

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Postępy w leczeniu chłoniaka Hodgkina u dzieci i młodzieży



Progress of treatment in Hodgkin's lymphoma in children and adolescents

Walentyna Balwierz^{1,2,*}, Katarzyna Dzikowska², Małgorzata Szurgot^{1,2}, Tomasz Klekawka^{1,2}, Angelina Moryl-Bujakowska^{1,2}

¹Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kierownik: prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz, Kraków, Polska

²Oddział Onkologii i Hematologii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Ordynator: prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz, Kraków, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 04.07.2013

Dostępne online: 18.07.2013

Słowa kluczowe:

- chłoniak Hodgkina
- dzieci i młodzieży
- postęp w leczeniu

Keywords:

- Hodgkin's lymphoma
- Children and adolescents
- Progress in therapy

ABSTRACT

Currently over 90% children and adolescents with Hodgkin's lymphoma (HL) can be cured. In the recent 25 years successive improvement of results of treatment was achieved through proper choice of treatment intensity according to precisely defined risk groups. The current strategy of diagnosis and treatment of HL is aimed at balancing between the highest possible cure rates and risk of late complications. On the basis of 40-year experience of Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group and recent data from literature we review current and planned strategies of therapeutic management aimed for improving results of treatment in patients with poor prognosis and reducing rates of late complications in all patients with HL. Currently further reduction of radiotherapy use is considered through limiting its use in the patients with satisfactory results after initial chemotherapy evaluated with the use of positron emission tomography results. Further improvement of therapeutic strategy for HL calls associating individual oncological centers in large groups, which would cooperate in completing research projects.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Chłoniak Hodgkina (HL; *Hodgkins's lymphoma*) jest złośliwym nowotworem układu chłonnego, charakteryzującym się występowaniem w zajętej tkance nielicznych (1–2%) patologicznych komórek Reed-Sternberga (R-S) i Hodgkina (H) wśród

zmiennego obrazu nacieku zapalnego. Może rozwinąć się w każdym miejscu, w którym znajduje się tkanka chłonna, a także w narządach pozalimfatycznych (płuca, opłucna, kości, skóra, przewód pokarmowy, ośrodkowy układ nerwowy). Stanowi około 5–7% chorób nowotworowych u dzieci, a roczna częstość zachorowań wynosi 5:100 000 osób poniżej 15. rż. HL rzadko rozpoznaje się u dzieci poniżej 5. rż. Chłopcy

* Adres do korespondencji: Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Collegium Medicum UJ, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków, Polska. Tel./mobile: +48 606 364 282; fax: +48 12 658 02 61.

Adresy email: balwierz@mp.pl, walentyna@balwierz.com (W. Balwierz).

poniżej 10. rż. chorują częściej niż dziewczęta. U dzieci starszych częstość zachorowań jest jednakowa u obu płci. Sporadycznie obserwuje się zachorowania wśród rodzeństwa. HL występuje częściej u dzieci zarówno z wrodzonymi, jak i nabytymi niedoborami odporności. Przyczyna rozwoju tej choroby pozostaje nieznana, jednak coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że zakażenie wirusem Epsteina i Barr (EBV) wiąże się patogenetycznie z rozwojem HL [1-5]. Przedstawiane w literaturze dane dotyczące wpływu latentnego zakażenia EBV na zaawansowanie oraz przebieg choroby Hodgkina i uzyskiwane wyniki leczenia nie są jednoznaczne. Dlatego konieczne jest prowadzenie dalszych badań w celu lepszego zrozumienia roli tego zakażenia w etiopatogenezie choroby Hodgkina, co może przyczynić się głębszego poznania biologii tej choroby i wyodrębnienia nowych czynników rokowniczych, a także opracowania innowacyjnych, bardziej specyficznych sposobów terapii [6].

