

	KÖK HÜCRE NAKLİ HODGKİN LENFOMA TANI ve TEDAVİ YAKLAŞIMI – SOP -2019	DOKÜMAN NO	HMO.RH.07
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/12

Amaç: Hodgkin Lenfoma hastalığının tanı, tedavi ve takibini içeren prosedürü ortaya koymak

Kapsam: Bu SOP; ; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Kliniğinde takip edilen Hodgkin Lenfoma tanılı tüm hastaların tanı, takip ve tedavisini kapsar.

Kısaltmalar:

HL: Hodgkin Lenfoma

NLPHL: Nodüler lenfosit predominant HL

WHO: World Health Organization

PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi

CD: Cluster of Differentiation

ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

IPS: International Prognostic Score

GHSg: Alman Hodgkin Çalışma Grubu

EORTC: Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Teşkilatı NCIC: Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı MMR: Mediastinal kitle oranı,

MTR: Mediasten toraks oranı

ABVD: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

BEACOPP:

TART: Tutulu Alan Radyoterapi

OKHN: Otolog kök hücre nakli

Tanımlar: Tüm kavramlar faaliyet akışında tanımlanmıştır.

Sorumlular: ; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Servisinde çalışan tüm doktorlar

Faaliyet akışı:

1- HODGKİN LENFOMA TANI

Histopatolojik tanı; uzman hematopatologlar tarafından cerrahi materyal veya eksizyonel lenf nodu biyopsisinin değerlendirilmesi ile konur. Eksizyonel lenf nodu biyopsisinin mümkün olmadığı durumlarda trucut biyopsi de kabul edilebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanıda yeri yoktur.

Şüpheli durumlarda başka bir hematopatologdan ikinci görüş alınmalıdır.

Klasik Hodgkin lenfomanın tipik immünofenotipi: CD3-, CD20-/+, CD45RB-, CD30+ ve CD15+'tir. Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfomanın tipik immünofenotipi: CD3-, CD20+, CD79a+, CD45+, Cd57-, CD30- ve CD15-'tir.

2- HL WHO SINIFLAMASI

A. Klasik HL

-Lenfositten zengin

-Nodüler sklerozan

-Mikst sellüler

-Lenfositten fakir

B. Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL)

C. Sınıflandırılmayan

3-TANI ANI RUTİNLERİ

1.Hikaye ve Fizik Muayene

-B semptomları (**ateş**: 3 hafta boyunca $>38^{\circ}\text{C}$ olup enfeksiyon ile ilişkilendirilmemeli, **gece terlemesi**: 1 ay normal oda ısısında atletini ıslatacak düzeyde terleme, **kilo kaybı**: son 6 ayda, açıklanamayan bir şekilde, vücut ağırlığının $>10\%$ 'undan fazlasının kaybı), kaşıntı, halsizlik sorgulanması,

-Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) kriterlerine göre performans status belirlenmesi,

-Lenf nodları, dalak ve karaciğer boyutlarını kapsayacak şekilde sistemik muayene

2.Tam kan sayımı, biyokimya, sedimantasyon, C-Reaktif Protein

3.Koagülasyon testleri (PT, aPTT, Fibrinojen)

4.Viral markerlar (HbsAg, Anti Hbs, Anti HbcIgG, Anti HCV ve Anti HIV)

5.Kan grubu

6. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi, infertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili danışmanlıklar, eğer kemoterapi veya pelvik radyoterapi düşünülüyorsa semen/oosit kriyoprezervasyonu için ilgili merkezlere yönlendirilmesi

7. PAAG

8. PET BT çekilemeyeceği durumlarda BT (boyun, toraks, tüm abdomen)

9. PET/BT

10. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi

11. ABVD tedavisi öncesi tüm hastalara göğüs hastalıkları konsültasyonu (Solunum fonksiyon testleri ve DLCO için)

12. EKG, EKO ve tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu

13. SSS tutulumu kuşkusu olan hastalarda BOS incelemesi ve kraniyal MR

14. Hastaların ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların kaydedilmesi

ECOG

ECOG 0: Hiçbir yakınması yok.

ECOG 1: Ayakta ve aktiftir, kendi ihtiyaçlarını görebilir, ama bazı şikayetleri vardır.

