

Bölüm 39

HODGKİN LENFOMADA İMMUNOTERAPİ KULLANIMI

Veyssel HAKSÖYLER¹

GİRİŞ

Hodgkin Lenfoma göreceli olarak az rastlanan lenfoproliferatif bir malignensidir. Klasik alt tipi hastaların %95'ini, Nodüler lenfosit predominant tip ise %5 kadarını oluşturmaktadır. Klasik tip :Nodüler sklerozan, Mikst sellüler, Lenfositten fakir ve Lenfositten zengin alt tip olmak üzere dört alt tipe ayrılmaktadır. Hodgkin lenfoma en sık 15-30 yaş civarında görülüyor olsa da ikinci pikini 55 yaş civarında yapmaktadır. Geçtiğimiz yüzyıla kadar mortal bir hastalık olarak bilinen Hodgkin Lenfoma günümüzde kür sağlanabilen bir hastalık olarak nitelendirilmektedir. Öyle ki uygun tedaviler ile şu anda hastaların yaklaşık olarak %75 kadarında tam şifa sağlanabilmektedir. Elbette ki hastalığın prognozu için hastalığın evresi en önemli parametredir. Günümüzde Hodgkin Lenfoma Ann-Arbor evreleme sistemini baz alan Lugano sınıflandırılmasıyla evrelendirilmektedir. Erken evre hastalık evre I ve II olarak tanımlanmakta olup bu gruptaki hastalar da Eritrosit sedimentasyon hızı, Bulky hastalık, extranodal tutulum ve B semptom varlığına göre düşük ve riskli hastalık grubu olarak ayrıldıktan sonra tedavi planı yapılmaktadır.

Her ne kadar kemoterapi ve radyoterapi ile yüksek oranlarda kür sağlanabiliyor olsa da bu tedavilerin uzun süreli toksisiteleri (sekonder maligniteler, pulmoner fibrosis, kalp yetersizliği, infertilite vs..) en önemli sorunlardan biri olarak karşımızda durmaktadır. Bu nedenle etkinlik azaltılmadan daha az yoğun ve toksik tedavi seçenekleri sürekli olarak klinik onkolojik pratiğinin gündeminde durmaktadır.

Tam Remisyon sağlandıktan sonra erken evre Hodgkin Lenfoma lı hastaların yaklaşık %10-15'inde ileri evre hastaların ise %15-30'unda relaps gelişmektedir. ve yine başlangıçta hastaların %10-15 kadarı da tedaviye primer refrakter olabilmektedir(1-4)

¹ Adana Özel Medline Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği

KAYNAKLAR

1. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, WelWA, Burns BF, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Djurfeldt MS, Ding K, Shepherd LE, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Eastern Cooperative Oncology Group *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4634
2. intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, Ho A, Dörken B, Rank A, Grosu AL, Wiegel T, Karstens JH, Greil R, Willich N, Schmidberger H, Döhner H, Borchmann P, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Engert A *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4199. Epub 2010 Aug 16
3. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökle M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V *N Engl J Med*. 2010;363(7):640
4. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M, Advani R, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tusciano JM, Hoppe RT, Horning SJ *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684. Epub 2012 Nov 26
5. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, Koch P, Hänel M, Pfreundschuh M, Wilhelm M, Trümper L, Aulitzky WE, Bentz M, Rummel M, Sezer O, Müller-Hermelink HK, Hasenclever D, Löffler M *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4548. Epub 2009 Aug 24...follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D *BMJ*. 1997;314(7077):343.
6. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. Collins GP, Parker AN, Pocock C, Kayani I, Sureda A, Illidge T, Ardeshtna K, Linch DC, Peggs KS *Br J Haematol*. 2014;164(1):39
7. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Ansell SM¹, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):311-9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087. Epub 2014 Dec 6
8. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. Armand P¹, Engert A¹, Younes A¹, Fanale M¹, Santoro A¹, Zinzani PL¹, Timmerman JM¹, Collins GP¹, Ramchandren R¹, Cohen JB¹, De Boer JP¹, Kuruvilla J¹, Savage KJ¹, Trneny M¹, Shipp MA¹, Kato K¹, Sumbul A¹, Farsaci B¹, Ansell SM¹.. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793. Epub 2018 Mar 27
9. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, Timmerman JM, Collins GP, Ramchandren R, Cohen JB, De Boer JP, Kuruvilla J, Savage KJ, Trneny M, Shipp MA, Kato K, Sumbul A, Farsaci B, Ansell SM *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428. Epub 2018 Mar 27
10. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. Armand P¹, Shipp MA¹, Ribrag V¹, Michot

- JM¹, Zinzani PL¹, Kuruvilla J¹, Snyder ES¹, Ricart AD¹, Balakumaran A¹, Rose S¹, Moskowitz CH¹. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 1;34(31):3733-3739. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467
11. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125-2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316. Epub 2017 Apr 25. Chen R¹, Zinzani PL¹, Fanale MA¹, Armand P¹, Johnson NA¹, Brice P¹, Radford J¹, Ribrag V¹, Molin D¹, Vassilakopoulos TP¹, Tomita A¹, von Tresckow B¹, Shipp MA¹, Zhang Y¹, Ricart AD¹, Balakumaran A¹, Moskowitz CH¹; KEYNOTE-087
 12. interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Mar 15;131(11):1183-1194. doi: 10.1182/blood-2017-10-811224. Epub 2017 Dec 11. Herrera AF¹, Moskowitz AJ², Bartlett NL³, Vose JM⁴, Ramchandren R⁵, Feldman TA⁶, LaCasce AS⁷, Ansell SM⁸, Moskowitz CH², Fenton K⁹, Ogden CA⁹, Taft D⁹, Zhang Q⁹, Kato K¹⁰, Campbell M⁹, Advani RH¹¹
 13. Adoptive immunotherapy with allogeneic Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T-lymphocytes for recurrent, EBV-positive Hodgkin disease. Lucas KG, Salzman D, Garcia A, Sun Q *Cancer*. 2004;100(9):1892
 14. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus+ Hodgkin's disease. Ballard CM, Aguilar L, Straathof KC, Gahn B, Huls MH, Rousseau A, Sixbey J, Gresik MV, Carrum G, Hudson M, Dilloo D, Gee A, Brenner MK, Rooney CM, Heslop HE *J Exp Med*. 2004;200(12):1623
 15. Autologous T Cells Expressing CD30 Chimeric Antigen Receptors for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Open-Label Phase I Trial. Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, Guo YL, Dai HR, Wang XH, Li X, Zhang YJ, Zhang WY, Chen MX, Zhang Y, Feng KC, Liu Y, Li SX, Yang QM, Han WD *Clin Cancer Res*. 2017;23(5):1156. Epub 2016 Aug 31