Najczęstszym objawem klinicznym jest niesymetryczne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych szyjnych oraz nadobojczykowych (60-80%). We wczesnym okresie choroby zajęte węzły chłonne szyjne mogą się nie różnić od węzłów powiększonych z powodu ostrego lub przewlekłego zakażenia w jamie ustnej i gardle. Rzadziej stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych pachowych (10%) i pachwinowych (10-15%). Węzły chłonne są elastyczne, niebolesne, zrastają się w pakiety, nie naciekają skóry, nie towarzyszą im owrzodzenia i przetoki. Rozrost nowotworowy często (60%) obejmuje także węzły chłonne śródpiersia i/lub wnęk płuc, rzadziej – jamy brzusznej. Powiększona może być także wątroba i/lub śledziona. Mały lub umiarkowanych rozmiarów guz śródpiersia może nie dawać żadnych objawów klinicznych lub objawiać się jedynie kaszlem. Natomiast duże zmiany w śródpiersiu mogą powodować objawy uciskowe (kaszel, duszność), a w skrajnych przypadkach występuje zespół żyły głównej górnej (ok. 2%), który przejawia się dusznością, sinicą, kaszlem, poszerzeniem żył szyi oraz górnej części klatki piersiowej i stanowi zagrożenie życia. Innym stanem nagłym jest nadciśnienie śródpiersia (ucisk guza kanału kręgowego (<1%), któremu towarzyszą ból, zwiększenie lub zmniejszenie napięcia mięśni i zaburzenia czucia [1-5]. Komórki nowotworowe w HL mogą wydzielać cytokiny wpływające na występowanie różnych objawów klinicznych choroby, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i zmiany w obrazie histopatologicznym zajętych tkanek. Interleukina 1 odpowiada za limfoproliferację, gorączkę, nocne poty, niedoczynność limfocytów T i włóknienie. Spadek masy ciała może być spowodowany nadmiarem czynników martwicy guza (TNF; *tumor necrosis factor*). Interleukina 5 powoduje eozynofilię w krwi obwodowej i nacieki z komórek kwasochłonnych w tkankach zajętych przez chorobę, a interleukina 6 – wpływa na zwiększenie liczby płytek krwi. Wydzielane w nadmiarze hematopoetyczne czynniki wzrostu powodują mieloproliferację oraz nacieki makrofagów i granulocytów [1, 2].

Rozpoznanie

W przypadku podejrzenia i/lub rozpoznania HL u dziecka oprócz badań, takich jak morfologia, OB, badania

biochemiczne, badania układu odpornościowego, badania układu krzepnięcia, punkcja i trepanobiopsja szpiku kostnego, badania moczu, przeprowadza się także tzw. badania obrazowe, pozwalające na ustalenie lokalizacji zmian chorobowych. W tym celu będą wskazane takie badania, jak: ultrasonografia, tomografia komputerowa i/lub rezonans magnetyczny. Konieczne jest wykonanie pozytonowej tomografii emisyjnej (FDG-PET; *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) całego ciała, a scyntygrafii kości przy podejrzeniu ich zajęcia.

Decydujące znaczenie w rozpoznaniu HL ma wynik badania patologicznego i immunohistochemicznego zajętego węzła chłonnego lub narządu pozalimfatycznego. Do badania należy pobrać w całości największy węzeł chłonny. W razie powiększenia węzłów śródpiersiowych lub zaotrzewnowych i braku powiększenia węzłów chłonnych obwodowych materiał do badania pobiera się metodą torakoskopii (lub torakotomii) albo laparoskopii (lub laparotomii) [1, 2, 5].

Morfologia komórek R-S (m.in. wygląd jądra i jąderka) oraz ilościowe zmiany komórek zaangażowanych w proces zapalny i stopień zwłóknienia, a także wyniki badań immunocytochemicznych stanowią podstawę do wyodrębnienia typów histopatologicznych HL. Obecnie najczęściej stosuje się klasyfikację WHO/REAL (*World Health Organization/Revised European-American Lymphoma*) wprowadzoną w 1999 roku [7]:

1. Typ przewagi limfocytów (LP HL; *lymphocyte predominance*): postać guzkowa z immunofenotypem: CD30+/-, CD15-, CD45+, CD20+, EMA+/-;
2. Klasyczna postać HL (*classical Hodgkin's lymphoma*) z immunofenotypem: CD30+, CD15+/-, CD45-, CD20-, EMA-, mająca następujące typy:
 - typ stwardnienia guzkowego (NS; *nodular sclerosis*),
 - typ mieszanokomórkowy (MC; *mixed cellularity*),
 - typ ubogi w limfocyty (LD; *lymphocyte depletion*),
 - klasyczna postać HL bogata w limfocyty (LR-cHL; *lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma*).

