

## Rozwój diagnostyki i metod leczenia dzieci z chłoniakiem Hodgkina

Halina Bubala

*Pierwszy opis chłoniaka Hodgkina (HL) znajduje się w pracy Malpighiego z 1666 r., objawy kliniczne schorzenia opisał Hodgkin w 1832 r., a Wilks w 1865 r. zaproponował nazwę „choroba Hodgkina”. Próby analizy histopatologicznej pojawiły się w latach 1872 i 1878 w pracach Langhansa i Greenfielda. W 1898 r. Sternberg a w 1902 r. Reed, podali opis charakterystycznych komórek Reed-Sternberga, obecnych w guzie. W 1994 r. Küppers i wsp. udowodnili, że jest to rozrost klonalny, wywodzący się z ośrodków germinalnych komórek B. Stało się to fundamentem do zmodyfikowania w 1997 r. przez WHO klasyfikacji Lukesa z 1966 r. czterech typów histopatologicznych oraz zmiany nazwy „choroba” na „chłoniak” Hodgkina. W 1971 r. w Ann Arbor, ustalono zasady kwalifikacji do czterech stopni klinicznego zaawansowania choroby, zmodyfikowane w 1989 r., na konferencji w Cotswolds.*

*Pierwszą propozycję chemioterapii (CT) z zastosowaniem płynu Fowlera podał Osler w 1892 r. W 1943 r. Goodman i Gilman wprowadzili chlormetynę, a w 1960 r. DeVita i wsp. MOPP, uzyskując w 1970 r. 75% remisji całkowitych (RC). W 1973 r. Bonadonna i wsp. zastosowali „złoty standard” – ABVD, a następnie hybrydę MOPP/ABVD. Powstały nowe kombinacje leków: B-DOPA, MVPP, ChlVPP, Stanford V, BEACOPP, DBVE.*

*W polskich ośrodkach pediatrycznych skojarzone leczenie CT i RT zostało wprowadzone przez Armatę w 1969 r. Początkowo były to cykle MVPP, następnie również B-DOPA. Intensywność CT i RT ulegały modyfikacjom, uzyskując do 2001 r. znamiennej statystycznie poprawę wyników leczenia w kolejnych okresach, w porównaniu z pierwszym: dla OS i RFS –  $p < 0,001$ , EFS –  $p < 0,00001$ . Od 2008 r. stosowany jest pierwszy wieloośrodkowy międzynarodowy program leczenia klasycznej postaci HL – EuroNet-PHL-C1, oparty na cyklach OEPA, COPP i COPDAC z lub bez RT.*

*Równolegle ograniczono pole naświetlań i zmniejszono dawkę. Obecnie większość ośrodków pediatrycznych na świecie stosuje wielolekową CT, z ograniczonym polem i niższymi dawkami RT, a w postaciach o niskim zaawansowaniu klinicznym i dobrych czynnikach rokowniczych – bez RT.*

*Nadzieję budzą próby celowanego leczenia chłoniaków, z użyciem przeciwciał monoklonalnych CD20 i CD30. Wyniki badań sugerują, że możliwe jest osiągnięcie remisji tą drogą.*

### Developments in diagnostics and treatment of children with Hodgkin's Lymphoma

*The first description of Hodgkin's Lymphoma (HL) can be found in the works of Malpighi dating from 1666. Clinical symptoms were first described by Hodgkin in 1832. In 1865 Wilks introduced "Hodgkin's disease" as the official term. Initial histopathological descriptions were published in 1872 and 1878 by Langhans and Greenfield. Sternberg and Reed in 1898 and 1902, respectively, reported the presence of characteristic Reed-Sternberg cells in the tumor. In 1994 Küppers et al. proved that HL represents clonal proliferation of B-cells derived from the germinal centers. This formed a basis for the WHO classification of 1997 that modified the four histopathological subtypes introduced in the Lukes classification in 1966 and replaced the term "Hodgkin's disease" by HL. In 1971 the Ann Arbor stratification criteria for four clinical HL stages were established and subsequently modified during the Cotswold conference in 1989.*

*The first chemotherapy attempt with Fowler's fluid was undertaken by Osler in 1892. In 1943 Goodman and Gilman administered chlormetine. In 1960 DeVita et al. introduced the MOPP combination, which resulted in a complete remission rate of 75% in 1970. In 1973 Bonadonna et al. applied the „gold standard” – ABVD, followed by hybrid MOPP/ABVD combination. During subsequent years many new chemotherapy regimens were implemented: B-DOPA, MVPP, ChlVPP, Stanford V, BEACOPP, DBVE.*