ECOG 2: Zamanının >%50 ayakta geçirir, kısmen yardıma ihtiyaç duyar.

ECOG 3: Zamanının <%50 ayakta geçirir, bakıma ihtiyacı vardır.

ECOG 4: Yatağa bağımlıdır.

4-EVRELEME

Evrelemede gözden geçirilmiş **Ann Arbor Sistemi** kullanılarak lenf düğümlerinin dağılımı dikkate alınmalıdır. Bu amaçla görüntüleme için PET/BT öncelikli tercih edilir.

Evreleme ile birlikte yaş, sedimentasyon, B semptomlarının varlığı, kitlesel (Bulky) hastalık, tutulu alan sayısı gibi değişkenlere göre hastalar 3 risk grubuna ayrılır:

1) Erken evre iyi risk (evre 1-2, herhangi bir olumsuzluk faktörü yok),

2) Erken evre kötü risk (evre 1-2, olumsuzluk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalık),

3) İleri evre (evre 3-4 hastalık)

Gözden geçirilmiş Ann-Arbor Evreleme sistemi (Lugano revizyonu)

Erken Evre	Nodal Tutulum	Ekstranodal tutulum
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayılımı sınırlı ekstranodal tutulum
II Kitlesele*	Kitlesele lezyonla birlikte evre II hastalık	Uygulanamaz.
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz.
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz.

***Kitlesele (bulky) hastalık:** Costwolds modifikasyonuna göre;

- 10 cm'den daha büyük bir abdominal lenf nodu ya da nodal kitle,
- Maksimum genişliği, T5/T6 seviyesinde, toraksın internal transvers çapının 1/3'ünden daha büyük mediastinal kitle olması.

Karaciğerde ya da dalakta lezyon mevcut olması, bulky hastalık tanımlamasına dahil edilmemektedir.

Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.

Çalışma gruplarına göre erken evre risk faktörleri

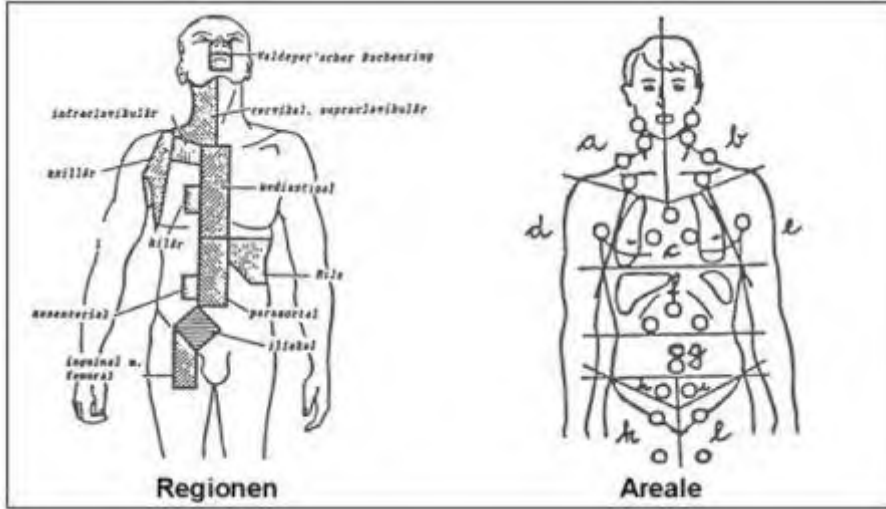
Risk faktörü	GHSG**	EORTC	NCIC	NCCN	Stanford
Yaş		≥50	≥40		
Histoloji			Mikst/Lenfositler fakir		
Sedimentasyon ve B semptomu	>50 mm/s asemptomatik,	>50 mm/s asemptomatik,	>50 mm/s veya herhangi	>50 mm/s veya herhangi	Herhangi B semptom

	>30 mm/s B septom	>30 mm/s B septom	B septom varlığı	B septom varlığı	varlığı
Mediastinal kitle	MMR>0.33	MTR>0.35	MMR>0.33 Veya >10 cm	MMR>0.33	MMR>0.33
Nodal alan sayısı	≥3	≥4	≥4	≥4	
Ekstranodal lezyon	var				
Bulky				>10 cm	