Ustalanie stopnia zaawansowania choroby i kwalifikacja do grup ryzyka

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać zestaw badań umożliwiających określenie zaawansowania choroby i innych czynników ryzyka decydujących o zakwalifikowaniu pacjentów do odpowiednich grup leczenia HL, różniących się intensywnością chemioterapii (Cth) i radioterapii (Rth). Stopień zaawansowania choroby ustala się na podstawie wywiadu (objawy ogólne), dokładnego badania podmiotowego uwzględniającego pomiary powiększonych obwodowych węzłów we wszystkich regionach oraz badań obrazowych. Jeśli obecny jest guz śródpiersia, należy określić jego największy wymiar poprzeczny i ocenić stosunek do wymiaru wewnętrznego klatki piersiowej na poziomie Th5/6 (indeks powiększenia śródpiersia). Należy dokonać pomiarów wszystkich zmian stwierdzanych w badaniach obrazowych i oszacować ich objętość [1, 2]. Stopień zaawansowania klinicznego HL określa się według klasyfikacji z Cotswolds (modyfikacja klasyfikacji Ann Arbor). Szczegóły kwalifikacji przedstawiono w innych publikacjach [1, 2].

Metody leczenia

Klasyczna postać chłoniaka Hodgkina

W krakowskim ośrodku hematologii i onkologii dziecięcej leczenie dzieci z HL rozpoczęto w 1969 r., wprowadzając wielolekową chemioterapię (Cth) we wszystkich stopniach zaawansowania choroby. Wybrano MVPP (chlormetyna, winblastyna, prokarbazyna, prednizon) ze względu na mniejsze ryzyko neurologicznych powikłań występujących po winblastynie niż po winkrystynie. W latach 70. XX wieku wielolekową Cth w leczeniu HL u dorosłych stosowano wyłącznie w chorobie najbardziej zaawansowanej (IIIB i IV stopień) bez uzupełniającego napromieniania (Rth) i po niepowodzeniach leczenia wyłącznie Rth. O wyborze naszego postępowania zadecydowały uzyskiwane w innych ośrodkach niezadowalające wyniki leczenia niezaawansowanego HL tylko Rth. Leczenie wyłącznie Rth wymagało użycia wysokiej dawek (około 40 Gy) i rozszerzonych pól Rth. Zaburzenia wzrostu, uszkodzenie kości, zanik tkanek miękkich oraz dysfunkcja gonad wzrastają wraz z wyższą dawką i większym polem Rth. Poważne późne powikłania z jednej strony, a przede wszystkim niezadowalające wyniki leczenia wyłącznie Rth niezaawansowanej choroby (liczne wznowy) z drugiej strony spowodowały, że z upływem czasu leczenie skojarzone we wszystkich stopniach zaawansowania w HD u dzieci było wprowadzane coraz powszechniej. Jednakże intensywne metody leczenia łączą się z większym ryzykiem powikłań ograniczających jakość życia. W celu zmniejszenia tego ryzyka w ośrodkach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) wprowadzono program, w którym ograniczono zastosowanie napromieniania [8, 9].

W dążeniach do optymalizacji sposobów leczenia wprowadza się różnorodne zestawy cytostatyków. U dzieci i u młodzieży z HL nie stosuje się wyłącznie leczenia Rth. W większości ośrodków pediatrycznych w leczeniu HL stosuje się zarówno wielolekową Cth, jak i Rth niskimi dawkami (15–25 Gy) na pola ograniczone do regionów zajętych chorobą. Intensywność leczenia powinno się dostosować do zaawansowania choroby i do innych czynników ryzyka. W coraz większym zakresie podejmuje się próby przeprowadzenia w wybranych grupach pacjentów wyłącznie wielolekowej Cth (niezaawansowana choroba i/lub bardzo dobra odpowiedź na pierwsze cykle), ale ciągle nie ma w tej sprawie jednoznacznej opinii [4, 9–18]. Ostatnio podkreśla się znaczenie odpowiedzi na wstępne leczenie Cth, oceniane badaniem PET, w podejmowaniu decyzji o zastosowaniu lub nieprzeprowadzeniu Rth u pacjentów z HL, bez względu na zaawansowanie choroby i inne czynniki rokownicze [4, 13, 19, 20]. Jednakże dopiero wieloletnie obserwacje pozwolą odpowiedzieć na pytanie, w jaki sposób kwalifikować pacjentów do Rth [4, 9, 10, 12, 13].