*In Polish pediatric centers, combined chemotherapy and radiotherapy was introduced by Armata in 1969. MVPP combination was initially applied followed by addition of B-DOPA schemes. The intensity of chemotherapy and radiotherapy were subsequently modified, which resulted in the continuous improvement of treatment results beginning from 2001 as compared to the preceding periods (significant for overall survival and relapse-free survival;  $p < 0,001$ , as well as for*

event-free survival;  $p < 0.00001$ ). Since 2008, the first international multi-center protocol for the treatment of classical Hodgkin's Lymphoma is available – EuroNet-PHL-C1, consisting of OEPA, COPP and COPDAC courses with or without RT.

Simultaneously the radiation dosage and fields were gradually decreased. Currently, most pediatric centers worldwide employ multidrug chemotherapy combined with lower doses of limited field radiotherapy. For localized HL stages with favorable prognostic features radiotherapy is omitted.

During the last few years very promising results were obtained using monoclonal CD20 and CD30 antibodies as targeted lymphoma treatment. It might be possible to reach disease remission with such treatment modalities.

**Słowa kluczowe:** chłoniak Hodgkina, rozwój diagnostyki, rozwój metod leczenia, wyniki  
**Key words:** Hodgkin's lymphoma, development in diagnostics and treatment, results

Chłoniak Hodgkina (HL) zwany był do niedawna chorobą Hodgkina (HD) lub ziarnicą złośliwą. Odpowiadający mu opis znajduje się w pracy opublikowanej w 1666 r. przez Malpighiego pt. *De viscerum structuru exercitatio anatomica* [1]. Sto sześćdziesiąt sześć lat później, Thomas Hodgkin opisał kliniczne objawy tego schorzenia u siedmiu pacjentów, a Samuel Wilks w 1865 r. zaproponował nazwę „choroba Hodgkina” [2]. Pierwsze próby analizy histopatologicznej pojawiają się w latach 1872 i 1878 w pracach Langhansa i Greenfielda [wg 2]. Kilkadziesiąt lat później, niezależnie od siebie, Carl Sternberg (1898 r.) i Dorothy Reed (1902 r.) jako pierwsi podali opis charakterystycznych olbrzymich komórek obecnych w guzie, które zostały nazwane komórkami Reed-Sternberga (R-S) [3]. Reed pierwsza też zauważyła częstsze występowanie choroby u młodych osób płci męskiej, jak również charakterystyczną anergię w stosunku do tuberkuliny, a Epstein w 1939 r. doniósł o dłuższym przeżyciu u kobiet [1, 3].

Pochodzenie komórek R-S i ich istota pozostawały niewyjaśnione przez następne prawie 100 lat. Dopiero w 1994 r. Küppers i wsp. [4], dzięki badaniom molekularnym, udowodnili, że wywodzą się one w zdecydowanej większości z ośrodków germinalnych komórek B. Są to klonalne, o średnicy około 50  $\mu$ , wielojądrzaste komórki, z dużą ilością jasnoniebieskiej cytoplazmy, o fenotypie wykazującym ekspresję antygenów CD15, CD30 i CD40, czasami również ekspresję antygenów B-komórkowych np.: CD20 lub CD79a, z zaburzoną liczbą chromosomów i klonalną rearanzacją genów immunoglobulinowych [5]. Ich prekursorami są duże, jednojądrzaste komórki z jąderkami, o zasadochłonnej cytoplazmie, zwane komórkami Hodgkina (KH) [5].

Liczba R-S i KH jest zmienna, a wzajemny stosunek poszczególnych elementów stanowił podstawę do ustalenia w 1966 r. przez Lukesa i wsp. [6] czterech typów histopatologicznych: I – z przewagą limfocytów (LP), II – stwardnienia guzkowego (NS), III – mieszanokomórkowego (MC) i IV – zaniku limfocytów (LD).

Najnowsze wyniki badań molekularnych potwierdzające złośliwy, nowotworowy charakter rozrostu w HD, znalazły swój wyraz w ustalonej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 1997 r. klasyfikacji chłoniaków, która uwzględniła nie tylko morfologię komórek, ale także ich immunofenotyp, cechy genetyczne i kliniczne, zastępując nazwę „ziarnica złośliwa” terminem „chłoniak Hodgkina” [7]. W klasyfikacji tej wyróżniono

dwie główne postaci: I – chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów, II – klasyczny chłoniak Hodgkina z podtypami: 1) ze stwardnieniem guzkowym, 2) bogaty w limfocyty, 3) mieszanokomórkowy, 4) z zanikiem limfocytów.