****Erken evre hastalıkta risk faktörü olarak NCCN grubunun kriterlerinin dikkate alınması önerilir.**

Lenf nodu alanları:

- Alan 1: Sağ servikal/supraklavikular
- Alan 2: Sağ infraklavikular/subpectoral
- Alan 3: Sağ axiller
- Alan 4: Sol servikal/supraklavikular
- Alan 5: Sol infraklavikular/subpectoral
- Alan 6: Sol axiller
- Alan 7: Mediastinel lenf nodları
- Alan 8: Sağ hiler lenf nodları
- Alan 9: Sol hiler lenf nodları



5- PROGNOZ BELİRLENMESİ

İleri evre HL uluslararası prognostik skor (IPS) en sık kullanılan prognostik modeldir. IPS'daki faktörlerin her biri bir parametre olarak kabul edilir. IPS-7 göre 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan yüksek riskli grubu oluşturur.

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

6- HODGKİN LENFOMADA DEAUVILLE PET SKORLAMA SİSTEMİ

Skor	PET/BT sonucu
1	Tutulum yok
2	Tutulum $\leq$ mediasten
3	Mediasten < Tutulum < Karaciğer
4	Herhangi bir bölgedeki tutulum karaciğerden ılımlı olarak yüksek
5	Herhangi bir bölgedeki tutulum karaciğerden belirgin olarak yüksek ve/veya yeni lezyon
X	Lenfoma ilişkisiz bölgelerde tutulum varlığı

En uygun PET/BT zamanlaması:

- Ara yanıt değerlendirmesi için PET:

1. Erken evre iyi prognostik grupta 2. kür kemoterapiden 2 hafta sonra,
2. Erken evre kötü prognostik grupta 4. kür kemoterapiden 2 hafta sonra,
3. İleri evre hastalıkta 4. kür kemoterapiden 2 hafta sonra

-Tedavi sonunda yanıt değerlendirmesi için yapılan PET: Tedaviden 6-8 hafta sonra ve radyoterapiden ise en az 3 ay sonra yapılmalıdır.

7. KLASİK HODGKİN LENFOMADA TEDAVİ

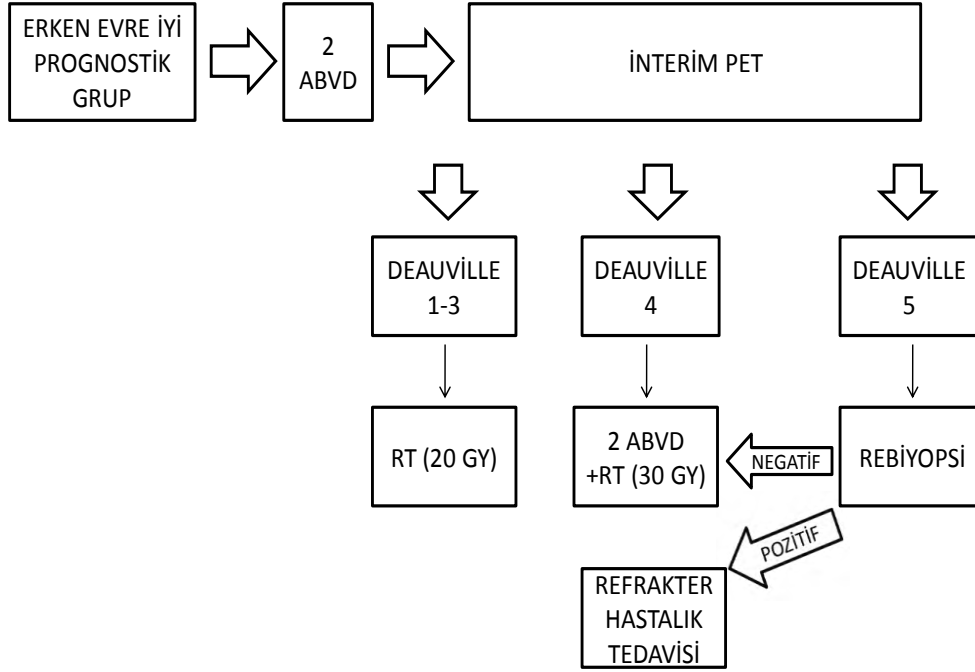
I. ERKEN EVRE HODGKİN LENFOMA

1. İyi prognostik grup

Bu hasta grubunda 2 kür adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) sonrası interim PET değerlendirmesi önerilir:

- Deauville skoru 1-3 ile uyumlu ise 20 Gy ile tutulu alan RT (TART) önerilir,
- Deauville skoru 4 ile uyumlu ise 2 kür daha ABVD+30 Gy RT verilmesi önerilir,
- Deauville skoru 5 ile uyumlu ise rebiyopsi ve biyopsi pozitif saptanırsa refrakter hastalık protokolü, negatif saptanır ise 2 ABVD+30 Gy RT daha verilmesi önerilir.

İki kür ABVD sonrası Deauville skoru 1-3 olan hastalarda; meme, tiroid gibi sekonder malignite riski yüksek ise RT verilmeden toplam 4 kür AVD ya da 2 ABVD bir diğer tedavi seçeneğidir.



*** ABVD alan hastalarda nötropeni olması tedaviyi geciktirmez. Ateşi olmadığı sürece büyüme faktörü verilmez.

2. Kötü prognostik grup

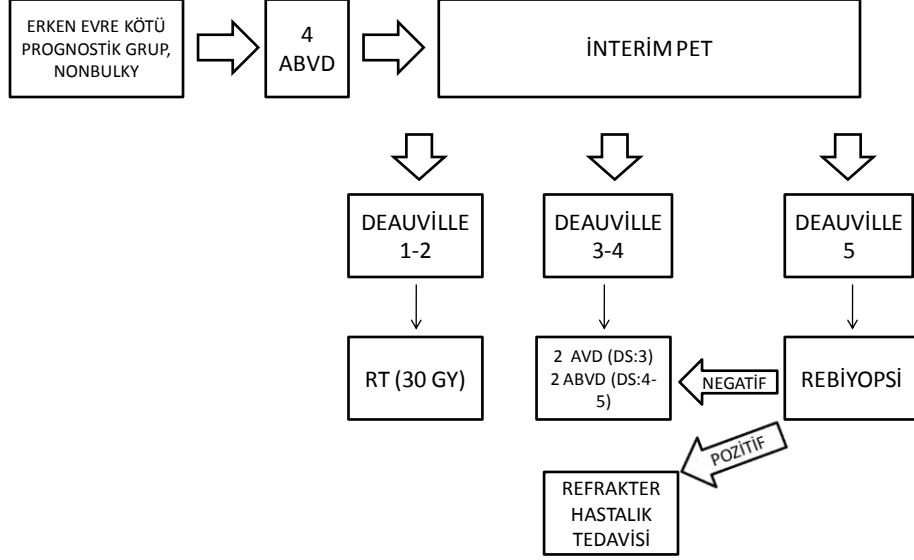
4 kür ABVD sonrası interim PET ile ara değerlendirme yapılması önerilir.

NONBULKY HASTALIK OLANLARDA :

-Deauville skoru 1-2 olan hastalarda 30Gy TART ile tedavi planına devam edilmesi önerilir.

-Deauville skoru 3-4 olan hastalarda ise 2 kür ABVD verilmesi önerilir.

-Deauville skoru 5 olan hastalarda rebiyopsi yapılması ve pozitif saptanırsa refrakter hastalık protokolü uygulanması, negatif gelirse 2 kür ABVD verilmesi önerilir.



