

**Paweł Kurczab^{1, 12}, Anna Czyż^{2, 12}, Elżbieta Turska³, Joanna Drozd-Sokołowska^{4, 12},
Edyta Subocz^{5, 12}, Agnieszka Szymczyk⁶, Waldemar Tomczak⁷, Jadwiga Hołojda⁸,
Wojciech Jurczak^{9, 12}, Jan Walewski^{10, 12}, Jan Maciej Zaucha^{11, 12}**

¹Oddział Chemioterapii Podkarpackiego Ośrodka Onkologicznego w Brzozowie; Poradnia Onkologiczna z Oddziałem Chemioterapii Diennej NZOZ Mrukmed w Rzeszowie; Sekcja Chłoniaka Hodgkina Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

²Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

³Oddział Chemioterapii Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; Sekcja Chłoniaka Hodgkina Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; Sekcja Chłoniaka Hodgkina Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

⁶Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁷Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁸Oddział Hematologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Legnicy

⁹Klinika Hematologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

¹⁰Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie; Sekcja Chłoniaka Hodgkina Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

¹¹Oddział Onkologii i Radioterapii Gdyńskiego Centrum Onkologii w Gdyni; Zakład Propedeutyki Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego;

¹²Sekcja Chłoniaka Hodgkina Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

Monitorowanie wczesne i późne chorych po zakończeniu leczenia chłoniaka Hodgkina — rekomendacje Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

Early and late follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma.
Recommendations of the Polish Lymphoma Research Group

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kurczab P, Czyż A, Turska E et al. Early and late follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. Recommendations of the Polish Lymphoma Research Group. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 300–309.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha
Oddział Onkologii i Radioterapii
Gdyńskiego Centrum Onkologii w Gdyni
Zakład Propedeutyki Onkologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
e-mail: jzaucha@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Optymalny sposób monitorowania chorych na chłoniaka Hodgkina (HL) po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego nie jest do końca ustalony i opiera się w głównej mierze na praktyce klinicznej. Przez pierwsze lata obserwacji największy nacisk kładzie się na wykrycie ewentualnej wznowy, następnie większe znaczenie ma monitorowanie późnych powikłań terapii. W artykule przedstawiono dostępne zalecenia oraz rekomendacje monitorowania chorych po leczeniu chłoniaka Hodgkina przygotowane przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, obserwacja, wznowa, powikłania leczenia

ABSTRACT

Post-treatment follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma has not yet been fully optimised and is still based mainly on clinical practice and experience. During the first years of follow-up, the principal aims are to detect relapse and monitor any post-treatment complications or side effects. Such as they are, current guidelines on follow-up are herein considered and discussed, together with those now recommended by the Polish Lymphoma Research Group.

Key words: Hodgkin's lymphoma, follow-up, relapse, adverse events of treatment

Wprowadzenie

Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin's lymphoma*) wynosi 2–3 przypadki/100 000 rocznie i jest nieznacznie większa u mężczyzn [1]. Jest to stosunkowo dobrze rokujący nowotwór, ponieważ około 80% chorych (ponad 90% z postacią wczesną i około 70% z postacią zaawansowaną) uzyskuje trwałą remisję [2]. W przypadku nawrotu choroby możliwe jest zastosowanie efektywnej terapii i ponowne osiągnięcie remisji. Świadomość potencjalnego ryzyka wznowy choroby stanowi duży stres dla samego chorego, choć to ryzyko u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź metaboliczną (CMR, *complete metabolic response*) nie jest duże (5–10% w postaci wczesnej i 20% w postaci zaawansowanej). Dlatego należy dążyć do opracowania zasad optymalnego monitorowania chorych po zakończeniu terapii, tak aby zrównoważyć potrzeby wynikające z samej choroby z oczekiwaniami chorych. W procesie tym należy uwzględnić efektywność badań dodatkowych w wykrywaniu wznowy i powikłań leczenia, ich toksyczność, wpływ na jakość życia i koszt. Optymalny sposób monitorowania chorych po leczeniu nie jest ustalony i opiera się przede wszystkim na doświadczeniu lekarza prowadzącego oraz praktyce obowiązującej w ośrodku leczącym. Istnieje bardzo niewiele danych naukowych weryfikujących sposoby monitorowania tych pacjentów. Przez pierwsze lata obserwacji największy nacisk kładzie się na wykrycie ewentualnej wznowy choroby, później większe znaczenie ma monitorowanie późnych powikłań terapii.

Wykrywanie wznowy chłoniaka Hodgkina

W pierwszych 10–15 latach obserwacji główną przyczyną zgonu pacjentów jest sama choroba nowotworowa [3–5], której nawrót stwierdza się najczęściej w czasie do 3 lat od rozpoczęcia leczenia, najwięcej (80%) w pierwszych 18 miesiącach [3, 5]. Większym ryzykiem wznowy jest obciążona postać nieklasyczna HL, w której nawroty zdarzają się nawet po kilkunastu latach od zakończenia terapii, czasem pod postacią transformacji do chłoniaka z dużych komórek B, bogatych w komórki T. W wykrywaniu wznowy prawidłowe badanie podmiotowe i przedmiotowe odgrywają podstawową rolę — dokładny wywiad lekarski pozwala wykryć ją nawet w 45–80% przypadków [3, 4, 6], badanie przedmiotowe umożliwia to u kilkunastu procent pacjentów. Najczęstsze objawy zgłaszane przez chorych to obecność nowych zmian węzłowych, kaszel, objawy ogólne i dolegliwości bólowe, często podobne do tych, jakie występowały w momencie rozpoznania [3–5].

O ile konieczność dokładnego badania podmiotowego i przedmiotowego nie budzi wątpliwości, to już okre-

ślenie przydatności wykonywania badań laboratoryjnych u pacjentów bezobjawowych jest trudniejsze. Zgodnie z danymi literaturowymi rutynowe wykonywanie badań laboratoryjnych [morfologia krwi, odczyn Biernackiego (OB), aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*)] umożliwia wykrycie nawrotu jedynie w pojedynczych przypadkach [4, 6]. Niemniej nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych przy współistnieniu objawów klinicznych mogą być uzasadnieniem wykonania badań obrazowych w celu weryfikacji podejrzenia nawrotu choroby.