Etiologia choroby do końca nie została wyjaśniona. Wykazano związek transformacji nowotworowej z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr [8]. Były też doniesienia o wystąpieniu HL w powiązaniu z infekcją wirusami zapalenia wątroby typu C i odry oraz *Helicobacter pylori* [8-10].

Obecność komórek R-S w węźle chłonnym lub wycinku guza jest do dzisiejszego dnia podstawową cechą histopatologiczną, pozwalającą na ustalenie rozpoznania. Inne badania służą ustaleniu czynników ryzyka i klinicznego stopnia zaawansowania choroby. Jest to niezmiernie ważne, ponieważ „zawyżenie” stopnia ryzyka/zaawansowania naraża pacjenta na zbyt intensywną chemioterapię (CT) i/lub radioterapię (RT), co wiąże się z nasileniem objawów niepożądanych wczesnych i odległych, natomiast „zaniżenie” – zmniejsza szansę na wyleczenie [11].

W celu ujednoczenia metod oceny klinicznego zaawansowania HL, w 1971 r. na konferencji w Ann Arbor, ustalono zasady kwalifikacji do czterech stopni klinicznego zaawansowania choroby, uwzględniające liczbę zajętych regionów węzłów chłonnych oraz występowanie objawów ogólnych, a mianowicie: I – zajęcie jednego regionu węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego, II – zajęcie dwóch lub więcej regionów węzłów chłonnych i/lub narządów limfatycznych po tej samej stronie przepony, III – zajęcie regionów węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony, IV – rozlane zajęcie jednego lub więcej narządów pozalimfatycznych lub regionów z/bez zajęcia węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych. Każdy stopień zaawansowania był dodatkowo scharakteryzowany przez dodanie litery: A – brak objawów ogólnych, B – obecne objawy ogólne (gorączka powyżej 38°C, zlewne poty, ubytek masy ciała większy niż 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, świąd skóry), E – zajęcie narządu pozalimfatycznego w stopniu zaawansowania I-III [12].

Dostosowując klasyfikację do nowoczesnych metod diagnostycznych, w 1989 r., na konferencji w Cotswolds rozszerzono ją określając, że stopień: I oznacza zajęcie jednego regionu węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego, II – zajęcie dwóch lub więcej regionów węzłów

chłonnych i/lub narządów limfatycznych po tej samej stronie przepony, z podaniem liczby (cyfra arabska) anatomicznych lokalizacji, III – zajęcie regionów węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony, z podtypem III<sub>1</sub> – zajęcie śledziony, węzłów chłonnych trzewnych lub wrotnych, III<sub>2</sub> – zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych, biodrowych lub kręzkowych, IV – rozlane lub wieloogniskowe zajęcie jednego lub więcej narządów pozalimfatycznych (np.: szpik kostny, wątroba, płuca, skóra) [13].

Poglądy dotyczące czynników ryzyka ciągle się zmieniają. Do czynników prognostycznych zaliczano m.in.: wiek w chwili rozpoznania HL, płeć, stopień klinicznego zaawansowania choroby i objawy ogólne, typ histopatologiczny, a także OB, stężenie Hb, Fe, albumin,  $\alpha_2$ -globuliny, interleukiny 12, 12, liczbę leukocytów i limfocytów [14-18]. Obecnie największe znaczenie w wyborze intensywności leczenia mają: typ histopatologiczny, OB, liczba zajętych obszarów limfatycznych, całkowita masa guza oraz wczesna odpowiedź ognisk chorobowych na wstępną chemioterapię [19-21].

Coraz więcej nadziei budzi połączenie dotychczasowych biologicznych i klinicznych czynników rokowniczych z nowymi odkryciami molekularnymi, które dokładniej definiują genotyp HL, co w niedalekiej przyszłości być może pozwoli na wybór najbardziej optymalnego leczenia „celowanego” [22].