W celu optymalizacji diagnozowania i leczenia HL u dzieci, podobnie jak w przypadku innych nowotworów, powstają wieloośrodkowe programy terapeutyczne. Obecnie w ośrodkach PPGLBC terapię HL prowadzi się według zmodyfikowanego międzynarodowego europejskiego programu dla dzieci i młodzieży z klasyczną postacią tej choroby

(EurNet-PHL C1). Szczegóły leczenia przedstawiono w innym doniesieniu [2]. Wyróżniono 3 następujące grupy terapeutyczne:

TG-1 – pacjenci w stopniu: I A/B i II A bez obecności guza ≥ 200 ml i/lub OB ≥ 30 mm po pierwszej godzinie;

TG-2 – pacjenci w stopniu: IEA/B, IIEA, II B i III A oraz pacjenci w stopniu IA/B i II A z guzem ≥ 200 ml i/lub OB ≥ 30 mm po pierwszej godzinie;

TG-3 – pacjenci w stopniu: IIEB, IIIEA/B, III B i IV A/B.

Wszyscy chorzy z klasyczną postacią HL otrzymują 2 cykle chemioterapii OEPA (winkrystyna, etopozyd, prednizon, adriamycyna). Pacjenci z grupy TG-1 z adekwatną odpowiedzią nie są poddawani dalszemu leczeniu. Natomiast u dzieci z niezadowalającą odpowiedzią przeprowadza się Rth na ograniczone pola. Po przeprowadzeniu 2 cykli OEPA i ocenie wczesnej odpowiedzi na leczenie (z uwzględnieniem FDG-PET) pacjenci z grupy TG-2 otrzymują 2 cykle, a z grupy TG-3 – 4 cykle COPDAC (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, dakarbazyna). U pacjentów z grup TG-2 i TG-3 z adekwatną wczesną odpowiedzią na leczenie nie stosuje się Rth. U chorych z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie przeprowadza się Rth po zakończeniu wszystkich planowanych cykli Cth.

Wyniki leczenia

W około 90% nieleczzonego HL w I i II stopniu zaawansowania dochodzi do szerzenia się chłoniaka z ogniska pierwotnego przez ciągłość na przyległe okolice. Później dochodzi do rozsiewu drogą krwi i zmian w odległych tkankach limfatycznych i pozawązłowych. W przypadku wstępnie zaawansowanej nieleczzonej choroby dochodzi do szybkiej progresji chłoniaka i zgonu pacjenta. W okresie przed wdrożeniem do leczenia HL radioterapii i chemioterapii 5-letni całkowity czas przeżycia wynosił 5%. Jeszcze około 60 lat temu HL był chorobą nieuleczalną, a stosowane metody leczenia były wyłącznie paliatywne [1, 4]. W 1950 r. Vera Peters wykazała, że leczenie Rth niezaawansowanej choroby pozwala uzyskać w dużym odsetku przypadków wieloletnie przeżycia [1], ale dopiero wiele lat później (1963 r.) po raz pierwszy użyto słowa „wyleczenie” w odniesieniu do pacjentów z HL [1, 8]. Ulepszone metody Rth pozwalały na uzyskiwanie coraz wyższego odsetka wieloletnich remisji i wyleczeń u chorych z niezaawansowaną chorobą, natomiast zaawansowany HL w dalszym ciągu pozostawał w tym czasie nieuleczalny. Zastosowanie pojedynczych cytostatyków pozwoliło jedynie na uzyskiwanie krótkotrwałych, 2–3-miesięcznych remisji u pacjentów z zaawansowaną postacią tej choroby [1, 8]. Przełom w leczeniu zaawansowanego HL dokonał się po wprowadzeniu wielolekowej Cth. Chemioterapia MOPP (chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) rozpowszechniona w latach 70. XX wieku oraz jej modyfikacje, a potem inne zestawy leków, pozwoliły na uzyskanie długotrwałych remisji i wyleczeń w zaawansowanym HL – obserwowano sukcesywną poprawę odsetka wieloletnich przeżyć. W 1971 roku wprowadzono system określania stopnia zaawansowania klinicznego HL opracowany w Ann Arbor [1]. Kolejne modyfikacje stosowanych schematów leczenia i wprowadzenie nowych kombinacji