Dane dotyczące skuteczności badań obrazowych w wykrywaniu wznowy u bezobjawowych chorych nie są jednoznaczne. Rutynowe badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej pozwoliło na wykrycie wznowy u 5–23% pacjentów z nawrotem HL [3, 4, 6]. Wymaga to jednak wykonania licznych badań, na przykład w jednej z przeprowadzonych analiz, która dotyczyła chorych w niskich stopniach zaawansowania leczonych radioterapią (RT) [4], wskaźnik wykrywalności wznowy wynosił 26 na 10 000 badań, w kolejnym badaniu na 544 wykonane zdjęcia 4 wykryły faktyczny nawrót, 7 badań było fałszywie dodatnich [6]. Także dane dotyczące rutynowej tomografii komputerowej (TK) nie pozwalają na uznanie tej procedury za zalecaną w monitorowaniu pacjentów. Mimo że w niektórych badaniach TK pozwoliła wykryć ponad 55% wznów [7], to w innych analizach procedura ta umożliwiła wykrycie zaledwie 9% nawrotów [6] (2 prawdziwie pozytywne badania, 12 fałszywie pozytywnych na wykonanych 211 rutynowych badań TK, które stanowiły prawie 30% kosztów wszystkich wizyt i badań pacjentów).

Podobne doświadczenia są związane z monitorowaniem chorych za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z TK (PET/TK), jakkolwiek dostępne dane są ograniczone i niekiedy sprzeczne. W jednym z przeprowadzonych badań to właśnie PET/TK wykonywana w 6., 12., 18. i 24. miesiącu, a następnie raz w roku, pozwoliła na wykrycie 41 z 51 (80%) wznów u 160 monitorowanych chorych, podczas gdy badanie TK umożliwiło wykrycie 73% nawrotów, przy braku objawów u 31% pacjentów [8]. Wykryty nawrót dotyczył przede wszystkim pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (pozytywne badanie PET po 2. kursach chemioterapii). Z kolei w badaniu czeskim, w którym wykonanie badania PET/TK zależne było od decyzji lekarza [9], na 155 wykonanych badaniach u 67 bezobjawowych pacjentów 18 okazało się pozytywnych, jednak tylko w 6 przypadkach potwierdzono nowotwór — rozpoznano 5 nawrotów HL i jeden przypadek raka płuca. Wyniki 12 badań były fałszywie dodatnie — w 9 przypadkach stwierdzono zmiany zapalne, w jednym — zmiany po RT, w kolejnych — hiperplazję grasicy i osteonekrozę

kości biodrowej. Wartość predykcyjna (PPV, *positive predictive value*) wynosiła więc jedynie 33%. W pracy tej podkreślono znaczenie negatywnego badania PET/TK u pacjentów z klinicznymi objawami sugerującymi wznowy — u 16 z 27 chorych negatywny wynik badania PET pozwolił wykluczyć wznowę (u żadnego z nich nie stwierdzono nawrotu), na 11 pozytywnych badań potwierdzono chorobę nowotworową u 5 pacjentów (18,5% wszystkich badań — 4 nawroty HL i jeden chłoniaka grudkowego). Podobne wyniki uzyskano w badaniu duńskim (rutynową PET/TK wykonywano 3- lub 4-krotnie w czasie 2 lat) — PPV rutynowego dodatniego badania PET wynosiła jedynie 22% [10]. Co ciekawe, w analizie tej wykazano znamienne statystycznie większy odsetek wyników fałszywie dodatnich rutynowego badania u pacjentów z nieklasycznym typem HL. Wyodrębniono także pacjentów, u których rutynowe PET/TK miały zdecydowanie wyższą PPV. Byli to chorzy, u których stwierdzono przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: pierwotne zajęcie okolic pozawęzłowych, pozytywny wynik badania PET w trakcie terapii oraz rezydualny wychwyty w badaniu PET po zakończeniu terapii (PPV 36% vs. 5% u chorych bez czynników ryzyka). Wartość predykcyjna dodatniego badania PET u tych chorych była prawie równa tej uzyskanej w grupie chorych, u których wykonywano PET/TK z powodu objawów klinicznych. Wśród wszystkich prawdziwie dodatnich badań PET/TK (zarówno rutynowych, jak i wykonanych z powodu objawów) 71% zostało wykonanych w pierwszym roku, a 100% z nich wykazało zmiany w miejscach pierwotnie zajętych przez chłoniaka. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach [11, 12], podkreślając jednak bardzo wysoki koszt takiego nadzoru. Przykładowo Petrausch i wsp. wykazali, że trzeba wykonać średnio 8,3 badania dla wykrycia jednej wznowy u chorych bezobjawowych, natomiast u chorych z objawami — tylko 1,59 badania [13]. Autorzy zidentyfikowali także czynniki ryzyka nawrotu: dla wznowy do 24 miesięcy — obecność masy resztkowej (widocznej w TK po zakończeniu leczenia, definiowanej jako zmiana, która uległa regresji o co najmniej 75%, ale jest nadal > 1,5 cm); a dla wznowy po 2 latach obserwacji — wyjściowy wysoki stopień zaawansowania oraz obecność objawów klinicznych w momencie wznowy.

Warto jednak podkreślić, że mimo zdefiniowania czynników ryzyka nawrotu choroby, których obecność wiąże się z wysoką PPV badania PET, dotychczas nie wykazano w żadnym z prospektywnych badań, aby wczesne wykrycie wznowy u chorych bezobjawowych przekładało się na poprawę wyników leczenia ratunkowego. W przeprowadzonej analizie u pacjentów ze wznową HL, u których w leczeniu nawrotu wykorzystano wysokodawkowaną terapię wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, nie wykazano znamiennych różnic w przeżyciu całkowitym

tych i wolnym od nawrotu choroby między grupą chorych, u których na podstawie badań obrazowych wykryto bezobjawową klinicznie wznowę, a grupą z obecnością objawów klinicznych (porównywano pacjentów wg czynników ryzyka) [14]. To spostrzeżenie potwierdziły także wyniki badań u pacjentów pediatrycznych [15, 16]. W innej pracy porównywano grupę chorych, u których rutynowo przeprowadzono badania obrazowe, z grupą pacjentów, u których TK lub PET/TK wykonywano tylko w przypadku objawów — w rezultacie nie wykazano znamiennej różnicy w zakresie częstości nawrotów, czasu wolnego od progresji czy przeżycia całkowitego [17]. Warto zauważyć, że badanie to dotyczyło pacjentów bez masy resztkowej w ocenie po zakończeniu leczenia. Liczba, a więc i koszt badań potrzebnych do wykrycia jednej wznowy były 10 razy większe w pierwszej grupie pacjentów.

Ze względu na znaczne koszty monitorowania chorych za pomocą PET/TK przeprowadzono ostatnio randomizowane badanie, w którym porównywano wartość badania PET/TK z kombinacją standardowych badań ultrasonograficznych (USG) i RTG klatki piersiowej u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Czułość w wykrywaniu wznowy była porównywalna dla obu procedur, przy znamiennej wyższej specyficzności i pozytywnej PPV (91% vs. 73%) dla kombinacji USG i RTG klatki piersiowej i nieporównywalnie mniejszej toksyczności [18].