W 1960 r. w Stanford, w celu oceny zajęcia węzłów chłonnych jamy brzusznej, a także jako część terapii, została wprowadzona laparotomia ze splenektomią [23]. Chociaż poprawiła ona przeżycie wolne od wznowy (RFS), nie przedłużyła jednak całkowitego przeżycia (OS) [24]. Zwiększyło się ryzyko powikłań późnych, m.in. zakażeń, wywołanych szczególnie przez szczepy *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, obarczonych 1% śmiertelnością [25]. Wzrosło ryzyko ostrej białaczki nieлимfoblastycznej, a Chung i wsp. [26] stwierdzili wzrost ryzyka raka piersi. Na te fakty zwróciły uwagę ośrodki pediatryczne, wchodzące w skład utworzonej w 1974 r. Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) i jako jedne z pierwszych w świecie, w latach 80. ubiegłego wieku, zrezygnowały z rutynowego wykonywania z tych zabiegów [20]. Podobnie limfografia, która szczególnie w pediatrii, gdzie obowiązywały ograniczenia wiekowe oraz często zdarzały się trudności w jej wykonaniu i ocenie, niosła ze sobą duże niebezpieczeństwo powikłań w postaci lipidowego zapalenia płuc, zaburzeń funkcji tarczycy, komplikacji wynikających ze znieczulenia ogólnego (było ono często wymagane), nie jest już dziś, podobnie jak splenektomia, zalecana w standardowej diagnostyce pediatrycznej [20, 27-32].

Główne znaczenie w ustaleniu stopnia zaawansowania choroby mają obecnie metody nieinwazyjne. Badaniami podstawowymi są: radiogram klatki piersiowej przednio-tylny i boczny, badanie ultrasonograficzne, tomografia komputerowa, magnetyczny rezonans jądrowy oraz, wprowadzona w ostatnim okresie do standardów diagnostycznych przez PPGLBC, pozytronowa emisyjna

tomografia komputerowa z użyciem <sup>18</sup>fluoro-2-deoksyglukozy (PET) [21, 33-35]. Ta ostatnia odgrywa szczególnie dużą rolę w diagnostyce kości, jamy brzusznej, w wykrywaniu bardzo małych nacieków [21, 34, 35]. W połączeniu z badaniami konwencjonalnymi, stosowana jest w ocenie wczesnej odpowiedzi na wstępną CT, wpływa na decyzję o intensywności CT i przeprowadzeniu lub rezygnacji z RT na pole wstępnie zajęte przez proces chorobowy. Jest bardzo wartościowa w ocenie choroby resztkowej [21, 33-35].

Pierwszą propozycję chemioterapii z zastosowaniem 1% roztworu arsenianu potasu, zwanego płynem Fowlera, podał William Osler w wydanym w 1892 r. podręczniku: *Principles and Practice of Medicine* [1]. W 1943 r. Goodman i Gilman wprowadzili do leczenia chlormetynę [36]. Szybko została rozpowszechniona, a jej pozytywny wpływ na regresję guza w HD i *lymphosarcoma* odnotowali w 1947 r. Alpert i Petersen [1] oraz Dameshek i wsp. w 1949 r. [36]. W 1950 r. Vera Peters [37], a w 1962 r. Kaplan [38] opublikowali raporty przedstawiające wieloletnie przeżycie po zastosowaniu RT w HD. Publikacja Kaplana zainicjowała rozpoczęte w 1962 r. badania w Stanford [39].

Jednak do 1963 r., kiedy to w pracy *The Cure of Hodgkin's Disease* Eassona i Rusella [40] pojawiła się pierwsza wzmianka o wyleczeniu, HL uważany był za chorobę nieuleczalną [41].

Wraz z rozwojem technik RT uzyskiwano coraz lepsze wyniki leczenia w postaciach o niskim stopniu zaawansowania. Łączyło się to początkowo z rozszerzeniem pola naświetlań i wyższymi dawkami RT [42].

Przełomem w leczeniu HL stało się wprowadzenie w 1960 r. przez DeVitę i wsp. [43] pierwszej wielolekowej CT, połączenia: chlormetyny, winkrystyny, prokarbazyny i prednisonu (MOPP). Poprawiło to rokowanie, pozwalając uzyskać już w 1970 r. 75% remisji całkowitych (RC) [43].

Równolegle trwały poszukiwania nowych leków. Kolejnymi zastosowanymi w leczeniu HL preparatami były: chlorambucil i winkrystyna (VCR), a połączenie VCR z RT, wprowadzone w 1964 r. przez Europejską Organizację ds. Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC) – trial H1, spowodowało poprawę RFS z 38% do 61% po 12 latach obserwacji ( $p < 0,001$ ) oraz – chociaż nieznamiennie – OS z 60% do 70% ( $p = 0,08$ ) [24].