cytostatyków oraz ulepszanie technik radioterapii miały na celu dalszą poprawę wyników leczenia przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka występowania zarówno wczesnych, jak i późnych powikłań. Na konferencji w Cotswolds w 1989 roku zmodyfikowano klasyfikację Ann Arbor i zdefiniowano obecność tzw. dużej zmiany (*bulky disease*) jako niekorzystnego czynnika prognostycznego, oznaczonego literą X. W latach 80. poprawie uległ odsetek przeżyć wolnych od choroby (DFS; *Disease-free Survival*), zmniejszeniu uległ odsetek wznów, a także rozpoczęto intensywne badania późnych powikłań stosowanego leczenia [1]. W ciągu ostatnich 30 lat rokowanie w HL, zwłaszcza u dzieci, znacznie się poprawiło. Obecnie stosowane metody terapii pozwalają uzyskać wyleczenie u ponad 90% chorych [4, 5, 11, 14-16, 19, 21].

Typ przewagi limfocytów

W przypadku stwierdzenia obecności komórek CD20 (+) należy poczekać z rozpoczęciem terapii do ustalenia przez doświadczonego patologa, czy jest to klasyczna postać HL, czy LP HL. Obecnie pacjentów z LP HL najczęściej kwalifikuje się do leczenia z zastosowaniem odrębnego programu. W niezaawansowanym LP HL rokowanie jest bardzo dobre, uzyskuje się ponad 90% wyleczeń przy zastosowaniu I linii leczenia. U osób z LP HL stwierdza się mniej (20%) przypadków zaawansowanej choroby niż u pacjentów z postacią klasyczną (80%). Wznowy występują rzadko i zwykle nie są zaawansowane. Europejski program dla LP HL przewiduje strategię *watch and wait* dla chorych w stopniu IA, jeśli zajęty węzeł chłonny (węzły chłonne) usunięto w całości i w żadnym innym regionie węzły chłonne nie są większe niż 2 cm lub wynik PET jest ujemny. Wszyscy inni pacjenci, w tym chorzy z HL II stopnia, będą otrzymywali CVP (cyklofosamid, winkrystyna i prednizolon). Jeżeli po 3 cyklach Cth nie uzyska się remisji całkowitej lub stwierdzi się progresję choroby, zaleca się przeprowadzenie bardziej intensywnej chemioterapii. Po 2 cyklach innej Cth należy ocenić odpowiedź na leczenie. W przypadku niezadowolającego wyniku przeprowadza się miejscową Rth (20 Gy) [22-26].

Postępowanie w niepowodzeniu leczenia

Mimo osiągnięcia znacznego postępu w leczeniu HL u dzieci i młodzieży, nadal najczęstszą przyczyną zgonów w przypadku tej choroby pozostają niepowodzenia terapii (wstępna progresja i wznowy). Uważa się, że HL jest jednym z niewielu nowotworów, w przypadku których po wystąpieniu nawrotu istnieją „drugie szanse” na wyleczenie. Większość nawrotów w HL stwierdza się w ciągu pierwszych 3 lat trwania pierwszej remisji całkowitej (CR; *complete remission*), ale mogą wystąpić także później, nawet po 29 latach. Wyniki leczenia nawrotów zależą od rodzaju terapii wstępnej oraz czasu trwania pierwszej CR i są lepsze, gdy wstępnie stosowano wyłącznie Rth. Uważa się, że w leczeniu późnego nawrotu można ponownie zastosować taką samą Cth jak wstępnie, ale ze względu na możliwość istnienia zarówno wtórnej oporności, jak i przekroczenia bezpiecznej dawki kumulacyjnej poszczególnych cytostatyków (wzrasta ryzyko

wtórnych nowotworów i uszkodzenia narządów), w każdym rodzaju wznowy wskazane jest zastosowanie odmiennych Cth niż we wstępnym leczeniu. Znaczenie miejscowego napromieniania uzupełniającego ocalającą Cth nie jest wystarczająco poznane. U ponad połowy dzieci z HL, u których wstępnie stosowano intensywne leczenie skojarzone, włączenie we wznowie wielolekowej Cth z lub bez Rth umożliwia uzyskanie wieloletniej drugiej remisji.

