diehl V. Issues in the treatment of Hodgkin's disease. *Curr Opin Oncol* 1989; 10: 396-402.
 34. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carbomamide versus MOPP. *Cancer*. 1975;36:252-259.
 35. Santora A, Bonadonna G: Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with adrimycin, bleomycin, vinblastine

- and dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 2:101.
36. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:630-637.
 37. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte predominant Hodgkin's disease: results of a Phase II Trial. *Blood*. 2003;101:4285-4289
 38. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2003;101(2):420-424.
 39. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP, a new dose escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1997; 8: 143
 40. Nissen N, Nordentoft A. Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 799-803.
 41. Sieber M, Ruffer U, Jostin A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: current strategies of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1999; 10 (6): 23-29.
 42. Santora A, Bonfante V, Viviani S, et al. subtotal vs involved field irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:1271.
 43. Connors JM, Reece DE, Diehl V, Engbert A. Hodgkin's Lymphoma: New Approaches to Treatment. American Society of Hematology. December 4-8, 1998. Miami Beach, Florida, USA. Education Program Book 1998; 274-295
 44. Sieber M, Brillant C, Franklin J, et al. Two cycles ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early stage Hodgkin's disease: Final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group trial HD7 [abstract]. *Blood*.
 45. Bonfante V, Viviani S, Devizz IL, et al. Ten-year experience with ABVD plus radiotherapy: subtotal nodal (STNI) versus involved-field (IFRT) in early stage Hodgkin's disease. *Proc ASCO*. 2001;20:281a.
 46. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11:2258-2272.
 47. Noordijk E, Carde P, Hagenbeek A. Combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with clinical stage I-II Hodgkin's disease. Six-year results of the EORTC-GPMC controlled clinical trials "H7-VF", "H7-F" and "H7-U". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:173.
 48. Ferme C, Eghbali H, Hagenbeek A, et al. MOPP/ABV hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's disease: Comparison of three treatment modalities. Preliminary results of the EORTC-GELA H8-U randomized trial in 995 patients. *Blood* 2000;96(11):A576.
 49. Dorreen MS, Wriggley PFM, Jones AE, et al. Management of localized, infradiaphragmatic Hodgkin's disease: Experience of a rare clinical presentation at St. Bartholomew's Hospital. *Hematol Oncol* 1984; 2:349-57.
 50. Krikorian J G, Portlock C S, Mauch P M. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm: a review. *J. of Clin Oncol*,4 (10):1551-1562,1986
 51. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, 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. Duggan D, Petroni G, Johnson J, et al. A randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:607-614.
 53. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2386-2395.
 54. Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V. Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 1996;7 (4):95-98.
 55. Ferme C, Mounier N, Divine M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):467-475.
 56. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood*. 1997;89(3):801-813.
 57. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-2071.
 58. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051-1054.
 59. Bonadonna G, Santoro A, Gianni AM, et al. Primary and salvage chemotherapy in advanced Hodgkin's disease: the Milan Cancer Institute experience. *Ann Oncol*. 1991;2(1):9-16.
 60. Buzaid AC, Lippman SM, Miller TP. Salvage therapy of advanced Hodgkin's disease. Critical appraisal of curative potential. *Am J Med*. 1987;83(3):523-532.

61. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):528-534.
62. Brada M, Eeles R, Ashley S, Nichols J, Horwich A. Salvage radiotherapy in recurrent Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1992;3(2):131-135.
63. Wirth A, Corry J, Laidlaw C, Matthews J, Liew KH. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(3):599-607.
64. Lohri A, Barnett M, Fairey RN, et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. *Blood.* 1991;77(10):2292-2298.
65. Constans M, Sureda A, Terol MJ, et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol.* 2003;14(5):745-751.
66. Chopra R, Linch DC, McMillan AK, et al. Mini-BEAM followed by BEAM and ABMT for very poor risk Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 1992;81(2):197-202.
67. Pecego R, Hill R, Appelbaum FR, Amos D, Buckner CD, Fefer A, Thomas ED. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1986;42(5):515-517.
68. Chau I, Harries M, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2003;120(6):970-977.
69. Crump M, Baetz T, Belch A, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) salvage chemotherapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *Blood.* 2002;100:570a.
70. Schnell R, Borchmann P, Schulz H, Engert A. Current strategies of antibody-based treatment in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13(1):57-66.