Zastosowana w 1968 r. adriamycyna, a w 1972 r. dakarbazyna zostały wykorzystane w 1973 r. przez Bonadonna i wsp. [44] w tzw. „złotym standardzie”, którym określono zestaw leków: adriamycyna, bleomycyna, winkrystyna, dakarbazyna – ABVD. Wprowadzenie ABVD, a następnie hybrydy MOPP/ABVD, poprawiło wyniki leczenia oraz zmniejszyło ryzyko wtórnej białaczki i niepłodności [45]. W tym okresie Lokich i wsp. [46] wprowadzają B-DOPA: bleomycyna, dakarbazyna, winkrystyna, prednison, adriamycyna.

Raporty o większej skuteczności, mniejszej krzyżowej oporności, niższych dawkach kumulacyjnych, a tym samym i mniejszej toksyczności, spowodowanych naprzemiennym podawaniem leków, stanowiły podstawę do

opracowania nowych, pochodnych kombinacji lekowych, jak np.: MVPP (chlormetyna, winblastyna, prokarbazyna, prednison), ChlVPP (chlorambucyl, winblastyna, prednison, prokarbazyna), Stanford V (adriamycyna, winblastyna, chlormetyna, winkrystyna, bleomycyna, etopozyd, prednison), BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednison), DBVE (doksorubicyna, bleomycyna, winkrystyna, etopozyd) [47-50].

W Polsce pionierem w stosowaniu wielolekowej CT w leczeniu HL u dzieci był prof. Jerzy Armata, który w 1969 r. wprowadził skojarzone leczenie w zaawansowanej postaci HL [51]. Ten sposób leczenia przyjęty został przez ośrodki pediatryczne wchodzące w skład PPGLBC. Do 1982 r. stosowano cykle MVPP w skojarzeniu z RT, a liczba cykli była uzależniona od czasu osiągnięcia remisji. Uzyskano wtedy prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia: OS – 92%, RFS – 83% i przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) – 77% [52]. W okresie 1983-1987 dołączono cykle B-DOPA, a liczbę cykli CT dostosowano do stopnia zaawansowania choroby, uzyskując 5-letnie przeżycie: OS – 97%, RFS – 92% i EFS – 89%. Kolejną modyfikacją (lata 1988-1993) było zmniejszenie dawki RT oraz dostosowanie kolejności cykli CT do czasu RT, co przyniosło dalszą poprawę wyników leczenia: OS – 97%, RFS – 93%, EFS – 91%. Od 1994 r. zastosowano intensywniejsze leczenie dla dzieci powyżej 10. roku życia z IIA stopniem zaawansowania choroby, z całkowitą masą guza powyżej 8 punktów [19], uzyskując w latach 1994-1996 5-letnie przeżycie: OS – 95%, RFS – 91% i EFS – 90% [53, 54].

Od 1997 r. PPGLBC zrezygnowała z RT u pacjentów w IA i IIA stopniu zaawansowania choroby oraz korzystnymi czynnikami ryzyka, do których zaliczono: całkowitą masę guza mniejszą niż 9 jednostek, obejmującą mniej niż trzy regiony limfatyczne z największym wymiarem pojedynczego guza mniejszym niż 6 jednostek, typ histopatologiczny HL inny niż „z zanikiem limfocytów” i wartość OB poniżej 50 mm po godzinie w chwili rozpoznania HL oraz dobrą wczesną odpowiedź na wstępną CT i całkowitą remisję po przeprowadzeniu planowanej CT [52, 53, 55].

W latach 1997-2001 uzyskano wzrost prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia: OS, RFS i EFS – odpowiednio: 96%, 95% i 92%. Poprawa wyników leczenia w kolejnych okresach w porównaniu z pierwszym była znamienna statystycznie, dla OS i RFS –  $p < 0,001$ , EFS –  $p < 0,00001$  [52].

W 2008 r. PPGLBC wprowadziła do leczenia HL u dzieci i młodzieży pierwszy wieloośrodkowy międzynarodowy program leczenia klasycznej postaci HL – EuroNet-PHL-C1 (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group), oparty na cyklach OEPA (prednison, winkrystyna, doksorubicyna, etopozyd), COPP (prednison, prokarbazyna, winkrystyna, cyklofosfamid) i COPDAC (prednison, dakarbazyna, winkrystyna, cyklofosfamid), z lub bez RT [21].