BULKY HASTALIK OLANLARDA :

İleri evre gibi tedavi edilir. (aşağıya bakınız)

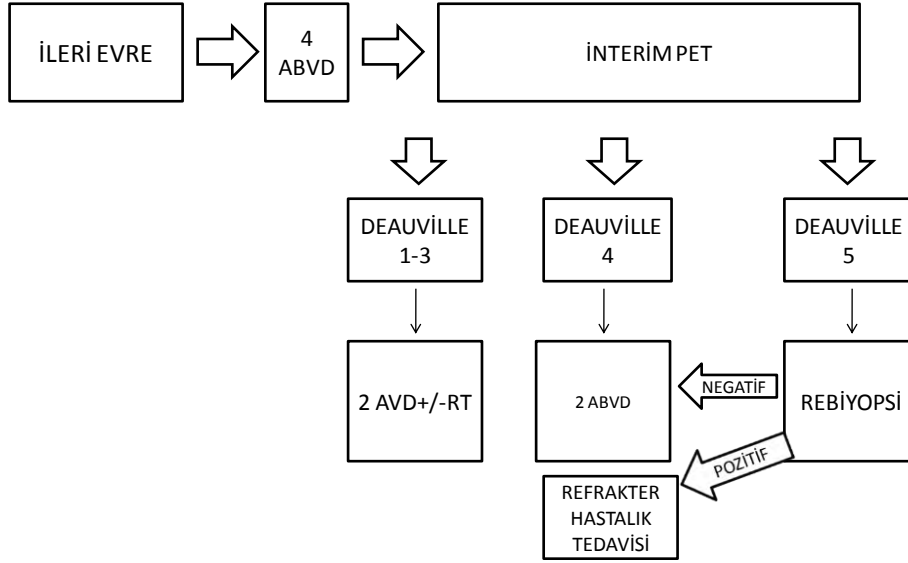
II. İLERİ EVRE HODGKİN LENFOMA

4 kür ABVD sonrası interim PET ile ara değerlendirme yapılması önerilir.

-Deauville skoru 1-3 olan hastalarda 2 AVD sonrası gözlem ya da başlangıçta bulky kitlesi varsa o alana 30 Gy TART ile tedavi planına devam edilmesi önerilir.

-Deauville skoru 4 olan hastalara 2 ABVD daha verilmesi önerilir.

- Deauville skoru 5 olan hastalarda rebiyopsi yapılması; pozitif gelen hastaların refrakter hastalık gibi tedavi edilmesi, negatif gelen hastalara ise başlangıçtaki DS:4 olan gruptaki gibi davranılması önerilir.



III. REFRAKTER HL'DA TEDAVİ

Öncelikle refrakterlik rebiyopsi ile kanıtlanmalıdır. Daha sonra kurtarma tedavisi olarak hastanın yaşı ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak BEGEV protokolü verilir. Kemik iliği tutulumu olmayan hastalara 2 kür sonra mobilizasyon yapılır, 4 kür sonra PET ile yanıt değerlendirmesi yapılır:

-Kemosensitif yanıt (parsiyel yanıt ve üstü) elde edilen hastalara otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanır.

-Kemosensitif yanıt elde edilmeyen hastalarda ise 2. basamak kurtarma kemoterapisi olarak brentuksimab monoterapisi verilerek yeniden PET ile kemosensitivite araştırılır. Eğer kemosensitif yanıt varsa OKHN yapılır. Eğer yanıt yoksa nivolumab için endikasyon dışı başvuru yapılır. Onay alınırsa nivolumab, alınamazsa ya da nivolumab yanıtsız ise hastanın yaşı, performansı ve mobilizasyon durumuna göre OKHN e alınır. OKHN yapılamıyor ise (mobilizasyon başarısızlığı) ama yaşı ve performansı uygun, uygun vericisi varsa AKHN yapılır.

*** Brentuksimab ve nivolumab verilen hastalarda PET değerlendirmesi 4 kürden sonra yapılır.

IV. RELAPS HL'DA TEDAVİ

Relaps hastalık önce biyopsi ile kanıtlanmalıdır. Daha sonra kurtarma tedavisi olarak hastanın yaşı ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak BEGEV protokolü verilir. 2 kür sonra kemik iliği tutulumu olmayanlarda mobilizasyon yapılır. 4 kür sonra PET ile yanıt değerlendirmesi yapılır:

-Kemosensitif yanıt (parsiyel yanıt ve üstü) elde edilen hastalara otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanır.