Podsumowując, wykonywanie badań obrazowych, w szczególności PET/TK, u wszystkich chorych bezobjawowych obecnie nie jest zalecane. Przemawia za tym kilka argumentów. Po pierwsze ryzyko wznowy choroby jest stosunkowo niewielkie, po drugie badania te są obciążone istotną klinicznie kumulacyjną toksycznością. Narażenie na promieniowanie jonizujące jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych. W międzynarodowej analizie [19] oceniającej ryzyko nowotworów złośliwych u pracowników narażonych na promieniowanie jonizujące wykazano, że kumulacyjna ekspozycja przewyższająca 75 mSv zwiększa śmiertelność związaną z chorobą nowotworową o 7,3%. W retrospektywnej analizie [20] oceniającej narażenie na promieniowanie jonizujące wynikające z procedur diagnostycznych u 486 pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka stwierdzono, że średnia całkowita dawka efektywna (dawka określająca stopień narażenia całego ciała na promieniowanie) wynosiła 69 mSv na pacjenta, 46% chorych otrzymało dawkę powyżej 75 mSv, zaś 14% powyżej 150 mSv. Dla porównania średnia roczna dawka od promieniowania naturalnego dla mieszkańca Polski wynosi około 2,5 mSv, a np. dawka promieniowania otrzymana w czasie jednego badania TK klatki piersiowej odpowiada skumulowanej dwuletniej dawce promieniowania naturalnego (tab. 1). Trzecim argumentem przeciwko przeprowadzaniu ba-

Tabela 1. Uśrednione wartości dawek efektywnych otrzymywanych przez przeciętnego dorosłego chorego podczas wybranych badań radiologicznych. Dostępne na <http://www.radiologyinfo.org>

Badanie	Przybliżona dawka efektywna	Odpowiada promieniowaniu naturalnemu
RTG zęba	0,005 mSv ¹	1 dnia
RTG klatki piersiowej	0,1 mSv	10 dni
Mammografia	0,4 mSv	7 tygodni
RTG kręgosłupa	1,5 mSv	6 miesięcy
TK klatki piersiowej małą dawką	1,5 mSv	6 miesięcy
TK głowy	2 mSv	8 miesięcy
TK klatki piersiowej	7 mSv	2 lata
TK jamy brzusznej i miednicy	10 mSv	3 lat
TK jamy brzusznej i miednicy (2 fazy)	20 mSv	7 lat

RTG — badanie rentgenowskie; TK — tomografia komputerowa

¹Średnia roczna dawka od promieniowania naturalnego dla mieszkańca Polski wynosi około 2,5 mSv

dań obrazowych u bezobjawowych chorych jest brak dowodów na to, że wcześniejsze wykrycie nawrotu jest związane z lepszym rokowaniem. Wreszcie rutynowe wykonywanie tych badań wpływa niekorzystnie na jakość życia chorych, którzy są niepokojeni przypomnieniem o możliwości wznowy choroby, a także są narażani na dodatkowe, niepotrzebne procedury w przypadku wyników fałszywie pozytywnych. Na podstawie danych literaturowych można wnioskować, że istnieje grupa chorych z obecnością czynników ryzyka, którzy mogliby odnieść korzyść z takiego postępowania, wymaga to jednak potwierdzenia w badaniach prospektywnych. Należy zastrzec, że wprowadzenie do leczenia nowych leków, takich jak brentuksimab wedotinu (BV, *brentuximab vedotin*) czy przeciwciał anty-PD-1 (*programmed cell death protein 1*) i anty-PD-L1 (*programmed cell death protein ligand 1*), może zmienić dotychczasową ocenę wartości wykonywania badań obrazowych w codziennej praktyce.

Monitorowanie powikłań terapii — wtórne nowotwory

U pacjentów po leczeniu HL obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów [5], które są główną przyczyną zgonów po wielu latach od zakończenia leczenia [21, 22]. Szczyt zachorowań po zastosowaniu samej chemioterapii przypada na okres 5–9 lat od zakończenia leczenia, następnie ryzyko znacząco maleje, z kolei po leczeniu skojarzonym z RT ryzyko to rośnie systematycznie przez 20 lat i pozostaje zwiększone nawet po 25 latach od zakończenia terapii [23]. Obserwacje te potwierdza analiza dotycząca częstości występowania guzów litych u pacjentów po leczeniu HL, obejmująca prawie 19 000 osób [22]. Ponad połowę (57%) z rozpoznanych nowotworów oceniono jako występujące ze zwiększoną częstością w stosunku do

przewidywanej dla populacji ogólnej. Wykazano między innymi podwyższone ryzyko względne (RR, *relative risk*) wystąpienia raka piersi, płuca, a także nowotworów w innych lokalizacjach nad- i podprzeponowych. Ryzyko było istotnie podwyższone we wszystkich ocenianych lokalizacjach nowotworów, z wyjątkiem pęcherza moczowego i prostaty, największe (20-krotne) dla międzybłoniaka (tab. 2). Wykazywało ono zmienność w zależności od wieku chorego w chwili rozpoznania HL oraz wieku osiągniętego przez pacjenta (dla większości lokalizacji było najwyższe przy rozpoznaniu HL w młodszym wieku). Ryzyko to było zwiększone, choć w różny sposób, bez względu na początkową metodę leczenia (dane dotyczące stosowania określonych leków cytostatycznych, pół RT oraz terapii ratunkowej nie były dostępne). Interesujące i ważne praktycznie jest spostrzeżenie, że odnośnie do młodszych chorych z HL ryzyko raka piersi i jelita grubego było zwiększone w 10 do 25 lat przed osiągnięciem wieku, w którym rutynowo zaleca się badania przesiewowe.

Radioterapia istotnie zwiększa ryzyko wtórnych nowotworów. W metaanalizie przeprowadzonej przez Franklina i wsp. [24] wykazano, że leczenie skojarzone w porównaniu z RT jest związane z mniejszą częstością występowania nowotworów, prawdopodobnie z powodu mniejszej liczby wznów, wymagających intensywnej i toksycznej ratunkowej terapii. Dodanie RT do leczenia systemowego u chorych w zaawansowanym stadium HL zwiększa ryzyko drugiego nowotworu (na granicy istotności statystycznej), natomiast nie obserwowano tego u chorych we wczesnych stadiach choroby. Porównano także rodzaje napromienienia: radioterapię techniką wielkopolową (EFRT, *extended-field radiotherapy*) z radioterapią miejsc pierwotnie zajętych (IFRT, *involved-field radiotherapy*), stwierdzając znacznie większą częstość raka piersi w grupie pacjentów poddanych EFRT, bez różnic w odniesieniu do innych nowotworów.