Zastosowanie przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT; *hematopoietic stem cell transplantation*) we wstępnym leczeniu HL u dzieci pozostaje kontrowersyjne ze względu na uzyskiwane ogólnie dobre wyniki terapii. Dotąd nie ma jednolitego stanowiska dotyczącego wyboru czynników prognostycznych wskazujących nieliczną grupę chorych (1-5%), u których należałoby przeprowadzić tak agresywną I linię leczenia. Dzieci i młodzież z HL w pierwszej wznowie należy leczyć odpowiednią konwencjonalną terapią ocalającą, która pozwala na uzyskanie ponad 4 lat wolnych od niekorzystnych wydarzeń u około 70% tych pacjentów wznowie należy leczyć. Natomiast wysokie dawki leków i auto-HSCT powinny być zarezerwowane dla chorych, u których wystąpiła progresja HL w czasie wstępnego leczenia oraz w przypadku kolejnych nawrotów. W innych ośrodkach leczenie nawrotów HL u dzieci nie jest tak optymistyczne i dlatego szczególnie w przypadku wznowy wczesnej zaleca się autoprzeszczepienie [2, 27-30].

Zgodnie z obecnie obowiązującym protokołem EuroNet-PHL-C1 Europejskiej Sieci Grup Pediatrycznych ds. Chłoniaka Hodgkina, auto-HSCT jest rekomendowana wyłącznie u pacjentów z progresją HL oraz u pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka, ze wznową, w leczeniu której stwierdzono nieadekwatną odpowiedź ocenianą po dwóch cyklach chemioterapii (IEP i ABVD). Rola allo-HSCT w leczeniu HL nie została ostatecznie ustalona i obecnie dopuszcza się ją tylko u pacjentów ze wznową, u których nie udało się pozyskać komórek do autoprzeszczepu, u chorych ze wznową po auto-HSCT oraz u pacjentów z kolejną wznową HL.

Dotąd jednomyślnie nie zdefiniowano określenia nawrotu wczesnego i późnego. Jako kryterium późnej wznowy przyjmuje się rok, 2, 3 lub 4 lata trwania pierwszej CR.

Europejska Grupa ds. Leczenia HL u dzieci i młodzieży przyjęła następujące kryteria:

- progresja choroby – postępowanie choroby w czasie leczenia I linią lub do 3 miesięcy od zakończenia terapii,
- wczesna wznowa – stwierdzona w czasie 3-12 mies. od zakończenia terapii,
- późna wznowa – stwierdzona po 12 mies. od zakończenia terapii pierwszej linii.

W zależności od czasu wystąpienia niepowodzenia leczenia i rodzaju terapii pierwszej linii wyróżnia się 3 grupy ryzyka:

- grupa RG1 – późna wznowa, wstępnie grupa TG-1,
- grupa RG2 – wczesna lub późna wznowa u pacjentów z wstępnie ustaloną grupą TG-2 i TG-3,
- grupa RG3 – progresja choroby.

Szczegóły dotyczące schematu postępowania, w tym wskazania do Rth przedstawiono w innym doniesieniu [2].

Obecnie trwają badania nad innymi sposobami leczenia wznowy HL, w tym nad immunoterapią uwzględniającą

leczenie immunotoksyczne skierowane na antygeny zlokalizowane na komórkach R-S i H (Hodgkina), między innymi CD20, CD25 (receptor interleukiny 2) i CD30 (antygen K-1). Prowadzi się również badania dotyczące skuteczności immunoterapii z użyciem cytotoksycznych klonów limfocytów T, specyficznej dla antygeny błonowego EBV (LMP1-EBV; *latent membrane protein-1* EBV) w przypadku pacjentów z HL związanym z zakażeniem EBV, a także nad przeciwciałami monoklonalnymi sprzęgniętymi z cytostatykiem (brentuksymab) oraz inhibitorami apoptozy i modulatorów dróg transkrypcji (inhibitory acetylazy histonowej): panobinostat, woinostat [2].

Leczenie wspomagające

Ze względu na intensywne leczenie, istotne znaczenie ma równoległe prowadzenie różnych form terapii wspomagających, zarówno profilaktycznie, jak i leczniczo, m.in.: skuteczne leczenie przeciwwymiotne (ondasetron), zapobieganie zakażeniom, intensywne leczenie zakażeń, leczenie skazy krwotocznej, leczenie niedokrwistości, właściwe odżywianie, w razie potrzeby dojelitowe lub pozajelitowe, a także wsparcie psychologiczne.