Obecnie większość ośrodków pediatrycznych na świecie stosuje wielolekową CT z ograniczonym polem

i niższymi dawkami RT, a w postaciach o niskim zaawansowaniu klinicznym i dobrych czynnikach rokowniczych – bez RT [51, 53, 56, 57].

Nadal poszukuje się metod jeszcze bardziej skutecznych i równocześnie mniej toksycznych, jak również ocenia się celowość skojarzonego leczenia CT i RT w postaciach bardziej zaawansowanych [52, 53, 56-62].

Aleman i wsp. [59], opierając się na randomizowanych badaniach grupy 739 pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania, leczonych MOOP/ABV, stwierdzili, że zastosowanie RT po uzyskaniu RC nie zmniejsza liczby nawrotów, w porównaniu z grupą bez RT (odpowiednio 5-letnie przeżycie: EFS – 79% vs 84%,  $p=0,35$ ; OS – 91% vs 85%,  $p=0,07$ ), czemu zaprzeczają Fabian i wsp. [60]. Natomiast Diehl i wsp. [63] oraz Ferme i wsp. [61] proponują zastąpienie RT dodatkowym cyklem CT. W czasie randomizowanych badań 501 dzieci z HL, prowadzonych przez Grupę Badawczą ds. Nowotworów Złośliwych u Dzieci (*Children's Cancer Group*), u których po osiągnięciu RC zastosowano radioterapię w małych dawkach, techniką zmniejszających się pól lub nie zastosowano RT, uzyskano wyższy 3-letni EFS w grupie z RT 93% vs 85% bez RT ( $p=0,002$ ). Nie miało to jednak wpływu na poprawę OS (98% vs 99%) [56]. Longo [62] zasugerował, że 85% pacjentów z rozpoznaniem HL może zostać wyleczonych bez napromieniania. Natychmiast sugestii tej zaprzeczyli Aleman i wsp. [64], zarzucając, że nie jest poparta wystarczającymi dowodami. Lemerle i Oberlin [65] uważają, że z RT będzie można zrezygnować, gdy osiągnie się ponad 95% wyleczeń. Longo [62] podkreśla, że przy nowych agresywnych programach leczniczych zachodzi obawa „przeleczenia” pacjentów! Ważniejsze jest dokładne ustalenie czynników prognostycznych, a nie zwiększanie agresywności leczenia CT i RT. Wszyscy natomiast zgadzają się ze stwierdzeniem Kaplana z 1980 r. [35], że błędem jest zastosowanie nieoptymalnego leczenia w przeświadczeniu, że wznowę łatwo będzie opanować.

Nadzieję budzą próby celowanego leczenia chłoniaków, z użyciem przeciwciał monoklonalnych CD20 i CD30 [66-68]. W 2003 r. Younes i wsp. [66] opublikowali wyniki badań pilotażowych, z użyciem przeciwciała monoklonalnego CD20, u 22 pacjentów we wznowie z klasyczną postacią HL – typem zwłóknienia guzkowego. Kompletną lub częściową remisję osiągnięto u pięciu leczonych chorych (22%), niezależnie od obecności lub braku antygenu CD20 w R-S i KH. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych również może stanowić alternatywę postępowania dla niepowodzeń standardowej terapii. Wyniki badań sugerują, że możliwe jest osiągnięcie remisji tą drogą. Ten sposób leczenia pozwoliłby na prowadzenie leczenia celowanego, oszczędzającego zdrowe komórki i tkanki, a tym samym zmniejszenie, chociaż nie całkowite usunięcie, niepożądanych działań ubocznych.

Podsumowując należy stwierdzić, że obecna strategia diagnozowania i leczenia HL zmierza do zachowania równowagi między uzyskiwaniem maksymalnego odsetka wyleczeń, a ryzykiem występowania ciężkich późnych

powikłań. Wysiłki dużych grup badawczych skupiają się na pogłębieniu wspólnych problemów, dotyczących poznania etiologii i biologii choroby, wcześniejszego rozpoznania, bardziej precyzyjnego diagnozowania i wypracowania optymalnego leczenia.