Tabela 2. Ryzyko względne niektórych nowotworów litych po leczeniu chłoniaka Hodgkina na podstawie analizy 18 862 pacjentów (na podstawie [21])

Lokalizacja nowotworów	Liczba nowotworów u 18 862 pacjentów	RR ¹	Liczba nadmiernych nowotworów
Wszystkie guzy lite	1490		850,4
Pierś u kobiet	277	6,1 ²	174,8
Płuco	306	6,7	225,5
Opłucna	6	19,5	5,4
Tarczyca	40	3,1 ³	29,2
Żołądek	64	9,5	46,1
Okrężnica	110	4,3	53,5
Odbytnica i odbyt	35	1,8	8,8
Trzustka	33	4,7	18,5
Pęcherz moczowy	42	1,0	8,9
Nerka	32	3,1	14,7
Tkanki miękkie i kości	49	11,7	44,3
Prostata	104	1,0	11,5
Nowotwory głowy/szyi	69	5,1	49,1
Mózg	33	1,8	15,6
Czerniak	54	1,6	23
Pierwotna lokalizacja nieokreślona	70	10,6	51,8

RR (*relative risk*) — ryzyko względne

¹RR przedstawione jest łącznie dla kobiet i mężczyzn oraz dla osób z rozpoznaniem HL w wieku 30 lat i osiągniętym wiekiem 40–60 lat (10–30 lat od rozpoznania) dla wszystkich nowotworów złośliwych, poza rakiem piersi u kobiet i rakiem tarczycy; ²RR przedstawiono dla kobiet z rozpoznaniem HL w wieku 30 lat i osiągniętym wiekiem 40 lat; ³RR przy rozpoznaniu HL w wieku 30 lat i dla wszystkich wartości osiągniętego wieku (przy rozpoznaniu w 20. r. RR wynosi 8,7, w 40. r. — 1,55)

W badaniu brytyjskim [23] oceniającym pacjentów leczonych chemioterapią i w sposób skojarzony, wykazano, że ryzyko względne jest większe po leczeniu skojarzonym (RR 3,9) niż po chemioterapii (RR 2,0). Leczenie chemioterapią prowadzi do znamiennego zwiększenia ryzyka wystąpienia raka płuca, chłoniaków, białaczek i nowotworów opłucnej, a leczenie skojarzone — wszystkich wymienionych, z wyjątkiem opłucnej i dodatkowo dziesięciu innych nowotworów. Spośród wszystkich schematów chemioterapii najmniejszym ryzykiem wystąpienia wtórnego nowotworu obarczony był schemat ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazylna). W przypadku niektórych nowotworów także w tej analizie wykazano różnice w ryzyku zachorowania w zależności od wieku chorego w chwili rozpoczęcia leczenia.

Najczęstszymi guzami litymi u pacjentów po leczeniu HL są rak piersi i rak płuca. Rak piersi pojawia się zazwyczaj po 10–15 latach od zakończenia terapii [5]. Głównym czynnikiem ryzyka jest napromienianie w młodym wieku, a ryzyko zależy od dawki, jaką otrzymał gruczoł piersiowy [25] i rodzaju pola napromieniania [24, 26], co oczywiście wiąże się z otrzymaną przez pierś dawką. Przedwczesna menopauza wywiera efekt ochronny. Pacjentki po leczeniu HL z zastosowaniem RT mają

większe ryzyko zmian obustronnych, zarówno synchronicznych, jak i metachronicznych [27]. Użytecznym badaniem przesiewowym, nawet u chorych w młodym wieku, jest mammografia (MM) [5]. Powinna być zalecana nie później niż 8–10 lat od zakończenia terapii lub od 40. roku życia u pacjentek, które otrzymały napromienianie klatki piersiowej lub okolicy pachowej [2, 5]. Prospektywne badanie porównujące skuteczność MM i rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w wykrywaniu raka piersi u pacjentek, które otrzymały napromienianie polami płaszczowymi w wieku poniżej 35 lat, nie wykazało różnicy w czułości obu badań (MM 68% vs. MRI 67%) [28], jakkolwiek zastosowanie tych metod podniosło ją do 94%. Wykonywanie badania MRI zaleca się dodatkowo u kobiet, które otrzymały RT na okolicę klatki piersiowej przed 30. rokiem życia [29].

Do czynników ryzyka raka płuca należą przebyta RT, zastosowanie leków alkilujących lub etopozydu oraz palenie papierosów [23, 30]. Wykazano, że ekspozycja na promieniowanie w dawce większej niż 5 Gy lub na leki alkilujące zwiększa ryzyko tego nowotworu odpowiednio 5,9- i 4,2-krotnie oraz wzrasta wraz z dawką napromieniania i liczbą kursów chemioterapii. W przypadku chemioterapii znamienne zwiększenie ryzyka raka płuca obserwowano już w pierwszych 4 latach od zakończenia leczenia, w przypad-

ku napromieniania rozpoczynało się 5 lat i utrzymywało ponad 20 lat po terapii. W przypadku leczenia skojarzonego ryzyko to było 8-krotnie większe, a palenie papierosów dodatkowo zwiększało je ponad 20-krotnie.

Biorąc pod uwagę złe rokowanie nowotworów płuca, zasadne wydaje się wykonywanie badań przesiewowych — najlepiej stosowanie niskodawkowej tomografii komputerowej u pacjentów z czynnikami ryzyka [31], jakkolwiek brak ścisłych zaleceń odnośnie do czasu i schematu wykonywania takich badań.

Także białaczki i chłoniaki nie-Hodgkinowskie występują częściej u chorych po leczeniu HL. Czynnikiem ryzyka są zarówno leczenie systemowe (przede wszystkim schematami zawierającymi leki alkilujące i etopozyd), jak i RT. W analizie Swerdlowa [23] ryzyko tych nowotworów było większe dla leczenia skojarzonego, w przypadku chemioterapii dla schematów zawierających leki alkilujące. Z kolei w badaniu porównującym BEACOPP eskalowany (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) do podstawowego i COPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) naprzemiennie z ABVD [32], stwierdzono większą częstość występowania ostrych białaczek szpikowych (AML, *acute myeloid leukemia*) i zespołów mielodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndrome*) w grupie leczonej eskalowanym BEACOPP (3% vs. 1,5% vs. 0,4%), jakkolwiek całkowita liczba wtórnych nowotworów nie różniła się pomiędzy poszczególnymi ramionami. Warto zaznaczyć, że prawie wszystkie przypadki AML/MDS wystąpiły w pierwszych 7 latach obserwacji, a większość (64%, 9 z 14) w pierwszych 5 latach.

