

Marcin Kurowicki¹, Renata Zaucha²

¹Centrum Radioterapii i Usprawniania w Elblągu

²Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Zastosowanie radioterapii w chłoniaku Hodgkina

Radiotherapy in the treatment of Hodgkin's lymphoma

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Renata Zaucha
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
Tel.: (+48 58) 349 22 57
e-mail: rzaucha@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Chłoniak Hodgkina (HL) należy do wyjątkowo promieniowrażliwych i chemiowrażliwych nowotworów. Około 90% chorych na HL we wczesnych stopniach zaawansowania można wyleczyć, stosując standardową chemioterapię, radioterapię lub leczenie skojarzone. Doskonale wyniki leczenia spowodowały poszukiwanie coraz mniej toksycznych metod terapii. W odniesieniu do radioterapii oznaczało to zmianę objętości napromienianych tkanek oraz obniżanie dawki całkowitej. W pracy przedstawiono współcześnie obowiązujące wskazania do napromieniania oraz zasady planowania.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, radioterapia, leczenie skojarzone, standardy, wytyczne, PET

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma (HL) is a very radiosensitive and chemosensitive neoplasm. Approximately 90% of patients with early-stage HL can be cured with standard chemotherapy, radiation or combined modalities. Excellent treatment outcomes resulted in searching for equally effective but less toxic therapies. Speaking about radiotherapy it meant changing the irradiated tissue volumes and/or decreasing the total dose. Here we discuss current indications for radiotherapy and principles of treatment planning.

Key words: Hodgkin's lymphoma, radiotherapy, combined treatment, standards, guidelines, PET

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 1, 16–23
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 1: 16–23

Wstęp

Około 90% chorych na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin's lymphoma*) rozpoznanego we wczesnym stadium zaawansowania można wyleczyć standardową chemioterapią, radioterapią lub leczeniem skojarzonym. Niedawno opublikowane wyniki 12-letniej obserwacji chorych z badania III fazy porównującego chemioterapię ABVD z leczeniem skojarzonym — ABVD plus napromienianie wykazały przewagę leczenia bez udziału radioterapii w odniesieniu do ogólnego przeżycia (OS, *overall survival*), pomimo gorszego czasu przeżycia wolnego od progresji [1]. Pogorszenie OS było przede wszystkim spowodowane wzrostem ryzyka ciężkich późnych powikłań leczenia skojarzonego. Te oraz znane z doniesień zjazdowych wyniki badań EORTC H10 i brytyjskiego

UK NCRI RAPID stały się podstawą do przywrócenia dyskusji nad miejscem radioterapii w HL i rolą techniki napromieniania [2–4].

Chłoniak Hodgkina należy do wyjątkowo promieniowrażliwych nowotworów. Poznanie wyników pierwszych prób leczenia z lat 60. XX w. ograniczyło rolę chirurgii tylko do pobierania materiału tkankowego do badania histopatologicznego — najlepiej całego zmienionego węzła chłonnego. Promieniowanie X, które zaczęto stosować już 6 lat po jego odkryciu przez Roentgena, wciąż pozostaje skuteczną metodą terapii [5–9]. Jednak większość leczonych to chorzy w wieku 20–30 lat, którzy narażeni są na doświadczenie późnych powikłań w wieku 40–50 lat. Biorąc pod uwagę to, że 8-letnie przeżycia bez nawrotu dotyczą 95% pacjentów, konieczne jest wyodrębnienie grupy chorych, którym

wystarczy terapia mniej intensywna od aktualnie obowiązującej. Dyskutuje się więc o możliwości zmniejszenia toksyczności leczenia. Niestety, ograniczenie wielkości pól najpewniej nie zmniejszy w istotny sposób liczby powikłań w porównaniu z napromienianiem obszarów pierwotnie zajętych (IFRT, *involved field radiotherapy*) uznany obecnie za standardowe. Wynika to z faktu, że śródpiersie jest najczęstszą pierwotną lokalizacją choroby, co w oczywisty sposób wiąże się z koniecznością napromieniania pewnej objętości serca, przelyku, płuc i gruczołów piersiowych. Dodatkowo, pomimo rozpozszechnienia międzynarodowych zaleceń dotyczących definiowania obszarów wymagających napromieniania oraz wysokości dawki, w dobrze rokujących wczesnych stopniach zaawansowania, w których potencjalnie istnieje największa możliwość redukcji ryzyka powikłań, w praktyce codziennej leczenie zgodne z rekomendacjami jest niestety rzadkością [10–12]. Według niedawno opublikowanego badania przeprowadzonego przez AIRO (Włoskie Towarzystwo Radioterapii) wśród specjalistów radioterapii, których poproszono o okonturowanie objętości tarczowych w dwóch wybranych przypadkach HL z zajęciem węzłów chłonnych nadprzeponowych, proponowana kliniczna objętość tarczowa (CTV, *clinical target volume*) wynosiła odpowiednio 74–1157 cm³ i 340–1662 cm³ [13].

