

Chłoniak Hodgkina

Tomasz Wróbel

Definicja

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Charakteryzuje się obecnością olbrzymich nowotworowych komórek Reed-Sternberga o wielopłatowym jądrze oraz dużych jednojądrzastych komórek Hodgkina, które indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących nacieki ziarnicy (stąd dawna nazwa ziarnica złośliwa).

Epidemiologia

Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi około 2–3 przypadki/100 000/rok, z niewielką przewagą u mężczyzn (1,3:1). Obserwuje się 2 szczyty zachorowań: w 3. dekadzie życia i po 50. roku życia. W krajach rozwijających się choroba częściej występuje w dzieciństwie.

Etiopatogeneza

Etiologia choroby pozostaje niewyjaśniona. Brak też zdefiniowanych czynników ryzyka jej rozwoju. Komórki Reed-Sternberga stanowią około 2% populacji komórek węzła chłonnego. Mają one charakter monoklonalny i w 98% przypadków wywodzą się z limfocytów B (co potwierdzają badania rearanzacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin). Cechują się także wysoką ekspresją czynnika transkrypcyjnego NF- κ B.

Wykazano pewne zależności epidemiologiczne, które mogą mieć związek z wystąpieniem choroby. U rodzeństwa tej samej płci pacjentów z HL ryzyko rozwoju choroby jest 10-krotnie większe. W przypadku bliźniąt jednojajowych chorych na HL ryzyko rozwoju choroby u rodzeństwa jest 99-krotnie większe niż u bliźniąt dwujajowych. Ponadto większe ryzyko zachorowania wiąże się z wyższym statusem socjoekonomicznym i mniejszą liczbą rodzeństwa, co

prawdopodobnie wynika z mniejszej ekspozycji na czynniki zakaźne w dzieciństwie. Zależności te wskazują na predyspozycje genetyczne i/lub znaczenie czynników infekcyjnych lub środowiskowych w etiologii choroby.

Badania epidemiologiczne i serologiczne wskazują na związek zakażenia wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) z rozwojem HL. Genom EBV jest wykrywany w 20–80% materiału histologicznego z węzłów chłonnych. Dane epidemiologiczne wskazują na większą częstość zachorowań na HL u osób zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). U pacjentów z HIV choroba występuje zazwyczaj w stadiach zaawansowanych, nierzadko w lokalizacji pozawęzłowej. U osób palących tytoń częstość zachorowań na HL jest około 2-krotnie większa.

Obraz kliniczny

Chłoniak Hodgkina zajmuje głównie węzły chłonne. Podstawowym objawem jest nieboleśne powiększenie węzłów chłonnych. Ponad 80% pacjentów zgłasza się do lekarza z powodu limfadenopatii obwodowej zlokalizowanej powyżej przepony, często z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych przedniego śródpiersia. Najczęściej w przebiegu HL dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych szyjnych, nadobojczykowych i pachowych. Śledziona jest nacieczona w około 30% przypadków. Powiększenie węzłów chłonnych o lokalizacji wyłącznie podprzeponowej dotyczy jedynie 10–20% chorych. Układowa limfadenopatia występuje rzadko, podobnie jak zajęcie pierścienia Waldeyera, tylnego śródpiersia czy węzłów kręzkowych.

Powiększeniu węzłów chłonnych często nie towarzyszą żadne inne dolegliwości. Objawy systemowe, takie jak gorączka, nocne poty oraz zmniejszenie masy ciała (> 10% w ciągu 6 mies.), występują u około 30% pacjentów. Chorobie może też towarzyszyć uporczywy świąd skóry. U niektórych pacjentów po spożyciu alkoholu pojawia się ból zajętych węzłów chłonnych. Objawy systemowe częściej występują u starszych chorych i wiążą się z niekorzystnym rokowaniem. Przy czym uważa się, że jednoczesne występowanie gorączki i zmniejszenia masy ciała jest rokowniczo bardziej niekorzystne niż obecność samej nadpotliwości. Duża masa węzłowa w śródpiersiu może powodować uporczywy kaszel, duszność oraz objawy zespołu żyły głównej górnej.

Lokalizacja pozawęzłowa HL jest rzadka. Choroba może się wtedy szerzyć przez ciągłość lub rozsiewać drogą krwionośną. Do najczęściej zajmowanych narządów pozalimfatycznych należą: płuca, wątroba, szpik kostny i kości.

Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania jest ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Od 1994 roku wyróżnia się 2 podstawowe typy choroby: klasyczny (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*), obejmujący niemal 95% przypadków, oraz znacznie rzadszy (5%) — guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant HL*). Ten ostatni występuje najczęściej u mężczyzn i zwykle objawia się ograniczonym zajęciem węzłów chłonnych szyjnych bez towarzyszących objawów ogólnych. W tej postaci choroby mogą być zajęte węzły kręzkowe, zwykle nie obserwuje się zajęcia śródpiersia. Ma tendencję do późnych nawrotów. Ze względu na ekspresję antygenu CD20 możliwe jest jej leczenie z zastosowaniem rytuksymabu.

Typ klasyczny HL jest podzielony histopatologicznie ze względu na zróżnicowanie środowiska komórkowego otaczającego komórki nowotworowe na 4 podtypy: 1) stwardnienia guzkowego (NS, *nodular sclerosis*; 60–80% rozpoznań), 2) postaci mieszanokomórkowej (MC, *mixed cellularity*; 15–20% rozpoznań), 3) postaci bogatej w limfocyty (LR, *lymphocyte-rich*; 5% rozpoznań), 4) postaci ubogiej w limfocyty (LD, *lymphocyte-depleted*; < 1% rozpoznań) (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Podtyp NS jest zwykle rozpoznawany u młodych pacjentów, szczególnie u kobiet, we wczesnym stadium choroby o lokalizacji nadprzeponowej. Podtyp MC częściej niż NS jest stwierdzany w lokalizacji podprzeponowej oraz u mężczyzn w stadiach zaawansowanych z objawami B. Podtyp LD jest rozpoznawany zwykle u osób starszych oraz w przebiegu zakażenia HIV. Rozpoznanie następuje zwykle w zaawansowanym stadium, częściej niż w innych podtypach występuje lokalizacja pozawęzłowa, a przebieg kliniczny jest bardziej agresywny. Ten podtyp jest obecnie coraz rzadziej rozpoznawany, część z dotychczas zdiagnozowanych przypadków spełniała kryteria rozpoznania chłoniaka anaplastycznego. Rokowanie w postaci MC i LD jest gorsze niż w NS. Oprócz wspomnianych podtypów, w CHL dodatkowo występuje podtyp LR, poprzednio często mylony z NLPHL. Rozpoznaje się go rzadko, głównie u starszych mężczyzn. Choroba zwykle jest ograniczona, a rokowanie bardzo dobre.

Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne HL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego (CS, *clinical stage*), której podstawy opracowano po raz pierwszy na konferencji w Ann Arbor w 1971 roku, z modyfikacją w Cotswolds w 1998 roku. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych (oznaczane cyframi rzymskimi), obecność lub nieobecność objawów ogólnych, określanych odpowiednio literą B lub A, oraz uwzględnia dodatkowe litery — E w przypadku zajęcia narządu pozalimfatycznego przez ciągłość i X w przypadku obecności zmiany masywnej. Ta ostatnia sama w sobie stanowi powszechnie akceptowany niekorzystny czynnik rokowniczy. W śródpiersiu stwierdza się ją, gdy jego szerokość przekracza 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej na wysokości Th5–6, a w innych lokalizacjach, gdy jakkolwiek wymiar poprzeczny zmiany przekracza 10 cm (tab. 48).

Informacje dotyczące wyjściowego stanu zaawansowania choroby są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu terapii pozwala także określić jej skuteczność. W tym celu u każdego chorego z rozpoznaniem HL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe. Szczegółowy wywiad powinien uwzględnić obecność objawów ogólnych. W badaniu przedmiotowym szczególną uwagę należy zwrócić na ocenę obwodowych węzłów chłonnych, obecność płynów w jamach ciała, występowanie cech zespołu żyły głównej górnej, hepatosplenomegalie, odnotowanie stopnia sprawności według skali Karnofsky'ego i/lub Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

W badaniach laboratoryjnych należy ocenić wartość OB, która ma znaczenie rokownicze we wczesnych stadiach choroby oraz koreluje z odpowiedzią na leczenie i z nawrotem choroby. W każdym przypadku należy wykonać: mielogram i trepanobiopsję szpiku, morfologię krwi obwodowej z rozmazem (często obserwuje się granulocytozę, limfopenię oraz nadpłytkowość i niedokrwistość), badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, oznaczyć aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), stężenie β_2 -mikroglobuliny, pro-

Tabela 48. Stopień zaawansowania chłoniaka Hodgkina według klasyfikacji Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds

Kryteria
I — zajęcie pojedynczej grupy węzłowej lub narządu limfatycznego (śledziona, grasica, pierścień Waldeyera) albo ograniczone zajęcie 1 narządu pozalimfatycznego (IE)
II — zajęcie 2 lub więcej grup węzłowych albo narządu limfatycznego lub zajęcie ograniczone przez ciągłość pojedynczego narządu pozalimfatycznego po jednej stronie przepony
III — zajęcie grup węzłowych lub narządu limfatycznego albo zajęcie ograniczone przez ciągłość pojedynczego narządu pozalimfatycznego po obu stronach przepony
IV — rozlane albo uogólnione zajęcie co najmniej 1 narządu pozalimfatycznego z zajęciem grup węzłowych lub bez niego
A — bez objawów B
B — objawy B (tj. niewyjaśniona gorączka > 38°C, zlewne nocne poty, niezamierzona utrata masy ciała > 10% w ciągu 6 mies.)
X — obecność masywnych zmian (poszerzenie śródpiersia o > 1/3 szerokości klatki piersiowej na wysokości Th5/6 lub wielkość zmiany węzłowej > 10 cm)
E — zajęcie odosobnione pojedynczego narządu pozalimfatycznego lub przez ciągłość z zajętych węzłów (z wyjątkiem zajęcia wątroby lub szpiku kostnego)

teinogram, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), wykonać badania wirusologiczne w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV, a także elektrokardiogram i echokardiografię w celu oceny frakcji wyrzutowej serca.

Badania obrazowe, w tym tomografia komputerowa (KT) klatki piersiowej +/- szyi, jamy brzusznej i miednicy, umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji HL niedostępnych w badaniu przedmiotowym. Rezonans magnetyczny wykonuje się rzadko, do różnicowania zmian naciekowych w tkankach miękkich oraz w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badania endoskopowe również wykonuje się rzadko, w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) jest coraz częściej wykorzystywana w ocenie stopnia zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia. Wykonanie badania PET przed wdrożeniem leczenia pozwala także na użycie tej metody, poprzez porównanie zmian aktywności metabolicznej narządów zajętych przez HL, do wczesnej oceny terapii oraz do kontroli po zakończeniu procesu terapeutycznego.

Czynniki rokownicze

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym w HL jest stopień zaawansowania choroby. Inne czynniki rokownicze określające przynależność do 3 grup rokowniczych (postaci wczesnej o korzystnym rokowaniu, postaci wczesnej o niekorzystnym rokowaniu oraz postaci zaawansowanej) stosowane przez największe grupy badawcze nie są jednakowe (tab. 49). W codziennej praktyce można przyjąć, że do grupy chorych z postacią wczesną HL o korzystnym rokowaniu można zaliczyć osoby w CS I lub II bez objawów ogólnych, bez zmian masywnych, poniżej 40. roku życia, z OB poniżej 50 mm/godz., z rozpoznaniem histopatologicznym NPLHL lub NS. Do grupy z postacią

Tabela 49. Podział chorych na chłoniaka Hodgkina w zależności od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)* i *German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG)*

Grupy chorych	EORTC/GELA	GHSG
Z wczesną postacią HL o korzystnym rokowaniu bez czynników ryzyka	CS I–II bez czynników ryzyka (nadprzeponowa)	CS I–II bez czynników ryzyka
Z wczesną postacią HL o niekorzystnym rokowaniu z czynnikami ryzyka (pośrednia)	CS I–II z ≥ 1 czynnikiem ryzyka (nadprzeponowa)	CS I, IIA z ≥ 1 czynnikiem ryzyka CS IIB z C/D, ale bez A/B
Z zaawansowaną postacią HL	CS III–IV	CS IIB z A/B CS III–IV
Czynniki ryzyka	A. Duże śródpiersie B. Wiek ≥ 50 lat C. Podwyższone OB D. Zajęcie ≥ 4 regionów	A. Duże śródpiersie B. Lokalizacja pozawęzłowa C. Podwyższone OB D. Zajęcie ≥ 3 regionów

CS — stopień zaawansowania klinicznego; HL — chłoniak Hodgkina

Tabela 50. Obciążające czynniki rokownicze według Międzynarodowego Wskaźnika Prognozy dla zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina

Stężenie albumin w surowicy < 40 g/l
Stężenie hemoglobiny $< 10,5$ g/dl
Płęć męska
Wiek > 45 lat
Stadium zaawansowania IV według Ann Arbor
Liczba leukocytów > 15 g/l
Liczba limfocytów $< 0,6$ g/l lub 8% w rozmazie krwi obwodowej

zaawansowaną należy włączyć chorych w CS III i IV, bez względu na obecność objawów ogólnych, oraz część chorych w stopniu I i II, szczególnie tych z obecnością objawów ogólnych, z dużą masą w śródpiersiu lub z zajęciem obszarów pozawęzłowych. Chorych w stopniu I i II bez objawów ogólnych i bez zmian masywnych, ale z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak OB powyżej 50 mm/godz., zajęcie 4 lub więcej grup węzłowych, rozpoznanie histopatologiczne MC lub LD i/lub wiek powyżej 40 lat, należy klasyfikować jako chorych z postacią wczesną, ale o niekorzystnym rokowaniu.