Monitorowanie powikłań terapii — choroby nienowotworowe

Choroby sercowo-naczyniowe

Pacjenci po leczeniu HL mają zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej i śmierci z jej przyczyny [5, 33]. Główne czynniki ryzyka to napromienianie śródpiersia oraz chemioterapia antracyklinami [2, 34]. Obserwowano różnorodne zaburzenia, także u pacjentów dotąd bezobjawowych, na przykład chorobę naczyń wieńcowych, kardiomiopatię, uszkodzenie zastawek, zmiany w osierdziu czy zaburzenia rytmu serca [35]. Objawy mogą wystąpić w każdym momencie, w przypadku RT zazwyczaj 5–10 lat po zakończeniu leczenia. Na podstawie analizy 1474 chorych [34] wykazano, że chorzy po leczeniu HL mają od 3 do 5 razy większe ryzyko poważnej choroby sercowo-naczyniowej w porównaniu z populacją ogólną. Z kolei w badaniu oceniającym zmiany w naczyniach wieńcowych u pacjentów bezobjawowych już w pierwszych 5 latach od

zakończenia leczenia stwierdzono nieprawidłowości u 15% badanych, ze znacznym wzrostem w kolejnych latach obserwacji — po 15 latach od zakończenia terapii wykazano je aż u 35% pacjentów [36]. W analizie wieloczynnikowej zaobserwowano, że czynnikami ryzyka były wiek w trakcie leczenia, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, a przede wszystkim dawka napromieniania, jaką otrzymały naczynia wieńcowe. Zależność od dawki RT — jako jednego z najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia uszkodzenia serca i zgonu z tego powodu — potwierdzono także w wielu innych badaniach [37, 38]. W prospektywnym badaniu oceniającym bezobjawowych pacjentów po RT śródpiersia, którzy otrzymali dawkę co najmniej 35 Gy, stwierdzono powszechne występowanie zmian na zastawkach, zwłaszcza w zastawce aortalnej (najczęściej niedomykalność i stenoza zastawki aortalnej, niedomykalność zastawki trójdzielnej) [39]. Ich częstość znacząco wzrastała wraz z czasem obserwacji — liczba badań echokardiograficznych potrzebna do zidentyfikowania jednego kandydata kwalifikującego się do profilaktyki zapalenia wsierdza u chorych do 10 lat po leczeniu wynosiła 13, dla chorych leczonych 11–20 lat wcześniej — 4, a dla leczonych przed ponad 20 laty — 1,6. Wyniki te potwierdzają zasadność badań echokardiograficznych, szczególnie u pacjentów napromienianych ponad 10 lat wcześniej, jakkolwiek wskazania muszą być indywidualizowane i brak jest danych na temat optymalnej częstości takich badań.

Ten sam zespół badaczy, analizując podobną grupę pacjentów po napromienianiu śródpiersia, wykazał możliwość identyfikacji chorych wymagających dalszej diagnostyki zabiegowej i leczenia z powodu choroby wieńcowej na podstawie badań wysiłkowych: echokardiografii oraz obrazowania perfuzji mięśnia serca [40]. Pacjenci, u których stwierdzono nieprawidłowości w tych badaniach, mieli wykonaną koronarografię — u 55% z nich stwierdzono stenozę naczyń wieńcowych powyżej 50%, u 22,5% — poniżej 50%, a u 22,5% nie stwierdzono zmian. Dane te potwierdzają zasadność badań bezobjawowych pacjentów po RT śródpiersia. U pacjentów, którzy otrzymali RT szyi, obserwowano również zwiększone ryzyko udaru mózgu. W badaniu oceniającym to ryzyko wśród pacjentów leczonych w dzieciństwie było ono ponad 4-krotnie wyższe [41], a czynnikiem predysponującym było przebyte napromienianie polami płaszczowymi, prawdopodobnie wskutek uszkodzenia tętnic szyjnych oraz wad zastawkowych. W innym badaniu [38] potwierdzono zależność stenozy tętnicy podobojczykowej od dawki RT na obszar szyi.

Radioterapia nie jest jedyną przyczyną zwiększonej zachorowalności na choroby układu krążenia. W przeprowadzonej ostatnio analizie oceniającej ryzyko chorób sercowo-naczyniowych po leczeniu HL [42] potwierdzono niekorzystny wpływ leczenia antracyklinami — chemioterapia z ich udziałem zwiększała ryzyko uszkodzenia

zastawek 1,5 razy, a zastoinowej niewydolności serca — 3-krotnie. Tu także wykazano niekorzystne działanie RT śródpiersia, która podnosiła ryzyko choroby wieńcowej 2,7-krotnie, chorób zastawek — 6,6-krotnie, a zastoinowej niewydolności serca — 2,7-krotnie. To niekorzystne działanie w przypadku stosowania obu metod leczenia kumulowało się — największe ryzyko dotyczyło pacjentów leczonych poniżej 25. roku życia i utrzymywało się ponad 35 lat po zakończeniu leczenia.

Podkreśla się także rolę klasycznych, możliwych do modyfikacji czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze czy palenie papierosów [38, 43]. Istnieją dane, które sugerują, iż ocena lipidogramu co trzy lata oraz wprowadzenie terapii statynami u wymagających tego pacjentów może zmniejszyć liczbę zgonów sercowych. Wprowadzając taką profilaktykę, należy brać pod uwagę inne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i odpowiednio je modyfikować [44].

Choroby tarczycy

Zaburzenia czynności tarczycy dotyczą około 50% pacjentów, którzy otrzymali RT szyi lub górnego śródpiersia [2, 45]. Zdecydowana większość (90%) to niedoczynność tarczycy, z czego około połowa przebiega subklinicznie. Najczęściej występuje do 5 lat od zakończenia leczenia, jakkolwiek zwiększone ryzyko utrzymuje się jeszcze ponad 20 lat, a dodatkowymi czynnikami ryzyka są starszy wiek, płeć żeńska oraz zastosowanie wyższej dawki napromieniania [46]. Także inne zaburzenia, na przykład choroba Gravesa-Baseдова, występują zdecydowanie częściej w tej grupie chorych. Nie można zapominać o znacznie wyższym ryzyku wystąpienia raka tarczycy [22, 45], który zdecydowanie częściej dotyczy chorych napromienianych w młodym wieku.