Celem niniejszej pracy jest próba odpowiedzi na pytania, czy dawka 20 Gy może być uznana za standard, czy może należy podjąć próbę jej dalszego obniżania? Czy napromienianie pierwotnie zajętych węzłów (INRT, *involved-node RT*) jest konkurencją dla napromieniania pierwotnie zajętego regionu (IFRT)? W końcu, czy całkowita remisja metaboliczna, czyli negatywny wynik pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) po chemioterapii, pozwala odstąpić od radioterapii?

Obszary napromieniania

Historycznie w radioterapii HL stosowano techniki wielkopolowe, wyróżniając następujące pola płaszczowe [pola rozszerzone — EFRT (*extended-field RT*)]:

- płaszcz górny (*Mantle*) — obejmujący węzły chłonne szyjne, nad- i podobojczykowe, pachowe, wszystkie węzły śródpiersiowe oraz obustronnie wnek;
- mini-płaszcz (*Mini-Mantle*) — jak wyżej, ale z wyłączeniem węzłów chłonnych pachowych i szyjnych;
- odwrócony „Y” — obejmujący węzły chłonne paraaortalne, biodrowe oraz udowe, a w niektórych przypadkach także śledzionę;
- subtotalne napromienianie węzłów chłonnych (sTNI, *subtotal nodes irradiation*) — płaszcz górny z węzłami chłonnymi paraaortalnymi ± śledzioną;
- napromienianie wszystkich węzłów chłonnych (TNI, *total nodes irradiation*) albo inaczej napromienianie

całego układu chłonnego (TLI, *total lymphoid irradiation*).

Znacznie później zaczęto ograniczać napromieniane obszary początkowo do okolic węzłowych, a następnie do miejsc/węzłów chłonnych pierwotnie zajętych:

- napromienianie regionu pierwotnie zajętych węzłów chłonnych (RFRT, *regional-field RT*) obejmujące napromienianie węzłów pierwotnie zajętych wraz z przylegającymi grupami najbliższych węzłów niezajętych;
- napromienianie regionu pierwotnie zajętych węzłów chłonnych (IFRT, *involved-field RT*);
- napromienianie pierwotnie zajętych miejsc/węzłów chłonnych (ISRT/INRT, *involved-site RT/involved-node RT*).

IFRT

Napromienianie regionu pierwotnie zajętych węzłów chłonnych to obecnie najczęściej stosowana technika napromieniania w HL. W leczeniu uzupełniającym po chemioterapii systemowej jest równie skuteczna jak EFRT, co udowodniono w wielu badaniach [7–9]. Metoda ta zakłada napromienianie obszarów węzłowych, w których, w chwili rozpoznania, stwierdzono obecność patologicznych węzłów chłonnych. Celowo pomijane są grupy węzłowe bez cech morfologicznych zajęcia przez chorobę. Nie byłby w tym nic trudnego, gdyby od początku wprowadzenia techniki IFRT posługiwano się jednolitą definicją grup węzłowych. Niestety przez kilka lat różnie definiowano obszary zajętych węzłów chłonnych. Dopiero w 2002 r. Yahalom i Mauch na łamach *Annals Of Oncology* usystematyzowali wiedzę na temat IFRT i zaproponowali granice obszarów węzłowych [10]. Od czasu tej publikacji wyróżniono 9 obszarów węzłowych — szyjny lewy i prawy, śródpiersie z wnękami płucnymi, pachowy lewy i prawy łącznie z obszarami nad- i podobojczykowymi, węzłów okołoaortalnych, śledziony oraz biodrowo-pachwinowo-udowy lewy i prawy, przyjmując następujące zasady:

- obszary do napromieniania oraz ich wymiary należy wyznaczać według stanu sprzed chemioterapii (z wyjątkiem wymiaru poprzecznego węzłów okołoaortalnych, który należy wyznaczać po chemioterapii);
- obszar szyjny zawsze należy łączyć z obszarem nadobojczykowym;
- w przypadku zajęcia węzłów nadobojczykowych należy rysować cały tożsamo stronny obszar szyi; natomiast, gdy obszar nadobojczykowy łączył się z zajęciem śródpiersiem — obszar szyjny należy objąć od górnej krawędzi krtani;
- margines kranio-kaudalny od zmian patologicznych powinien wynosić 2–5 cm.