-Kemosensitif yanıt elde edilmeyen hastalarda ise 2. basamak kurtarma kemoterapisi olarak brentuksimab monoterapisi verilerek yeniden PET ile kemosensitivite araştırılır. Eğer kemosensitif yanıt varsa OKHN yapılır. Eğer yanıt yoksa nivolumab için endikasyon dışı başvuru yapılır. Onay alınırsa nivolumab, alınamazsa ya da nivolumab yanıtsız ise hastanın yaşı, performansı ve mobilizasyon durumuna göre OKHN e alınır. OKHN yapılamıyor ise (mobilizasyon başarısızlığı) ama yaşı ve performansı uygun, uygun vericisi varsa AKHN yapılır.

V. NAKİL SONRASI İDAME TEDAVİSİ

- Relaps anında yüksek riskli olan hastalara (1 yıldan erken nüks, nüks anında evre 3-4 hastalık, nakil öncesi PET pozitifliği) nakil sonrası 16 kür brentuksimab idamesi yapılır. OKHN sonrası +60. günde PET BT çekilir, eğer PR ve üstü yanıt varsa brentuksimab idamesi başlanır, 4 kür sonra kontrol PET BT görülmelidir. Eğer PR ve üstü yanıtı ise toplam 16 küre tamamlanır. (Eğer idame nivolumabla yapılacaksa 8 kürden sonra PET BT çekilir.)

8. NPLHL'DA TEDAVİ

I. BİRİNCİ SIRA TEDAVİ: Hastalığın evresi ve bulky kitle varlığına dayanarak tedavi planı yapılır.

I. EVRE 1A, 2A NONBULKY HASTALIK: Bu gruptaki hastalar komorbiditeleri ve tutulu lenf nodlarının yerleşim şekline göre tedavisiz izlenebilir ya da tek veya devamlılık gösteren lenf nodu tutulumu varsa TART uygulanabilir.

2. EVRE 1B, 2B VEYA EVRE 1A, 2A OLUP BULKY HASTALIK veya DEVAMLILIK GÖSTERMEYEN TUTULUM (NONCONTIGIOUS LAP): 2-4 kür R-ABVD kemoterapisine TART eklenir. (Rituksimab için endikasyon dışı başvuru yapılır)

3. EVRE 3, 4 HASTALIK: 6 kür R-ABVD kemoterapisine TART eklenebilir.

Her 3 grupta da tedavi sonrası PET BT ile yanıt değerlendirilmelidir. Yanıt varsa takibe alınır. Eğer yanıt yoksa biyopsi yapılır. Biyopsi sonucu negatif gelirse hasta takibe bırakılır. Eğer biyopsi sonucu pozitif gelirse primer refrakter hastalık kabul edilerek 2. sıra tedaviye başlanır.

II. REFRAKTER/RELAPS NPLHL DA TEDAVİ

Hastalık biyopsi ile kanıtlandıktan sonra 2. Basamak kemoterapiye rituksimab eklenerek yanıt değerlendirmesi için PET çekilir. Yanıt varsa takibe alınır. Yanıt yoksa diğer kemoterapiler denenebilir.

8. TAKİP

İlk 2 yılda 3 ayda bir, daha sonraki 3 yılda 6 ayda bir, daha sonra ise yıllık aralıklarla takip yapılır. Her klinik kontrolde tam kan sayımı, biyokimya ve ESH bakılmalıdır. Tedavinin 1. yılında PET BT çekilmelidir.

Diafragma üstü bölgeye RT alan hastalara 6 aylık aralıklarla 5 yıl süreyle TSH bakılmalıdır.

Diafragma üstü bölgeye RT alan premenopozal veya 25 yaş altı kadın hastalar aylık klinik meme muayenesi ve 8-10 yıl sonra veya 35-40 yaşından sonra ise yıllık mamografi ve MR inceleme ile taranmalıdır. Postmenopozal veya 40 yaş üstü kadın hastalar aylık klinik meme muayenesi ve yıllık mamografi ile taranmalıdır.

Tedavi tamamlandıktan 10 yıl sonra ve takipte 5 yıl aralıklarla stres testi / EKO yapılmalıdır.

Remisyonda olduğu doğrulanan hastalarda sonraki takiplerde BT tekrarı önerilmemektedir. Birinci yıl dışında rutin PET değerlendirme önerilmemektedir. Hasta bazında görüntüleme yapılmalıdır.