Choroby płuc

Dwa główne czynniki ryzyka uszkodzenia płuc to RT oraz stosowanie bleomycyny. Ostre popromienne zapalenie płuc dotyczy 3–10% chorych napromienianych na śródpiersie [5, 47]. W prospektywnym badaniu oceniającym funkcje płuc w trakcie i w przeciągu roku od zakończeniu leczenia u pacjentów leczonych schematami zawierającymi bleomycynę, z których część była dodatkowo napromieniana (48), u 12% pacjentów wystąpiła objawowa toksyczność płucna związana ze stosowaniem bleomycyny (czynnikiem predysponującym był straszny wiek), a 13% pacjentów napromienianych rozwinęło popromienne zapalenie płuc. Opóźnienie funkcji płuc (ocenianej jako zmiana pojemności dyfuzyjnej) stwierdzono u 35% pacjentów po 6 miesiącach i 25% po 12 miesiącach, a większość z nich była bezobjawowych.

W przypadku stosowania jedynie chemioterapii pojemność dyfuzyjna była znamienne obniżona po miesiącu od zakończenia leczenia, ale wracała do normy w 6 miesiącu obserwacji. Dodanie RT nie skutkowało dalszym znamionym jej zmniejszeniem, jakkolwiek powodowało utrzymywanie się go także rok po zakończeniu leczenia. Czynnikiem ryzyka były dawka i objętość napromienionych płuc oraz palenie papierosów.

Istnieją dane sugerujące, że stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) nasila toksyczność płucną związaną ze stosowaniem bleomycyny. Wykazano, że znamienne częściej występowała ona u chorych, u których stosowano G-CSF (26% vs. 9%), a jej obecność była związana z obniżeniem przeżycia pięcioletniego (63% vs. 90%). Czynnikiem ryzyka był wiek powyżej 40 lat [49]. Dane te nakazują ostrożność w stosowaniu czynników wzrostu w trakcie chemioterapii z bleomycyną, tym bardziej, że wykazano, iż pacjenci poddani chemioterapii według schematu ABVD mogą być bezpiecznie leczeni z zachowaniem należącej dawki bez stosowania G-CSF, pomimo wystąpienia neutropenii, a nawet agranulocytozy w momencie podawania kolejnej dawki leczenia [50, 51].

Ze względu na nasiloną pneumotoksyczność przeciwskazane jest łączenie bleomycyny z BV [52], wydaje się także, że należy unikać jednoczesnego stosowania BV z gemcytabiną lub RT.

W celu ograniczenia powikłań płucnych, związanych ze stosowaniem bleomycyny, podejmowano próby omińnięcia tego leku w protokołach chemioterapii. W przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą, leczonych eskalowanym BEACOPP, istnieją dane o możliwości zaprzestania stosowania bleomycyny po 4 kursie chemioterapii, bez wpływu na skuteczność leczenia [53]. Podobne wnioski dotyczą chorych z zaważowanym HL leczonych schematem ABVD — w przypadku negatywnego badania PET po II kursie chemioterapii, omińnięcie bleomycyny w kolejnych 4 kursach nie powodowało zmniejszenia skuteczności terapii, natomiast ograniczało jej toksyczność [54]. Natomiast w przypadku pacjentów z wczesną postacią HL, bez czynników ryzyka, leczonych 2 kursami ABVD i IFRT, pominięcie bleomycyny zmniejsza skuteczność leczenia [55].

Późne powikłanie w postaci włóknienia płuc jest znamionym czynnikiem ryzyka zespołu przewlekłego zmęczenia, znacznie pogarszającego jakość życia pacjentów po leczeniu HL [56].

Opóźnienie funkcji gonad

Ryzyko trwałego uszkodzenia gonad związane jest przede wszystkim z leczeniem agresywnymi schematami chemioterapii oraz z RT. Najczęściej stosowany obecnie schemat ABVD wydaje się nie mieć niekorzystnego

wpływu na płodność [57, 58]. Z kolei stosowanie eskalowanego BEACOPP w porównaniu z innymi schematami chemioterapii wiąże się ze znacznym ryzykiem braku miesiączki u kobiet [59], a najbardziej narażone są pacjentki z dużym zaawansowaniem choroby, leczone powyżej 30. roku życia i niestosujące doustnej antykoncepcji podczas chemioterapii. W przypadku mężczyzn stosowanie protokołu BEACOPP, zarówno w dawkach podstawowych, jak i eskalowanych, skutkuje u prawie 90% z nich azoospermią, jakkolwiek należy podkreślić, że aż u 77% pacjentów stwierdzono dyspermię już przy rozpoznaniu zaawansowanego HL [60]. U większości pacjentów stwierdzono także nieprawidłowe stężenia hormonów po leczeniu: folitropiny (FSH, *follicle-stimulating hormone*) u 93%, hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) u 21% i testosteronu u 57% chorych, i tu także nie stwierdzono różnicy w zależności od rodzaju stosowanego schematu BEACOPP.

Neuropatia

Neuropatia jest typowym działaniem niepożądanym alkaloidów barwinka różowatego (*Vinca rosea*), a nępalnymi czynnikami ryzyka są starszy wiek oraz choroby współistniejące, na przykład cukrzyca. Powikłania 3. i wyższego stopnia są rzadkie, w przypadku chemioterapii ABVD objawy neuropatii czuciowej stwierdza się u około 3% pacjentów, a ruchowej u 2% chorych [61], jakkolwiek powyżej 60. roku życia występują u odpowiednio 12% i 8% pacjentów [62]. W przypadku wystąpienia neurotoksyczności u chorych z zaawansowaną chorobą leczonych eskalowanym BEACOPP istnieją dane o możliwości zaprzestania stosowania winkrystyny od 4. kursu chemioterapii, bez wpływu na skuteczność leczenia [53].

Obwodową polineuropatię wywołuje również BV. Częściej występują powikłania czuciowe — stwierdza się je u 42–74% pacjentów [63–65], a częstość występowania zależy od wieku i chorób współistniejących, przebytego wcześniej leczenia i czasu prowadzonej terapii. Poważne powikłania od 3. stopnia dotyczą 8–15% chorych. Objawy ruchowe są rzadsze, jakkolwiek także istotne i mogą dotyczyć nawet 23% pacjentów [66]. Wydłużenie przerw między kursami i redukcja dawki zazwyczaj pozwalają na kontynuację leczenia bez poważnych następstw.

Inne powikłania

Pacjenci, którzy wymagali procedury auto- czy alloprzeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego, a także poddani RT obejmującej śledzionę, mają zwiększone ryzyko infekcji związanej

z przedłużającą się immunosupresją. Nie można zapominać o zespole przewlekłego zmęczenia, który dotyczy zarówno sfery psychicznej, jak i fizycznej [56], a także o ocenie jakości życia i powrotu do funkcji społecznych, rodzinnych i zawodowych.