Definicje obszarów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Definicje obszarów węzłowych

Obszar	Granica				Preferowana pozycja
	Górna	Dolna	Boczna	Przyśrodkowa	
Szyjny (lewy i prawy)	2 cm powyżej dolnej krawędzi wyrostka sutkowego oraz bródka	2 cm poniżej dolnej krawędzi obojczyka	W 2/3 długości obojczyka	a. Ipsilateralne wyrostki poprzeczne kręgow; b. Kontralateralna krawędź trzonów kręgow — gdy węzły zajęte są przyśrodkowo; c. Kontralateralne wyrostki poprzeczne kręgow — gdy zajęte są węzły nadobojczykowe	„Na krakowiaka” lub kończyny górne ułożone wzdłuż ciała
Śródpiersie z wnękami	a. Granica C5/C6; b. Górna krawędź krtani, gdy zajęte są węzły nadobojczykowe	5 cm poniżej rozwidlenia tchawicy lub 2 cm poniżej guza sprzed chemioterapii (należy wybrać lokalizację niżej położoną)	a. GTV po chemioterapii plus 1,5 cm; b. Wnęki plus 1 cm (lub 1,5 cm w przypadku ich zajęcia)		„Na krakowiaka” lub kończyny górne ułożone wzdłuż ciała
Pachowy z obszarem nad- i podobojczykowym	Granica C5/C6	Kąt dolny łopatki lub 2 cm poniżej GTV sprzed chemioterapii (należy wybrać lokalizację niżej położoną)	Granica pachy	Ipsilateralne wyrostki poprzeczne kręgosłupa lub kontralateralne — gdy zajęte są węzły nadobojczykowe	„Na krakowiaka” lub kończyny górne uniesione
Węzły okołoaortalne	Górna krawędź Th 11 i minimum 2 cm powyżej GTV sprzed chemioterapii	Dolna krawędź L4 i minimum 2 cm poniżej GTV sprzed chemioterapii	Wyrostki poprzeczne i minimum 2 cm od GTV po chemioterapii		
Biodrowo-pachwinowo-udowy	a. Połowa długości stawu krzyżowo-biodrowego; b. Granica L4/L5 i 2 cm powyżej GTV sprzed chemioterapii, gdy zajęte są węzły biodrowe wspólne	5 cm poniżej krętarza mniejszego kości udowej	Krętarz większy i 2 cm od GTV sprzed chemioterapii	Przyśrodkowa granica otworu zasłonowego i minimum 2 cm przyśrodkowo od GTV sprzed chemioterapii	
Śledziona	Objętość po chemioterapii plus 1,5 cm				
Narządy pozawęzłowe	Cały organ z marginesem 2 cm (1 cm w regionie głowy i szyi) oraz regionalny splot chłonny, gdy morfologicznie jest zajęty przez nowotwór				

GTV (*gross tumor volume*) — objętość guza

INRT

Chęć ograniczenia obszarów napromieniowanych, a tym samym zmniejszenia dawek na narządy krytyczne, doprowadziła przed około 10 laty do stworzenia koncepcji napromieniowania wyłącznie zajętych węzłów chłonnych. Analiza przyczyn i lokalizacji niepowodzeń u chorych w I i II stopniu zaawansowania poddanych wyłącznie chemioterapii wykazała, że 83% wznów stwierdza się w węzłach pierwotnie zajętych i w 45% jest to jedyna lokalizacja nawrotu [14].

Ponieważ w INRT dąży się do minimalizacji marginesów wokół objętości guza (GTV, *gross tumor volume*) sprzed chemioterapii, do leczenia można kwalifikować wyłącznie tych chorych, u których dostępna jest pełna diagnostyka obrazowa [tomografia komputerowa (TK), PET] wykonana zgodnie z zaleceniami opublikowanymi w 2008 r. Girinsky i wsp. z grupy *European Organization for Research and Treatment of Cancer-Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte* (EORTC-GELA) [11] oraz Eich i wsp. z niemieckiej grupy *German Hodgkin Study Group* (GHSG) [12] zaproponowali wytyczne co do przygotowania i konturowania w technice INRT:

- przed leczeniem badanie TK z kontrastem oraz PET powinny zostać wykonane w pozycji terapeutycznej;
- po leczeniu badanie TK z kontrastem powinno być wykonane w pozycji terapeutycznej;
- obrazowanie musi obejmować ciało od czubka głowy do końca miednicy;
- należy konturować:
 - a. węzły PET-dodatnie, także te, które wykazują słabą aktywność metaboliczną (należy pamiętać, że tylko 25% masy HL wykazuje aktywność metaboliczną) [15];
 - b. węzły TK-dodatnie;
- należy zwrócić uwagę na każdą asymetrię oraz zmianę wielkości podczas chemioterapii;
- należy skorygować obszar wrysowany na podstawie TK po chemioterapii o narządy wcześniej niezajęte;
- nie należy konturować poszczególnych węzłów chłonnych, tylko całą zajętą grupę, a nawet cały obszar węzłowy, gdy zajęta jest duża liczba węzłów;
- w śródpiersiu długość CTV powinna być równa długości sprzed chemioterapii, a wymiar poprzeczny szerokości po chemioterapii;
- gdy po chemioterapii osiągnięto całkowitą remisję:
 - a. CTV — zajęte węzły chłonne i narządy;
- gdy po chemioterapii osiągnięto częściową remisję:
 - a. GTV — węzły chłonne sprzed chemioterapii, w których stwierdzono częściową odpowiedź;
 - b. CTV — wszystkie węzły chłonne;
- marginesy:
 - a. góra-dół — 3 cm;
 - b. bok — 1 cm w śródpiersiu, pozostałe lokalizacje 2 cm;