Monitorowanie w czasie leczenia i po zakończeniu terapii

Przebieg leczenia musi być kontrolowany, pod względem zarówno oceny odpowiedzi na leczenie, jak i występowania powikłań. Po zakończeniu leczenia wszyscy pacjenci powinni być objęci długotrwałą obserwacją w celu wczesnego wykrycia wznowy HL lub powikłań. Częstość badań kontroli zależy od czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia. Szczegóły przedstawiono w innym opracowaniu [2].

Powikłania

Zastosowanie intensywnych metod leczenia, w tym leczenia skojarzonego (Rth i Cth), niesie ze sobą ryzyko wystąpienia wczesnych i późnych powikłań, zwłaszcza u pacjentów, którzy z powodu HL byli leczeni w dzieciństwie i wieku młodzieńczym.

Wraz ze zwiększającą się liczbą wyleczeń i dłuższym czasem przeżycia osób wyleczonych w dzieciństwie i wieku młodzieńczym z powodu HL wzrasta wiedza na temat późnych powikłań przebytego leczenia przeciwnowotworowego. Niepożądane skutki terapii mogą być przyczyną zagrożenia życia (ciężkie uszkodzenia narządów wewnętrznych, drugie nowotwory) i niepełnosprawności oraz negatywnie wpływać na jakość życia osób wyleczonych. Wśród tych powikłań występują m.in.: uszkodzenia układu krążenia i oddychania, układu kostno-mięśniowego i tkanek miękkich, zaburzenia czynności układu hormonalnego oraz drugie nowotwory [1, 4, 31, 32]. Ocenia się, że u 42–75% osób wyleczonych w dzieciństwie z nowotworów występują późne powikłania, w tym u 14–33% mogą to być powikłania zagrażające życiu. Późne niepożądane skutki leczenia mogą

wywierać większy niekorzystny wpływ na jakość życia po zakończeniu terapii niż wczesne powikłania, które są zwykle odwracalne. Wykazano, że wśród osób wyleczonych z chłoniaka Hodgkina istnieje zwiększone ryzyko zgonu głównie z powodu drugich nowotworów i schorzeń układu krążenia. Bardziej szczegółowe informacje na temat powikłań przedstawiono w innych doniesieniach [31, 32].

Podsumowanie

W ciągu ostatnich 30 lat rokowanie w HL, zwłaszcza u dzieci, znacznie się poprawiło. Obecnie stosowane metody terapii pozwalają uzyskać wyleczenie u ponad 90% chorych. Powodzenie wstępnego leczenia w dużym stopniu zależy od rozpoznawania choroby w mniej zaawansowanych stadiach, szybszego kierowania pacjentów do ośrodków onkologicznych, zastosowania odpowiedniej Cth i Rth dostosowanej intensywnością do stopnia zaawansowania choroby i wiąże się z prowadzeniem leczenia zgodnie z założeniami programu terapeutycznego. Intensywność leczenia powinna być dostosowana do precyzyjnie określonych stopni zaawansowania i innych istotnych czynników rokowniczych, tak aby uzyskać wysoki odsetek wyleczeń, zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań i umożliwić osobom wyleczonym osiągnięcie optymalnej jakości życia.

