



Bölüm 41

Pediyatrik Hodgkin Lenfoma

Ahmet KÜÇÜK¹

Giriş

Pediyatrik Hodgkin lenfoma (HL), germinal ve postgerminal merkezlerin B hücrelerinden kaynaklanan lenfatik sistemin klonal bir malignitesi olup çocukluk çağı (0-14 yaş) malignitelerinin yaklaşık %4'ünü ve adolesan (15-19 yaş) malignitelerinin %15'ini temsil etmektedir. Çocuklar arasında dikkate değer bir erkek: kadın üstünlüğü bulunmakta olup, 3-7 yaşındakiler için 4:1, 7-9 yaşındakiler için 3:1 ve daha büyük çocuklar için 1.3:1'dir (1). Reed-Sternberg hücresi, CD15 + / CD30 +, klasik alt tiplerde (nodüler sklerozan, lenfosit açısından zengin, lenfositten yoksun ve karışık hücreli) önemli bir histolojik özelliktir, ancak CD20+ nodüler lenfosit baskın HL (NLPHL) bu grubun dışındadır. Epstein-Barr virüsü ile ilişki ise oldukça değişkendir (klasik HL'de ~%30-40, immün sistemi baskılanmış hastalarda %80 pozitifdir) (2,3). Hastalık erken evrelerinde mevcut tedavi protokolleriyle yaklaşık %90 genel sağ kalımla mükemmel bir klinik sonuca sahiptir (4,5). Radyoterapi (RT) HL için etkili bir tedavi yöntemi olup birçok hasta için tedavinin ayrılmaz bir bileşeni olmaya devam etmekte ise

de etkili ve akıllıca kullanılmalıdır (6). Genişletilmiş alan yüksek doz RT tekniklerinin ardından gözlenen ikincil maligniteler, kardiyopulmoner disfonksiyon ve kas-iskelet sistemi hipoplazisi gibi önemli geç komplikasyonların ortaya çıkması ve özellikle çocukların bu geç yan etkilere daha duyarlı olması RT ile ilgili duyulan endişelerin ana kaynağı olmuştur. Bunun sonucu olarak RT planlaması ile ilgili esas olarak tedavi alanlarının boyutunun küçültülmesine odaklanılmış ve bölgesel tedavinin genişletilmiş alan RT (EFRT) kadar etkili ve daha az toksik olduğu bildirilmiştir (4). Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda pediyatrik HL'nin yönetiminde riske bağlı ve yanıtı göre uyarlanmış tedavilerle alınan olumlu yanıtların gösterilmesi sonucu RT uygulamalarında genel bir düşüş olmuştur. Bununla birlikte RT; (1) yavaş yanıt veren, rezidüel veya başlangıçta hacimli hastalık olduğunda kemoterapiyi tamamlamak; (2) RT için tahmin edilen geç toksisite riskinin az olduğu seçilmiş hastalarda kemoterapi yoğunluğunu azaltmak ve (3) nüks hastalığın yönetilmesine yardımcı olmak amacıyla, önerilen tedavi bileşeni olmaya devam etmektedir.

¹ Dr. Ahmet KÜÇÜK, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü
drakucuk@hotmail.com

tülemenin CTV olarak hedeflenecek ilgili nodların tam konumu ile ilgili bir miktar belirsizlik bıraktığı durumlarda (örneğin RT tedavi pozisyonuna uygun yapılmayan hasta konumlandırması veya CT ve PET görüntülerinin füzyonu olmadan veya suboptimal kesit kalınlığı ile yapılan tedavi öncesi görüntülemesi) ISRT CTV'si, mevcut görüntülemenin HL tutulumunun olduğu bölgede ki küçük uzamsal farklılıkları tanımlamayacağını kabul ederek tutulu nodlara hemen bitişik olan nodal dokuları içermektedir.