- marginesy można zmniejszyć minimalnie do 1 cm w celu ominięcia narządów krytycznych;
- marginesy nie powinny wychodzić poza granice obszarów węzłowych z IFRT.

INRT vs. IFRT

W 2008 r. Campbell i wsp. w analizie retrospektywnej porównali skuteczność leczenia obszarami EFRT, IFRT oraz INRT. Ryzyko wznowy w poszczególnych grupach było podobne i wynosiło odpowiednio 3%, 5% oraz 3% [16]. Niestety jak dotąd nie opublikowano wyników badania klinicznego III fazy HD 17 porównującego te metody. W badaniu tym chorych losowo przydzielano do jednej z dwóch grup leczonych 2 cyklami eskalowanego BEACOPP oraz 2 cyklami ABVD z następową radioterapią dawką 30 Gy na obszary zajęte (IFRT), niezależnie od wyniku badania PET po chemioterapii, albo 2 cyklami eskalowanego BEACOPP oraz 2 cyklami ABVD z następową radioterapią dawką 30 Gy na węzły zajęte (INRT) w przypadku wyniku PET-dodatniego po chemioterapii lub obserwacja, jeśli wynik PET po chemioterapii jest negatywny.

Dawka całkowita — 20 Gy czy 30 Gy

Początkowo za dawkę radykalną w monoterapii uważano 40 Gy [17]. Zazwyczaj w pierwszym etapie stosuje się dawkę 36 Gy przy konwencjonalnym frakcjonowaniu po 1,8 Gy, a następnie na obszary zajętych węzłów chłonnych podawany jest boost 3,6–5,4 Gy. Po ponownej analizie danych klinicznych w 1996 r. granicę, po której nie uzyskiwano lepszych wyników, ustalono na poziomie 32,5 Gy [18]. W 2001 r. wyniki badania HD4 dowiodły, że dawka 30 Gy jest wystarczająca dla obszarów zajętych subklinicznie [19]. W przypadku radioterapii stosowanej jako konsolidacja po chemioterapii za standardową uznaje się dawkę 20–36 Gy. Wyniki leczenia chorych z wczesnym HL o korzystnych czynnikach rokowniczych w ramach badania H9F chemioterapią EBVP i napromienianiem dawką 20 Gy albo 36 Gy po 4 latach obserwacji były podobne zarówno w odniesieniu do przeżyć całkowitych (98% w obu grupach), jak i czasu do wystąpienia niekorzystnego zdarzenia [czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event free survival*) 84% vs. 87%; p = NS] [20]. Podobne wyniki przyniosło badanie HD10 z najdłuższym, bo ponad 7-letnim, okresem obserwacji, w którym poddano ocenie liczbę cykli ABVD (2 vs. 4) oraz dawkę RT (20 Gy vs. 30 Gy). Czas wolny od niepowodzenia leczenia (FFTF, *freedom from treatment failure*) w grupie leczonej dawką 30 Gy wynosił 93,4% vs. 92,9% w grupie leczonej dawką 20 Gy. Natomiast zanotowano znamienne różnice w toksyczno-

ści 8,7% dla 30 Gy vs. 2,9% dla 20 Gy, $p < 0,001$ [21]. W badaniu HD11 oceniono wpływ dawki całkowitej po leczeniu schematem ABVD lub BEACOPP chorych z wczesnym HL z czynnikami ryzyka [22]. O ile po leczeniu schematem BEACOPP dawka całkowita 20 Gy daje takie same wyniki jak dawka 30 Gy, to w przypadku schematu ABVD wyniki leczenia są znamienne lepsze po dawce 30 Gy.

Radioterapia w chorobie zaawansowanej

W zaawansowanym HL do niepowodzeń dochodzi w 92% w miejscu pierwotnie zajęтым [23], przez co radioterapia wydaje się właściwą metodą leczenia uzupełniającego. W badaniach retrospektywnych zastosowanie napromieniania obszarów wyjściowo zajętych zmniejszyło o 25% ryzyko wznowy, przynosząc także istotną korzyść w odniesieniu do przeżyć ogólnych. Wyniki badań prospektywnych są jednak sprzeczne. W badaniu SWOG wykazano, że korzyść z radioterapii dotyczy tylko czasu trwania remisji i jest ograniczona do chorych z typem NS (NS, *nodular sclerosis* — stwardnienie guzkowe). Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała niestety korzyści w odniesieniu do czasu przeżycia ogólnego. Według Aleman i wsp. tylko chorzy z częściową remisją po chemioterapii odnoszą korzyść z radioterapii [24]. Z kolei w badaniu HD12 wyniki leczenia po chemioterapii były podobne niezależnie od stosowania bądź nie radioterapii [25]. W badaniu H89 wykazano, że konsolidacyjna radioterapia jest nie gorsza od 2 dodatkowych cykli chemioterapii zarówno w przypadku częściowej, jak i całkowitej remisji [26].