**Dr Halina Bubala**

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej w Zabrze  
 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
 ul. 3-go Maja 13/15  
 41-800 Zabrze  
 email: halina2@poczta.onet.pl

**Piśmiennictwo**

- Barela M. Hodgkin's disease-historical timeline. *Lymphoma Information Network*. <http://www.lymphomainfonet/hodgkins/timeline.html>.
- Dawson PJ. The original illustrations of Hodgkin's disease. *Ann Diagn Pathol* 1999; 3: 386-93.
- Zwitter M, Cohen JR, Barrett A i wsp. Dorothy Reed and Hodgkin's disease: a reflection after a century. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 366-75.
- Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M i wsp. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10962-6.
- Gatter KC, MacLennan KA, Mason DY: Chłoniaki złośliwe. W: *Atlas hematologii klinicznej*. red. Hoffbrand AV, Pettit JE. Wyd. Dmochowska A. Lublin: 2003, 191-232.
- Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer* 1966; 19: 317-44.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J i wsp. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting – Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000; 1: 53-66.
- Meyer RM, Ambinder RE, Stroobants S. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004; 184-202.
- Benharroch D, Shemer-Avni Y, Myint YY i wsp. Measles virus: evidence of an association with Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2004; 91: 572-579.
- Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP i wsp. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 89-94.
- Donaldson SS. A discourse: the 2002 Wataru W. Sutow lecture. Hodgkin disease in children-perspectives and progress. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 73-81.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K i wsp. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB i wsp. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-6.
- Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO i wsp. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-14.
- Gobbi PG, Comelli M, Grignani GE i wsp. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research: a report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD). *Haematologica* 1994; 79: 241-55.
- Gause A, Jung W, Schmits R i wsp. Soluble CD8, CD25 and CD30 antigens as prognostic markers in patients with untreated Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1992; 3 Suppl 4: 49-52.
- Bień E, Balcerska A, Adamkiewicz-Drożyńska E i wsp. Pre-treatment serum levels of interleukin-10, interleukin-12 and their ratio predict response to therapy and probability of event-free and overall survival in childhood soft tissue sarcomas, Hodgkin's lymphomas and acute lymphoblastic leukemias. *Clin Biochem* 2009; 42: 1144-57.
- Mizia-Malarz A, Sobol G, Janowska J i wsp. Prognostic value of proangiogenic cytokines in children with lymphomas. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 15: 1195-9.
- Specht L. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Danish Medical Bulletin* 1992; 39: 409-22.
- Balwiercz W, Armata J, Moryl-Bujakowska A i wsp. Ustalenie stopnia zaawansowania choroby Hodgkina u dzieci przed wprowadzeniem leczenia skojarzonego. *Pol Tyg Lek* 1989; 44: 334-8.
- Körholtz D, Wallace WH, Landman-Parker J. First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. <http://www.lymphome.de/Gruppen/GPOH-HD/Protokolle/EuroNet-PHL-C1/Synopsis.pdf>.
- Re D, Thomas RK, Behringer K i wsp. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biologic insights and therapeutic potential. *Blood* 2005; 105: 4553-60.
- Glatstein E, Guernsey JM, Rosenberg SA i wsp. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 1969; 24: 709-18.
- Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M i wsp. The EORTC treatment of early stages of Hodgkin's disease: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 197-210.
- Cherif H, Landgren O, Konradsen HB i wsp. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006; 24: 75-81.
- Chung CT, Bogart JA, Adams JF i wsp. Increased risk of breast cancer in splenectomized patients undergoing radiation therapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 405-9.
- Mauch PM. Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. *Blood* 1994; 83: 318-29.
- Fein DA, Hanlon AL, Corn BW i wsp. The influence of lymphangiography on the development of hypothyroidism in patients irradiated for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 13-8.
- Shalet SM, Rosenstock JD, Beardwell CG i wsp. Thyroid dysfunction following external irradiation to the neck for Hodgkin's disease in childhood. *Clin Radiol* 1977; 28: 511-5.
- Abrahamsen AF, Hannisdal E, Nome O i wsp. Clinical stage I and II Hodgkin's disease: long-term results of therapy without laparotomy. *Ann. Oncol* 1996; 7: 145-150.
- Donaldson SS. Making choices in the staging of children with Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 211-3.
- Hays DM, Fryer CJ, Pringle KC i wsp. An evaluation of abdominal staging procedures performed in pediatric patients with advanced Hodgkin's disease: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1175-80.
- Hermann S, Wormanns D, Pixberg M i wsp. Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 1-7.
- Hutchings M, Loft A, Hansen M i wsp. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-9.
- Kaste SC, Howard SC, McCarville EB i wsp. 18F-FDG-avid sites mimicking active disease in pediatric Hodgkin's. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 141-54.
- Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W i wsp. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1984; 251: 2255-61.
- Peters V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Am J Roentgen* 1950; 63: 299.
- Kaplan HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962; 78: 553-61.
- Glatstein E. As good as it gets – training with Henry Kaplan and Saul Rosenberg during the Stanford studies on Hodgkin's disease and lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 269-73.
- Easson EC, Russel MH. The cure of Hodgkin's disease. *Br Med J* 1963; 1: 1704-11.
- Kaplan HS. Hodgkin's disease. *Harvard University Press*, Cambridge 1980.
- Parkes SE, Coad NAG, Muir KR i wsp. Hodgkin's disease in children in the West Midlands 1957-1986: a large population-based study. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 471-86.
- DeVita VT, Serpick A, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 881-9.
- Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S i wsp. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975; 36: 252-9.
- Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ i wsp. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD.

- Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-84.
46. Lokich JJ, Frei E, Jaffe N i wsp. New multiple-agent chemotherapy (B-DOPA) of advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1976; 38: 667-71.
  47. Radford JA, Crowther D, Rohatiner AZS i wsp. Results of a randomized trial comparing MVPP chemotherapy with a hybrid regimen, ChIVPP/EVA, in the initial treatment of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2379-85.
  48. Horning SJ, Williams J, Bartlett NL i wsp. Assessment of the Stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group pilot study E1492. *J Clin Oncol* 2000; 18: 972-80.
  49. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M i wsp. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95.
  50. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB i wsp. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 198-202.
  51. Armata J. Skojarzona chemioterapia w rozsianej ziarnicy złośliwej. *Pol Tyg Lek* 1972; 7: 927-9.
  52. Bałwierz W, Moryl-Bujakowska A, Dopowska T i wsp. Ponad 30-letnie doświadczenia 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 Supl 2: 33-39.
  53. Bałwierz W, Armata J, Depowska T i wsp. Wyniki leczenia dzieci z chorobą Hodgkina wg zmodyfikowanego programu wprowadzonego w 1994 r. *Pediatr Pol* 1997; 72, Supl 1: 131-4.
  54. Bałwierz W, Armata J, Depowska T i wsp. Wyniki chemioterapii skojarzonej z miejscowym napromienianiem dzieci z chorobą Hodgkina. Raport Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. *Pediatr Pol* 1994; 59: 721-8.
  55. Bałwierz W. Program postępowania terapeutycznego w chorobie Hodgkina u dzieci. *Rozprawa habilitacyjna*. Collegium Medicum UJ, Kraków 1997.
  56. Nachman JB, Spoto R, Herzog P i wsp. 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.
  57. Eich HT, Haverkamp U, Engert A i wsp. 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.
  58. Proctor SJ, Taylor P, Mackie MJ i wsp. A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis. The Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) Therapy Working Party. *Leuk Lymphoma* 1992; Suppl 7: 17-20.
  59. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U i wsp. On behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group. Involved field radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2396-406.
  60. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S i wsp. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin's disease: a Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 903-12.
  61. Ferme C, Sebban C, Hennequin C i wsp. Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. *Blood* 2000; 95: 2246-52.
  62. Longo DL. Radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease: do you see what I see? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 928-9.
  63. Diehl V, Loeffler M, Pfreundschuh M i wsp. Further chemotherapy versus low-dose involved-field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advanced Hodgkin's disease. German Hodgkins' Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 1995; 6: 901-10.
  64. Aleman BMP, Russell NS i wsp. Re: Radiation therapy in the treatment of Hodgkin's Disease – Do you see what I see? *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 235-6.
  65. Lemerle J, Oberlin O. Current management and controversies. The chemotherapist's view. W: *Hodgkin's disease in children*. red. WA Kamps. Cluwer Academic Publishers. Boston 1989; 129-43.
  66. Younes A, Romaguera J, Hagemester F i wsp. A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer* 2003; 98: 310-4.
  67. Schnell R, Dietlein M, Staak JO i wsp. Treatment of refractory Hodgkin's lymphoma patients with an iodine-131-labeled murine anti-CD30 monoclonal antibody. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4669-78.
  68. Borchmann P, Schnell R, Engert A. Immunotherapy of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl* 2005; 66: 159-65.

Otrzymano: 22 września 2009 r.

Przyjęto do druku: 1 lutego 2010 r.