Bununla birlikte, RT ile ilgili risk radyasyon hacim kadar doza da bağlıdır ve risk 20-25 Gy aralığındaki dozlarla oldukça azalmaktadır (50). RT dozu ve hacmi seçiminde kemoterapinin yoğunluğunun dikkate alınması çok önemlidir. Genel olarak, 15 ila 25 Gy'lik dozlar, küçük alanlar için tipiktir. Genel olarak, KT'ye olumlu yanıt veren hastalarda 25 Gy'den fazla dozlar nadirdir. COPP ile veya COPP olmadan vinkristin, prednizon, prokarbazin ve doksorubisin (OPPA) veya OEPA ile kombinasyon halinde 20-25 Gy'lik dozların uygulandığı GPOH HD-90 denemesinin sonuçları ilgi çekicidir. Çünkü KT'yi takiben yetersiz remisyon olduğunda, 5-10 Gy'lik boost uygulanarak bulky hastalık veya tutulu nodların sayısı ile gösterilen tümör yükünün, kullanılan bu nispeten yüksek dozlar nedeniyle prognostik olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (7). GPOH-95 denemesinde, standart radyasyon dozunun 20Gy'ye düşürülmesinin güvenliği gösterilmiş, ancak bulky bölgeye boost önerilmiştir (51). Çocuklar için en güncel tedavi yaklaşımları, 20-25 Gy aralığının alt ucundaki radyasyon dozlarını içerir. Aslında, COG içinde, uygun yanıt veren hastalar için radyasyon dozu 14 fraksiyonda 21 Gy'e standardize edilmiştir.

Kemoterapi ile birlikte nispeten düşük doz RT ile tedavi edilen pediyatrik HL hastaları, olumlu sonuçlar alma eğilimindedir, ancak alan içi başarısızlıklar, radyasyona maruz kalan alanda meydana gelen AHOD 0031 denemesindeki

relapsların %90'dan fazlası ile, relapsın başlıca nedeni olmaya devam etmektedir (52). Yanıtı göre uyarlanmış rejimler RT'den vazgeçilebilecek hastaları belirlerken, daha yüksek radyasyon dozlarından yararlanabilecek hastalar da belirlemektedir. Örneğin, AHOD1331 çalışması (NCT02166463), kemoterapinin sonunda Deauville 3 veya daha yüksek yanıtı olan hastalar için 30Gy dozları önermektedir. Pediyatrik/ergen/genç yetişkin araştırması da (NCT02927769) nüks ve refrakter hastalık için yine 30 Gy önermektedir (53,54). Buna karşılık, radyasyon onkolojisi topluluğundaki düşük doz RT kullanımını daha güvenli hale getirme çabaları, AP-PA alanlarının daha az kullanımı ile birlikte daha sınırlı tedavi hacimlerini ve yoğunluk ayarlı RT (IMRT) ve proton RT dahil olmak üzere çok alanlı tekniklerle daha uyumlu doz dağılımlarını içermektedir. 4D CT simülasyonu, derin inspirasyon nefes tutma (DIBH) teknikleri ve görüntü kılavuzluğunun bir sonucu olarak normal doku maruziyetlerinde azalma ile birlikte tanımlanan tedavi marjlarında daha fazla azalma standart hale gelmiştir. Sonuç olarak pediyatrik ve radyasyon onkologları, tedavinin toksisitelerini azaltırken HL'li çocukları iyileştirme becerilerinde ilerlemeye devam etmektedir. Bu ilerlemenin çoğu, riske göre uyarlanmış, yanıtı dayalı tedavinin başarısı ve teknik yenilikler ve tedaviyi izleyen normal doku hasarı anlayışımız hakkında ortaya çıkan verilerle ilgili olmaktadır. Özenle tasarlanmış ve yaratıcı denemeler devam etmekte ve bu başarıyı sürdürmek için yollar sağlamayı vaat etmektedir.

Kaynaklar

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83-103.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-76.
3. Carbone A, Spina M, Gloghini A, Tirelli U. Classical

- Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome. *Am J Hematol* 2011;86(2):1709.
4. Witkowska M, Majchrzak A, Smolewski P. The role of radiotherapy in Hodgkin's lymphoma: what has been achieved during the last 50 years? *2015;2015:485071*.
 5. Totadri S, Radhakrishnan V, Ganesan TS, et al. Can radiotherapy be omitted in children with Hodgkin lymphoma who achieve metabolic remission on interim positron emission tomography? Experience of a tertiary care cancer referral center. *J. Glob. Oncol.* 2018;4:1-7.
 6. Constine LS, Yahalom J, Ng AK, et al. The role of radiation therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018;100(5):1100-18.
 7. Dieckmann K, Potter R, Hofmann J, et al. Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:644-52.
 8. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746-52.
 9. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
 10. Atra A, Higgs E, Capra M, et al. ChIVPP chemotherapy in children with stage IV Hodgkin's disease: results of the UKCCSG HD 8201 and HD 9201 studies. *Br J Haematol* 2002;119:647-51.
 11. Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, et al. VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3081-7.
 12. Dorffel W, Luders H, Ruhl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215:139-45.
 13. Friedmann AM, Hudson MM, Weinstein HJ, et al. Treatment of unfavorable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:3088-94.
 14. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18:1500-07.
 15. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3765-71.
 16. Ruhl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1209-18.
 17. Schellong G, Potter R, Bramswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3736-44.
 18. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1991;114:361-367.
 19. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:2026-33.
 20. Metzger ML, Castellino SM, Hudson MM, et al. Effect of race on the outcome of pediatric patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:12828.
 21. Kelly KM, Hutchinson RJ, Sposto R, et al. Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: preliminary results from the Children's Cancer Group Study CCG-59704. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 1): 107-11.
 22. Keegan TH, Glaser SL, Clarke et al. Epstein-Barr virus as a marker of survival after Hodgkin's lymphoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005;23:7604-13.
 23. Jarrett RF, Stark GL, White J, et al. Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin lymphoma: a population-based study. *Blood* 2005;106:2444-51.

24. Claviez A, Tiemann M, Luders H, et al. Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4048-56.
25. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Prevalence and prognostic significance of Epstein-Barr virus infection in classical Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2014;45:417-31.
26. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
27. Ozuah NW, Marcus KJ, LaCasce AS, Billett AL. Recommendations for the Diagnostics and Treatment of children and adolescents with a classical Hodgkin's Lymphoma during the Interimphase between the end of the EuroNet-PHL-C1 Study and the start of the EuroNet-PHL-C2 Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40(6): e338-342.
28. Friedman DL, Chen L, Wolden S, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group study AHOD0031. *J Clin Oncol* 2014;32:3651-8.
29. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA* 2012;307:2609-16.
30. Kelly KM, Cole PD, Chen L, et al. Phase III study of response adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed very high risk Hodgkin lymphoma (stages IIIB/IVB) (AHOD0831): a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2015;126:3927.
31. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*. 2009;27:2356-62.
32. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009;339: b4606.
33. Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS. Pediatric Hodgkin lymphoma: Maximizing efficacy and minimizing toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17:230-42.
34. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Ann Oncol*. 1996;7(Suppl 4):67-72.
35. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: Issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002;13(Suppl 1):79-83.
36. Eich HT, Haverkamp U, Engert A, et al. Biophysical analysis of the acute toxicity of radiotherapy in Hodgkin's lymphoma—a comparison between extended field and involved field radiotherapy based on the data of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:860-5.
37. Nogova L, Reineke T, Eich HT, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005;16:1683-7.
38. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Treatment of early stages Hodgkin disease: The EORTC-GELA H8 trials. *N Engl J Med*. 2007;357:1916-27.
39. De Bruin ML, Sparidans J, Van't Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: Lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol*. 2009;27:4239-46.
40. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;110:2576-86.
41. Koh ES, Tran TH, Heydarian M, et al. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat Oncol*. 2007;2:13.
42. Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24:2113-18.
43. O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, et al. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1232-39.
44. Omer B, Kadan-Lottick NS, Roberts KB, et al. Patterns of subsequent malignancies after Hodgkin lymphoma in children and adults. *Br J Haematol* 2012;158:615-25.
45. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiati-

- on therapy for Hodgkin lymphoma: Field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:49-58.
46. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: Concepts and guidelines. *Radiother Oncol*. 2006;79:270-7.
 47. Campbell BA, Hornby C, Cunningham J, et al. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: A dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. *Ann Oncol*. 2012; 23:1259-66.
 48. Maraldo MV, Jorgensen M, Brodin NP, et al. The impact of involved node, involved field and mantle field radiotherapy on estimated radiation doses and risk of late effects for pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:717-22.
 49. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L. Involved node radiation therapy: An effective alternative in early stage Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:1057-65.
 50. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:1145-52.
 51. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 2013;31:15628.
 52. Dharmarajan KV, Friedman DL, Schwartz CL, et al. Patterns of relapse from a phase 3 Study of response-based therapy for intermediate-risk Hodgkin lymphoma (AHOD0031): a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:60-6.
 53. Eich HT, Kobe C, Dietlein M, et al. Role of radiotherapy after assessment of residual bulky tumor using FDG-PET in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: final report of the GHSG HD15 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:S2-3.
 54. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1791-9.