Jak dotąd jedyne dowody z prospektywnego badania randomizowanego HD15 świadczą o braku korzyści z radioterapii w leczeniu konsolidacyjnym po uzyskaniu całkowitej remisji metabolicznej (PET-negatywny) po leczeniu schematem BEACOPP w eskalowanych dawkach [27]. Natomiast obecnie w chorobie zaawansowanej zaleca się radioterapię u pacjentów z PR po leczeniu chemicznym (PET-dodatnie ogniska o średnicy $\geq 2,5$ cm), z pierwotnie dużą masą guza oraz u tych, których schematy leczenia *a priori* zakładają radioterapię (np. Stanford V) [2, 28, 29].

Frakcjonowanie

Standardem leczenia HL pozostaje dawka frakcyjna 1,8–2,0 Gy. W wyjątkowych sytuacjach — gdy w polu znajduje się duża objętość serca lub płuc — można hiperfrakcjonować leczenie w dawce 1,5 Gy/Df. Udowodniono, że wydłużenie czasu radioterapii nie wpływa na kontrolę miejscową, a zmniejsza stopień nasilenia odczynu popromiennego [18].

Techniki

W radioterapii HL można zastosować większość technik używanych obecnie w teleradioterapii. Technika 2D wydaje się jednak nieco przestarzała. Najczęściej stosowaną jest 3D-CRT, która nie tylko pozwala zobrazować grupy węzłowe, ale także dokładnie oznaczyć narządy krytyczne.

Dane dotyczące IMRT pochodzą tylko z lokalizacji śródpiersiowej. Udowodniono, że technika ta w leczeniu pierwotnym, jak i re-irradiacji równorzędnie z 3D-CRT poprawia objęcie targetu w porównaniu z techniką AP-PA [30] oraz lepiej niż 3D-CRT pozwala zredukować dawkę na płuca ($\downarrow D_{mean}$ o 14%) [30, 31] oraz serce ($\downarrow D_{median}$ o 60%) [32]. Należy jednak pamiętać, że wprawdzie średnia dawka na gruczoł piersiowy jest mniejsza, to większa objętość piersi otrzymuje niższe dawki w porównaniu z techniką klasyczną 3D [32].

Nie ma jak dotąd przekonujących dowodów na rzecz bramkowania w HL. W niektórych sytuacjach klinicznych technika ta na pewno poprawia rozkład dawki na płuca [29].

Rola PET w radioterapii HL

Badanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej ze znakowaną fluorodeoksyglukozą jest obecnie nierozłączną częścią diagnostyki oraz modyfikacji leczenia HL.

W nowo rozpoznanym HL badanie PET w porównaniu z TK cechuje znacznie wyższa czułość i swoistość w wykrywaniu zmienionych chorobowych węzłów chłonnych [33–35] oraz lepiej obrazuje zmiany pozawęzłowe np. szpiku [36]. Badanie PET/TK charakteryzuje się największą swoistością [37, 38].

Ujemna wartość predykcyjna badania PET po zakończonej chemioterapii pozwala nieinwazyjnie ocenić odpowiedź na leczenie w zaawansowanym HL i wyodrębnić grupę chorych, którzy odniosą zysk z radioterapii [39, 40].

W ostatnich latach prowadzi się coraz więcej badań nad rolą wczesnej oceny zaawansowania choroby w badaniu PET po 1–3 cyklach leczenia ABVD. W badaniu retrospektywnym Hutchingsa i wsp. udział 5-letnich przeżyć bez progresji (PFS, *progression free survival*) wyniósł 39% u chorych PET (+) w porównaniu z 92% przy ujemnym wyniku PET [41]. Rezultaty te potwierdziły dwa inne badania prospektywne [42, 43]. W badaniu Gallaminiego 2-letnie PFS u chorych z zaawansowanym HL wyniosły odpowiednio 95% i 12% przy PET ujemnych i dodatnich po 2. cyklu ABVD. Wydaje się, że wczesna odpowiedź oceniana w badaniu PET ma wartość predykcyjną. Brak natomiast dowodów na to, czy ujemny wynik PET może wpłynąć na odstąpienie od

uzupełniającej radioterapii we wczesnym i pośrednim stadium HL. Obecnie toczą się badania, które mają odpowiedzieć na to pytanie (między innymi badanie HD16, USA-Intergroup oraz H10F dla wczesnego stadium, HD17 dla stadium pośredniego).