Rekomendacje dotyczące wczesnego i późnego monitorowania chorych po zakończeniu leczenia

Ze względu na brak dokładnych wytycznych oraz dowodów o wysokim stopniu wiarygodności monitorowanie pacjentów po leczeniu HL opiera się głównie na praktyce własnej ośrodków oraz doświadczeniu lekarza prowadzącego. Z informacji od autorów tego opracowania wynika, że rozbieżności w monitorowaniu chorych z HL po zakończeniu leczenia między polskimi ośrodkami są znaczne. Wprawdzie w pewnej mierze częstość wizyt kontrolnych oraz rodzaj wykonywanych badań zależą od wielu czynników, takich jak wiek pacjenta, stopień zaawansowania, rodzaj zastosowanej terapii, wyników badania PET/TK w trakcie leczenia oraz zgłaszanych objawów, to jednak Sekcja Chłoniaka Hodgkina PLRG podjęła się przygotowania [na podstawie 1, 2, 67, 68] zaleceń dotyczących monitorowania bezobjawowych pacjentów, które mogą być pomocne w codziennej praktyce klinicznej. Pojawienie się objawów wymaga oczywiście odrębnego postępowania.

1. Wykonanie badania PET/TK na zakończenie terapii (4–6 tygodni po chemioterapii i 3 miesiące po leczeniu skojarzonym z RT) w celu potwierdzenia remisji metabolicznej (punktacja wg skali z Deauville 1, 2, 3).
2. Wizyty kontrolne co 3 miesiące przez pierwszy rok, następnie co 4 miesiące w drugim roku, w roku trzecim co pół roku a następnie raz w roku do końca życia. Przy każdej wizycie:
 - a. badanie podmiotowe i przedmiotowe;
 - b. edukacja pacjentów: możliwe objawy wznowy i powikłań leczenia, zalecanie prozdrowotnego trybu życia, samobadanie piersi u kobiet;
 - c. ocena jakości życia, funkcji psychospołecznych.
3. Badania laboratoryjne:
 - a. przy każdej wizycie: morfologia, OB, CRP i aktywność LDH;
 - b. inne badania biochemiczne — według uznania lekarza prowadzącego;
 - c. oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) raz w roku u pacjentów, którzy przebyli RT szyi lub górnego śródpiersia;
 - d. zalecanie badania hormonów płciowych i nasienia u młodych pacjentów starających się o po-

- tomstwo po zakończeniu leczenia, szczególnie leczonych agresywnymi schematami chemioterapii lub RT z objęciem gonad;
- e. lipidogram co 2–3 lata po 5 latach od zakończenia leczenia, szczególnie u pacjentów z grupy ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
4. Wykonywanie badań obrazowych u pacjentów bezobjawowych w celu wykrycia wznowy nie jest zalecane. Jedynym wyjątkiem mogą być chorzy z następującymi czynnikami ryzyka szybkiej wznowy, u których można powtórzyć badanie PET/TK po 6 miesiącach od tego badania wykonanego na zakończenie leczenia:
 - a. dodatnie (punktacja z Deauville 4 i 5) wczesne (rekomentowane po 2 cyklu chemioterapii) badanie PET/TK;
 - b. rezydualny wychwyty (punktacja wg skali z Deauville 3) w badaniu PET/TK po zakończeniu leczenia;
 - c. pierwotne zajęcie okolic pozawęzłowych (w szczególności szpiku kostnego, kości, płuc).
 5. Monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi przy każdej wizycie, badanie echokardiograficzne po zakończeniu leczenia oraz ponownie po 5 latach, USG tętnic szyjnych po 10 latach u pacjentów z grupy ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
 6. Niskodawkowa TK/RTG klatki piersiowej po 5 latach (u pacjentów leczonych lekami alkilującymi po 3 latach), szczególnie w grupach ryzyka rozwoju raka płuca (nikotynizm).
 7. Mammografia, USG lub MRI piersi (MRI szczególnie u pacjentek napromienianych przed 30. rż.) po 8–10 latach od leczenia lub od 40. roku życia, u pacjentek napromienianych na klatkę piersiową lub okolice pachową.
 8. Kolonoskopia co 10 lat — należy rozważyć pierwsze badanie już około 40. roku życia.
 9. Zalecanie corocznego szczepienia przeciwko grypie.
 10. Zalecanie szczepień przeciwko meningokokom, pneumokokom i *haemophilus influenzae* co 5 lat u chorych po splenektomii lub RT z objęciem śledziony.

Piśmiennictwo

1. Wróbel T., Chłoniak Hodgkina. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). Onkologia Kliniczna, t. III, 2015: 1423.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2015, dostępne na www.nccn.org
3. Radford J.A., Eardley A., Woodman C., Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ* 1997; 314: 343–346.
4. Torrey M.J., Poen J.C., Hoppe R.T. Detection of relapse in early-stage Hodgkin disease: role of routine follow-up studies. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1123–1130.
5. Ha C.S., Hodgson D.C., Advani R. i wsp. ACR appropriateness criteria follow-up of Hodgkin lymphoma. *J. Am. Coll. Radiol.* 2014; 11 (11): 1026–1033.
6. Dryver E.T., Jernstrom H., Tompkins K., Buckstein R., Imrie K.R. Follow-up of patients with Hodgkin disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 482–486.
7. Xavier M.F., Schuster S.J., Andreadis C. i wsp. Detection of relapse in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Hodgkin's lymphoma (HL): observations and implications for post-remission radiologic surveillance. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2006; 108: 2428.
8. Zinzani P.L., Stefoni V., Tani M. i wsp. Role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1781–1787.
9. Mocikova H., Obrtlíkova P., Vackova B., Trnny M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (6): 1222–1227.
10. El-Galaly T.C., Mylam K.J., Brown P. i wsp. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2012; 97: 931–936.
11. Lee A.I., Zuckerman D.S., Van den Abbeele A.D. i wsp. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer* 2010; 116: 3835–3842.
12. Maeda L.S., Horning S.J., Igaru A.H. i wsp. Role of FDG-PET/CT Surveillance for Patients with Classical Hodgkin's Disease in First Complete Response: The Stanford University Experience. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2009; 114: 1563.
13. Petrausch U., Samaras P., Veit-Haibach P. i wsp. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1053–1057.
14. Basciano B.A., Moskowitz C., Zelenetz A.D. Impact of routine surveillance imaging on the outcome of patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2009; 114: 1558.
15. Friedmann A.M., Wolfson J.A., Hudson M.M. i wsp. Relapse after treatment of pediatric Hodgkin lymphoma: outcome and role of surveillance after end of therapy. *Pediatr. Blood Cancer* 2013; 60: 1458–1463.
16. Voss S.D., Chen L., Constine L.S. i wsp. Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in intermediate- and advanced-stage pediatric Hodgkin's lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (21): 2635–2640.
17. Dann E.J., Berkahn L., Mashiah T. i wsp. Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. *Br. J. Haematol.* 2014; 164 (5): 694–700.
18. Picardi M., Pugliese N., Cirillo M. i wsp. Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission—a randomized trial of routine surveillance imaging procedures. *Radiology* 2014; 272 (1): 262.
19. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. i wsp. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat. Res.* 2007; 167 (4): 396–416.
20. Crowley M.P., O'Neill S.B., O'Neill D.C. i wsp. Radiation Exposure From Diagnostic Imaging in Patients with Lymphoma — The Cost Of The Cure? 55th ASH annual Meeting 2013, Abstract 557 from session 901: Health Services and Outcomes Research: Survivorship and Standardization of Care.
21. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., Klokman W.J. i wsp. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3431–3439.
22. 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.
23. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Smith P. i wsp. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4096–4104.
24. Franklin J., Pluetschow A., Paus M. i wsp. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trias. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1749–1760.
25. Van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Stovall M. i wsp. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 971–980.
26. 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.
27. Elkin E.B., Klem M.L., Gonzales A.M. i wsp. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2466–2473.
28. Ng A.K., Garber J.E., Diller L.R. i wsp. Prospective study of the efficacy of breast MRI and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2282–2288.