Leczenie skojarzone jest przyczyną wczesnych i późnych powikłań obejmujących wiele tkanek i narządów. Wczesne powikłania dotyczą przede wszystkim układu krwiotwórczego. Często stwierdza się zmniejszoną liczbę krwinek białych, co przy dłuższym trwaniu uniemożliwia wprowadzanie kolejnych etapów leczenia i zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń. Obecnie strategia diagnozowania i leczenia HL zmierza do zachowania równowagi między uzyskiwaniem maksymalnego odsetka wyleczeń a ryzykiem występowania ciężkich późnych powikłań. Skupienie wspólnych wysiłków pozwoli na pogłębienie problemów dotyczących lepszego poznania etiologii i biologii choroby, wczesniejszego rozpoznania, bardziej precyzyjnego diagnozowania oraz optymalizacji leczenia. Poprawa monitorowania odpowiedzi na leczenie i dokładności określania remisji całkowitej przy użyciu nowych technik obrazowania oraz bardziej precyzyjne oznaczanie objętości guza pozwolą na dalszą ostrożną eliminację napromieniania i zmniejszenie działań niepożądanych leczenia.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Balwierz W. Program postępowania terapeutycznego w chorobie Hodgkina u dzieci. Kraków: Rozprawa habilitacyjna. Collegium Medicum UJ; 1997.
- [2] Balwierz W. Chłoniak Hodgkina. W: Krzakowski M, red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 2, Gdańsk: Via Medica; 2012. p. 808-819.
- [3] Belgaumi AF. Hodgkin's lymphoma in the young child. *Transfus Apher Sci* 2010;42:163-167.
- [4] Frew JA, Lewis J, Lucraft HH. The management of children with lymphomas. *Clin Oncol* 2013;25:11-18.
- [5] Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85:216-237.
- [6] Klekawka T, Balwierz W. Charakterystyka kliniczna dzieci z chłoniakiem Hodgkina i latentnym zakażeniem wirusem Epstein-Barr. *Acta Haematol Pol* 2011;42:513-518.
- [7] Harris NL, Jaffe ES, Debold J, et al. Lymphoma classification – from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11:3.
- [8] Balwierz W, Moryl-Bujakowska A, Depowska T, et al. Ponad 30-letnie doświadczenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków w leczeniu choroby Hodgkina u dzieci i młodzieży: poprawa wyleczalności i zmniejszenie poważnych powikłań. *Przegl Lek* 2004;61:33-39.
- [9] Balwierz W, Klekawka T, Moryl-Bujakowska A, et al. Czy dzieci z chorobą Hodgkina mogą być leczone wyłącznie chemioterapią? *Przegl Lek* 2010;67:375-381.
- [10] Bartlett NL. Modern treatment of Hodgkin Lymphoma. *Curr Opin Hematol* 2008;15:408.
- [11] Doerffel 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.
- [12] Hakvoort-Cammel FG, Buitendijk S, van den Heuvel-Eibrink M, et al. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84-Protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:8.
- [13] Khafaga YM, Belgaumi AF. Pediatric Hodgkin's lymphoma: Changing concepts and moving patients in radiation therapy. *Transfus Apher Sci* 2013. doi:pii:S1473-0502(13)00186-9.
- [14] 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;307:2609-2616.
- [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.
- [16] Shankar A, Visaduraki M, Hayward J, et al. Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone – The results of the United Kingdom HD3 national cohort trial. *Eur J Cancer* 2012;48:108-113.
- [17] Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010;28:2625-2634.
- [18] Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorffel W. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric hodgkin's Lymphoma: the GPOH-HD-2002 Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3680-3686.
- [19] Lopci E, Burnelli R, Guerra L, et al. Postchemotherapy PET evaluation correlates with patient outcome in paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1620-1627.
- [20] Yahalom J. Transformation in the use of radiation therapy of Hodgkin lymphoma: new concepts and indications lead to modern field design and are assisted by PET imaging and intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Eur J Haematol* 2005;66:90.
- [21] Donaldson SS, Link MP, Einstein HJ, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:332.
- [22] Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, et al. The Children's Oncology Group: POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemotherapy for children and adolescents with stages I, IIA, IIIA₁ Hodgkin disease. A report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:362.
- [23] Appel BE, Chen L, Buxton A, et al. Impact of low-dose involved-field radiation therapy on pediatric patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:1284-1289.
- [24] Chen RC, Chin MS, Ng AK, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol* 2010;28:136-141.
- [25] Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma – clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Ann Oncol* 2010;21:2061-2068.
- [26] Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy (CVP) in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma – an Anglo-French collaborative report. *Eur J Canc* 2012;48:1700-1706.
- [27] Gorde-Grosjean S, Oberlin O, Leblanc T, et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Societe Francaise de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE). *Br J Hematol* 2012;158:649-656.
- [28] Harris RE, Termuhlen AM, Smith LM, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma" results of Children's Oncology Group Study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:249-258.
- [29] Metzger ML, Hudson MM, Krasin MJ, et al. Initial response to salvage therapy determines prognosis in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma patients. *Cancer* 2010;116:4376-4384.
- [30] Minn AY, Riedel E, Halpern J, et al. Long-term outcomes after dose therapy and autologous haematopoietic cell rescue for refractory/relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159:329-339.
- [31] Balwierz W, Moryl-Bujakowska A. Późne powikłania po leczeniu choroby Hodgkina u dzieci i młodzieży. *Przegl Lek* 2006;63:31-36.
- [32] Balwierz W, Moryl-Bujakowska A, Klekawka T. Późne powikłania po leczeniu choroby nowotworowej u dzieci. *Klin Ped* 2012;20:269-282.