Powikłania

Najważniejsze wśród objawów ubocznych leczenia są późne uszkodzenia popromienne. Najmniej istotny medycznie zespół Lhermitte'a dotyczy około 15% chorych w 6 tygodni do 3 miesięcy po zakończonym napromienianiu obejmującym odcinek szyjny rdzenia kręgowego. Jest wynikiem przejściowej demielinizacji rdzenia. Znacznie poważniejsze może być popromienne uszkodzenie płuc, zwłaszcza u chorych, którzy otrzymywali chemioterapię z udziałem bleomycyny. Według niedawno przeprowadzonej analizy najwyższe ryzyko popromiennego zapalenia płuc występuje w przypadku zastosowania planu, dla którego V30 dla lewego płuca (objętość lewego płuca otrzymująca dawkę ≥ 30 Gy) przekracza 32% [44]. Równie poważnym powikłaniem u 6–7% chorych są choroby serca oraz naczyń krwionośnych [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 6,3] [45]. Uszkodzenie zastawek może się ujawnić nawet po 20–30 latach od zakończenia leczenia. Ryzyko wzrasta wraz z upływem czasu od zakończenia radioterapii na obszar śródpiersia i szyi, chociaż mediana czasu do wystąpienia zwężenia naczyń wieńcowych wynosi 9 lat, a tętnic szyjnych czy podobojczykowych 17 lat. Znajomość tego ryzyka ułatwia poradnictwo w okresie obserwacji po leczeniu — całkowity zakaz palenia, zalecanie przestrzegania właściwej diety, utrzymywania prawidłowej masy ciała i kondycji fizycznej.

Niezwykle rzadkimi powikłaniami, o których nie można jednak nie wspomnieć, są popromienne zapalenie osierdzia oraz zaburzenia funkcji tarczycy (głównie niedoczynność). Natomiast niepłodność znacznie częściej jest wynikiem chemioterapii, ze względu na wyjątkowo rzadkie występowanie HL w lokalizacji miednicznej. Radioterapia stosowana u dzieci może hamować rozwój kośćca, powodując poważne zniekształcenia. Dlatego próbuje się zmniejszyć ryzyko deformacji w układzie kostno-mięśniowym poprzez redukcję dawki oraz objętości napromienianych tkanek.

Nowotwory wtórne

Skojarzenie dwóch metod leczenia — radioterapii i chemioterapii, stosowane w przeszłości techniki wielkopolowe oraz wysokie dawki sprawiają, że najważniejszymi powikłaniami są nowotwory wtórne (RR 6,6), które dotyczą 1% chorych rocznie [45]. Najczęstsze z nich to rak piersi (RR 2–20; RR 6,8 przy RT w dawce

28–37 Gy) [46–49], rak przełyku, rak płuca (RR 8,5 przy RT w dawce 30–40 Gy) [50], rak tarczycy, mięsaki tkanek miękkich i kości oraz białaczki. Te ostatnie również często są indukowane cytostatykami — głównie lekami alkilującymi i etopozydem.

Konieczne wydaje się więc dążenie do zmniejszania dawek i obszarów napromienianych. Na przykład przejście z techniki płaszczowej do IFRT powoduje zmniejszenie objętości napromienianej piersi o 65% [51] oraz 2,7-krotne zmniejszenie ryzyka rozwoju wtórnego raka piersi [52]. Szacując ryzyko zachorowania na nowotwór wtórny według modelu liniowego, INRT w porównaniu z IFRT jeszcze bardziej obniża to ryzyko [53]. Nie zmniejsza to jednak konieczności wykonywania regularnych badań mammograficznych od ósmego roku po zakończonym leczeniu.

Leczenie wznów

U 50–80% chorych ze wznową po radioterapii można uzyskać długotrwałe całkowite remisje, stosując chemioterapię wielolekową. Natomiast niepowodzenia leczenia systemowego lub skojarzonego wymagają wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoezy.

Obecne standardy [28, 29, 54, 55]

I. Postać guzkowa z przewagą limfocytów:

1. Schemat:
 - a. I–IIA — IFRT/RFRT lub obserwacja;
 - b. I–IIB — chemioterapia* + IFRT;
 - c. III–IVA — chemioterapia* z IFRT lub chemioterapia*, lub RT paliatywna;
 - d. III–IVB — chemioterapia* \pm RT.
*schemat ABVD identyczny z cHL \pm rytuksymab.
2. Dawkowanie:
 - a. Obszar klinicznie niezajęty — 30 Gy;
 - b. Obszar klinicznie zajęty — 30–36 Gy.