29. Saslow D., Boetes C., Burke W. i wsp.; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J. Clin.* 2007; 57 (2): 75–89.
30. Travis L.B., Gospodarowicz M., Curtis R.E. i wsp. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 182–192.
31. Das P., Ng A.K., Earle C.C., Mauch P.M., Kuntz K.M. Computed tomography screening for lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: decision analysis and cost-effectiveness analysis. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 785–793.
32. Engert A., Diehl V., Franklin J. i wsp. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4548–4554.
33. 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.
34. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., De Bruin M.L. i wsp. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109 (5): 1878–1886.
35. Carver J.R., Shapiro C.L., Ng A. i wsp. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3991–4008.
36. Girinsky T., M'Kacher R., Lessard N. i wsp. Prospective Coronary Heart Disease Screening in Asymptomatic Hodgkin Lymphoma Patients Using Coronary Computed Tomography Angiography: Results and Risk Factor Analysis. *IJROBP* 2014; 89, 1: 59–66.
37. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949–1955.
38. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., Mendenhall N.P. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290: 2831–2837.
39. Heidenreich P.A., Hancock S.L., Lee B.K., Mariscal C.S., Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 743–749.
40. Heidenreich P.A., Schnittger I., Strauss H.W. i wsp. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 43–49.
41. Bowers D.C., McNeil D.E., Liu Y. i wsp. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's Disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (27): 6508–6515.
42. Van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Janus C.P. i wsp. Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma Treatment: 40-Year Disease Risk. *JAMA Int. Med.* 2015; 27. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180
43. Glanzmann C., Huguenin P., Lutolf U.M., Maire R., Jenni R., Gumpfenberg V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 1994; 30: 43–54.
44. Chen A.B., Punglia R.S., Kuntz K.M., Mauch P.M., Ng A.K. Cost effectiveness and screening interval of lipid screening in Hodgkin's lymphoma survivors. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5383–5389.
45. Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 599–605.
46. Sklar C., Whitton J., Mertens A. i wsp. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3227–3232.
47. Koh E.S., Sun A., Tran T.H. i wsp. Clinical dose-volume histogram analysis in predicting radiation pneumonitis in Hodgkin's lymphoma. *IJROBP* 2006; 66: 223–228.
48. Ng A.K., Li S., Neuberg D. i wsp. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1754–1758.
49. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. i wsp. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (30): 7614–7620.
50. Evens A.M., Cilley J., Ortiz T. i wsp. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br. J. Haematol.* 2007; 137 (6): 545–552.
51. Boleti E., Mead G.M. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann. Oncol.* 2007; 18 (2): 376–380.
52. Younes A., Connors J.M., Park S.I. i wsp. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (13): 1348–1356.
53. Haverkamp H., Böll B., Eichenauer D.A. i wsp. Impact of Bleomycin and Vincristine Dose Reductions in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With BEACOPP: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD12 and HD15 Trials. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (22): 2430–2436.
54. Johnson P.W., Federico M., Fossa A. i wsp. Response rates and toxicity of response-adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma: Initial results from the International RATHL Study. *Haematologica* 2013; 98: 2.
55. Behringer K., Goergen H., Hitz F. i wsp. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 385 (9976): 1418–1427.
56. Knobel H., Havard Loge J., Lund M.B., Forfang K., Nome O., Kaasa S. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3226–3233.
57. Hodgson D.C., Pintilie M., Gitterman L. i wsp. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol. Oncol.* 2007; 25: 11–15.
58. Kulkarni S.S., Sastry P.S., Saikia T.K., Parikh P.M., Gopal R., Advani S.H. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am. J. Clin. Oncol.* 1997; 20: 354–357.
59. Behringer K., Breuer K., Reineke T. i wsp. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7555–7564.
60. Sieniawski M., Reineke T., Nogova L. i wsp. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 71–76.
61. Gordon L.I., Hong F., Fisher R.I. i wsp. Randomized Phase III Trial of ABVD Versus Stanford V With or Without Radiation Therapy in Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (6): 684–691.
62. Evens A.M., Hong F., Gordon L.I. i wsp. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br. J. Haematol.* 2013; 161 (1): 76–86.
63. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. i wsp. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (18): 2183–2189.
64. Gopal A.K., Bartlett N.L., Forero-Torres A. i wsp. Brentuximab vedotin in patients aged 60 years or older with relapsed or refractory CD30-positive lymphomas: a retrospective evaluation of safety and efficacy. *Leuk. Lymphoma* 2014; 55 (10): 2328–2334.
65. Forero-Torres A., Bartlett N.L., Berryman R.B. i wsp. Extended treatment with brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive hematological malignancies. *Leuk. Lymphoma* 2015; 56 (4): 1151–1153.
66. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. i wsp. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1853–1862.
67. Wróbel T., Chłoniak Hodgkina. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. *Onkol. Prakt. Klin.*, tom 9, supl. B, 2013; 989.
68. Eichenauer D.A., Engert A., André M. i wsp. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (supl. 3): iii70–iii75.