U chorych z zaawansowaną postacią HL dodatkowym użytecznym narzędziem rokowniczym okazał się Międzynarodowy Wskaźnik Prognozy (IPS, *International Prognostic Score*). Uwzględnia on 7 czynników rokowniczych przedstawionych w tabeli 50 — obecność każdego z nich niezależnie wiąże się z krótszym o około 8% czasem wolnym od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i całkowitym czasem przeżycia (OS, *overall survival*). Klasyfikuje on chorych do 2 grup rokowniczych: niskiego (maks. 2 niekorzystne czynniki) oraz wysokiego ryzyka (> 2 niekorzystne czynniki).

Praktyczne zastosowanie IPS wydaje się obecnie ograniczone. Coraz większe znaczenie prognostyczne zyskuje natomiast badanie PET: w zaawansowanym HL dodatni wynik badania PET wykonany po 2 cyklach ABVD (adriamycyna, bleomycyna, vinblastyna, dakarbazyna) jest niezależnym od IPS niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Rokownicze znaczenie badania PET po 2 cyklach chemioterapii u chorych we wczesnych stadiach choroby nie zostało jednoznacznie potwierdzone.

Różnicowanie

Obraz histologiczny cHL jest bardzo charakterystyczny. Chłoniak Hodgkina powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniaki rozlane z dużych komórek B, chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (patrz rozdziały *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B* i *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

Leczenie

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia.

Chorzy w stadium wczesnym i pośrednim (CS I–IIB z czynnikami ryzyka C/D wg GHSG)

Leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. Badania grupy niemieckiej (HD10) wskazują, że u chorych z grupy niskiego ryzyka [stadium wczesne choroby wg *German Hodgkin Lymphoma Study Group* (GHSG) i *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)/*Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte* (GELA)] wystarczające jest zastosowanie 2 cykli ABVD i IF-RT (*involved-field radiotherapy*) w dawce 20 Gy. Natomiast u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka (stadium pośrednie choroby wg GHSG i EORTC/GELA) powinno się stosować 4 cykle ABVD i IF-RT w dawce 30 Gy. Alternatywą w tej grupie pacjentów są 2 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) i 2 cykle ABVD, a następnie IF-RT w dawce 30 Gy. Radioterapia uzupełniająca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza (*bulky*), zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu.

Możliwość ograniczenia leczenia do samej chemioterapii u chorych z negatywną wczesną oceną PET jest przedmiotem badań klinicznych. W wybranych przypadkach (przeciwwskazania do radioterapii) w leczeniu wczesnych stadiów HL możliwe jest stosowanie samej chemioterapii według schematu ABVD (4–6 cykli).

Chorzy w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka A/B i CS III–IV wg GHSG)

W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją (CR) po 4 cyklach lub 8 cykli u tych, którzy osiągną jedynie częściową remisję (PR, *partial remission*) po 4 cyklach. Alternatywnie, szczegól-

nie u chorych z wysokim IPS (≥ 3), można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu CR kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych. Natomiast w przypadkach uzyskania jedynie PR lub stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) po 4 cyklach BEACOPP w dawkach eskalowanych należy zastosować kolejne 4 takie cykle (łącznie 8 cykli). Wyniki metaanalizy obejmującej ponad 10 000 chorych z 14 badań klinicznych z zastosowaniem różnych cykli chemioterapii wykazały, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanych postaci HL schemat BEACOPP wykazuje przewagę nad ABVD w odniesieniu do OS. Wydaje się jednak, że schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną.

Rola radioterapii w leczeniu zaawansowanych postaci HL pozostaje przedmiotem kontrowersji. Rutynowo jest ona stosowana w przypadkach wyjściowej dużej masy guza (*bulky*) lub na zmiany resztkowe ($> 1,5$ cm PET+) w dawce 30–36 Gy. Ostatnie dane wskazują, że radioterapia uzupełniająca nie jest konieczna w przypadku obecności zmian resztkowych PET (–).