II. Postać klasyczna:

1. Schemat:
 - a. Stadium wczesne — 2–3 ABVD + IFRT;
 - b. Stadium pośrednie — 4 ABVD + IFRT lub 2 BEACOPPesc + 2 ABVD + IFRT;
 - c. Stadium zaawansowane — 6–8 ABVD lub 8 BEACOPPesc \pm RT (gdy przetrwały guz jest PET-dodatni, jego średnica przekracza 1,5 cm lub cecha „bulky” sprzed chemioterapii).
2. Dawkowanie w monoterapii (rzadko):
 - a. Obszar klinicznie niezajęty — 30 Gy;
 - b. Obszar klinicznie zajęty — 36–40 Gy.

3. Dawkowanie w leczeniu skojarzonym z:
 - a. W przypadku całkowitej remisji po ABVD — 30 Gy (20 Gy*);
 - b. W przypadku częściowej remisji po ABVD — 30–40 Gy;
 - c. Po BEACOPP — 30–40 Gy;
 - d. Po Stanford V — 30–36 Gy.

*według *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013 wersja 2.0*: dawka dopuszczalna u chorych z zaważaniem I–IIA, bez cechy „bulky”, z OB < 50, bez zajęcia narządów pozalimfatycznych oraz z ograniczeniem choroby do 2 obszarów węzłowych [54].

III. Niepowodzenia leczenia:

1. Oporność na leczenie pierwszej linii: chemioterapia wysokodawkowa (HDCT, *high-dose chemotherapy*) z procedurą autologicznego przeszczepu szpiku (ASCT, *autologous stem cell transplantation*).
2. Wczesny nawrót: chemioterapia (DHAP, ICE, IGEV, ESHAP) z następową HDCT + ASCT;
3. Późny nawrót: chemioterapia z pierwszej linii leczenia (np. 6–8 ABVD, BEACOPP *esc.*).
4. Nawrót ograniczony, CS IA–IIA, bez uprzedniej radioterapii — radioterapia ratunkowa (30–40 Gy).

Podsumowanie

Radioterapia stanowi integralną składową w leczeniu chłoniaka Hodgkina w stadium wczesnym i pośrednim.

W postaci wczesnej HL istnieje coraz więcej przesłanek pozwalających na obniżenie dawek oraz zmniejszenie objętości napromienianej w leczeniu uzupełniającym chemioterapię. Nadal brakuje jednak dowodów na to, aby bezpiecznie ograniczać napromieniane pola lub całkowicie zrezygnować z leczenia u pacjentów PET-negatywnych.

Standardem pozostaje IFRT, natomiast technika IMRT w leczeniu śródpiersia pozwala ochronić płuca i serce, jednak bardziej naraża gruczoł piersiowy na niższe dawki. Skuteczność radioterapii w chorobie zaawansowanej do chwili obecnej nie ma podstaw, nie należy od niej odstępować u pacjentów z odpowiedzią częściową lub po chemioterapii oraz u chorych z dużą masą guza.

Piśmiennictwo

1. Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M. i wsp. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited stage Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2012; 366: 399–408.
2. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma (version 2.2012) http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/hodgkins.pdf.
3. Andre M.P.E., Reman O., Federico M. i wsp. Interim analysis of the EORTC/Lysa/Fil intergroup H10 trial on early PET-scan driven treatment adaptation in stage I/II Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 120: abstr. 549.
4. Radford J., Barrington S., Counsell N. i wsp. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a "negative" PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood* 2012; 120: abstr. 547.
5. Pusey W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays — a preliminary report. *JAMA* 1902; 38: 166–169.
6. Senn N. The therapeutical value of the Röntgen ray in the treatment of pseudoleucæmia. *NY Med. J.* 1903; 77: 665–668.
7. Bonadonna G., Bonfante V., Viviani S. i wsp. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2835–2841.
8. Engert A., Schiller P., Josting A. i wsp. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3601–3608.
9. Ferme C., Eghbali H., Meerwaldt J.H. i wsp. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1916–1927.
10. Yahalom J., Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (supl. 1): 79–83.
11. Girinsky T., Specht L., Ghalibafian M. i wsp. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiother. Oncol.* 2008; 88: 202–210.
12. Eich H.T., Muller R.P., Engenhardt-Cabillic R. i wsp. Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther. Onkol.* 2008; 184: 406–410.
13. Genovesi D., Cefaro G.A., Vinciguerra A. i wsp. Interobserver variability of clinical target volume delineation in supra-diaphragmatic Hodgkin's disease. A multi-institutional experience. *Strahlenther. Onkol.* 2011; 187: 357–366.
14. Shahidi M., Kamangari N., Ashley S. i wsp. Site of relapse after chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 2006; 78: 1–5.
15. Girinsky T., Ghalibafian M., Bonniaud G. i wsp. Is FDG-PET scan in patients with early stage Hodgkin lymphoma of any value in the implementation of the involved-node radiotherapy concept and dose painting? *Radiother. Oncol.* 2007; 85: 178–186.
16. Campbell B.A., Voss N., Pickles T. i wsp. Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin's lymphoma: a question of field size. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5170–5174.
17. Kaplan H.S. Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1966; 26: 1221–1224.
18. Brincker H., Bentzen S.M. A re-analysis of available dose response and time-dose data in Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 1994; 30: 227–230.
19. Duhmke E., Franklin J., Pfreundschuh M. i wsp. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: longterm results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2905–2914.
20. Thomas J., Fermé C., Noordijk E.M. i wsp. Results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92 (supl. 5): 27.
21. Engert A., Plütschow A., Eich H.T. i wsp. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 640–652.
22. Eich H.T., Diehl V., Gørgen H. i wsp. Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial. *JCO* 2010; 28: 4199–4206.
23. Young R.C., Canellos G.P., Chabner B.A. i wsp. Patterns of relapse in advanced Hodgkin's disease treated with combination chemotherapy. *Cancer* 1978; 42 (supl. 2): 1001–1007.

24. Aleman B.M., Raemaekers J.M., Tirelli U. i wsp. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2396–2406.
25. Diehl V., Haverkamp H., Mueller R. i wsp. Eight cycles of BEACOPP escalated compared with 4 cycles of BEACOPP escalated followed by 4 cycles of BEACOPP baseline with or without radiotherapy in patients in advanced stage Hodgkin lymphoma (HL): Final analysis of the HD12 trial of the GHSG. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 15s.
26. Ferré C., Mounier N., Casasnovas O. i wsp. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 107: 4636–4642.
27. Kobe C., Dietlein M., Franklin J. i wsp. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 112: 3989–3994.
28. Engert A., Horning S. *Hodgkin Lymphoma*. Springer, Berlin 2010.
29. Specht L., Yahalom J. *Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma*. Springer, 2010.
30. Goodman K.A., Toner S., Hunt M. i wsp. Intensity-modulated radiotherapy for lymphoma involving the mediastinum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 198–206.
31. Cella L., Liuzzi R., Magliulo M. i wsp. Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. *Radiat. Oncol.* 2010; 5: 33.
32. Nieder C., Schill S., Kneschaurek P., Molls M. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: Impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 82: 301–307.
33. Bangerter M., Moog F., Buchmann I. i wsp. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1998; 9: 1117–1122.
34. Weihrauch M.R., Re D., Bischoff S. i wsp. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann. Hematol.* 2002; 81: 20–25.
35. Rigacci L., Vitolo U., Nassi L. i wsp. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann. Hematol.* 2007; 86: 897–903.
36. Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 958–963.
37. Allen-Auerbach M., Quon A., Weber W.A. i wsp. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol. Imaging. Biol.* 2004; 6: 411–416.
38. Hutchings M., Loft A., Hansen M. i wsp. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2007; 78: 206–212.
39. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. i wsp. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 571–578.
40. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. i wsp. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586.
41. Hutchings M., Mikhaeel N.G., Fields P.A., Nunan T., Timothy A.R. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1160–1168.
42. 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: 52–59.
43. Zinzani P.L., Tani M., Fanti S. i wsp. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1296–1300.
44. Cella L., Liuzzi R., D'Avino V. i wsp. Pulmonary damage in Hodgkin's lymphoma patients treated with sequential chemo-radiotherapy: Predictors of radiation-induced lung injury. *Acta Oncol.* 2013 [Epub ahead of print] (doi: 10.3109/0284186X.2013.850739).
45. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., Klokmann W.J., Van't Veer M.B., Bartelink H., van Leeuwen F.E. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3431–3439.
46. Ng A.K., Bernardo M.V., Weller E. i wsp. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002; 100: 1989–1996.
47. van Leeuwen F.E., Klokmann W.J., van't Veer M.B. i wsp. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 487–497.
48. Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dores G.M. i wsp. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1489–1497.
49. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M. i wsp. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin's disease. *JAMA* 2003; 290: 465–475.
50. Gilbert E.S., Stovall M., Gospodarowicz M. i wsp. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat. Res.* 2003; 159: 161–173.
51. Koh E., Tran T., Heydarian M. i wsp. 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.
52. De Bruin M.L., Sparidans J., van't Veer M.B. i wsp. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma; lower risk after smaller radiation volumes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4239–4246.
53. Weber D., Johanson S., Peguret N., Cozzi L., Olsen D.R. Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity modulation for early-stage Hodgkin Lymphoma in female patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 81: 490–497.
54. National Comprehensive Cancer Network. *Hodgkin lymphoma (version 2.2013)*. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
55. Eichenauer D.A., Engert A., Dreyling M. *Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 2011; 22 (supl. 6): vi55–vi58.