U chorych na NLPHL w stadium zaawansowania IA bez czynników ryzyka można zastosować wyłącznie radioterapię IF-RT w dawce 30 Gy. Pozostałe stadia powinny być leczone podobnie jak cHL.

Ważną rolę w zmniejszaniu ryzyka nawrotu lub pierwotnej oporności odgrywa właściwe prowadzenie leczenia pierwszej linii. Szczególnie istotne jest dobranie odpowiedniego zestawu cytostatycznego. Na przykład pierwotna oporność często występuje u osób z dużym guzem śródpiersia lub u chorych w zaawansowanych stadiach z IPS ≥ 3 i w tych grupach optymalnym leczeniem wydaje się schemat BEACOPP w dawkach eskalowanych. Bardzo ważne jest zachowanie określonej protokołem intensywności dawki. Stosowanie czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) pozwala uniknąć opóźnienia cykli chemioterapii lub zmniejszania dawek cytostatyków. W uzasadnionych przypadkach (wczesne stadia HL i duża masa guza) należy prowadzić leczenie skojarzone z zastosowaniem chemioterapii i uzupełniającej radioterapii. Szczególnych starań należy dołożyć, aby we właściwy sposób monitorować leczenie poprzez umiejętne wykorzystanie wczesnej oceny PET/KT. Przeprowadzenie tych badań po 4 kursach terapii pozwala wyodrębnić chorych z suboptymalną odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na leczenie. W ostatnich latach pojawia się także coraz więcej doniesień o prognostycznym znaczeniu PET/KT po 2. cyklu chemioterapii u chorych na HL w stadiach zaawansowanych, jakkolwiek ten sposób monitorowania nie jest jeszcze zaliczany do rutynowej praktyki klinicznej.

W przypadku nawrotu lub odpornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 36), takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna). Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracyklin i bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii. Chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół. W przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Ta metoda leczenia, obarczona znaczną toksycznością, pozwala na uzyskanie trwałych odpowiedzi u około połowy chorych z nawrotem.

Do negatywnych czynników rokowniczych u chorych z nawrotem/opornych przed auto-HSCT zalicza się między innymi: wznowę w czasie krótszym niż 12 miesięcy, stadium III/IV według Ann Arbor w nawrocie oraz wznowę w miejscach uprzednio napromienianych. Szczególnie źle rokującą grupą są pacjenci pierwotnie oporni na chemioterapię. Zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii z auto-HSCT umożliwia wyleczenie 50–60% chorych z nawrotową/oporną postacią HL. Najlepsze wyniki uzyskuje się u osób z późną wznową (> 12 mies.) i z zachowaną chemiowrażliwością.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową (TRM, *transplant related mortality*), sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) pozwala na uzyskanie dłużej przetrwać u około 20–30% chorych. Przyjmuje się, że metodę tę należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia auto-HSCT.

Radioterapia nie powinna być stosowana w monoterapii nawrotowych/opornych zaawansowanych postaci HL. Może jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów ogólnych i innych wymienionych czynników ryzyka. W tej grupie radioterapia jako jedyna forma leczenia pozwala na osiągnięcie ponad 70% CR i ponad 50% 5-letnich przeżyć. Radioterapia może być też wykorzystywana w leczeniu skojarzonym do eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej.

Istnieje grupa chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT. W tej grupie stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anty-CD30 powiązany kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli — auristatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.

Kryteria odpowiedzi na leczenie i monitorowanie przebiegu choroby

Ocena skuteczności leczenia we wczesnych stadiach HL (CS I/II) powinna być przeprowadzona po zakończeniu chemioterapii, a przed rozpoczęciem napromieniania, natomiast w stadiach zaawansowanych (CS III/IV) po pierwszych 4 cyklach chemioterapii. Ocena koń-

cową należy wykonać po zakończeniu leczenia. Powinna ona obejmować badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne oraz diagnostykę obrazową za pomocą KT i PET.

W celu oceny skuteczności leczenia HL do niedawna stosowano kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 roku. Kryteria te zostały zaktualizowane przez *International Harmonization Project* w 2007 roku poprzez włączenie w proces diagnostyczny wyników badań immunohistochemicznych, cytometrii przepływowej i PET. Dodatni wynik badania PET po zakończeniu leczenia może ujawnić obecność choroby resztkowej. Trzeba jednak pamiętać o wykluczeniu wyników fałszywie dodatnich, szczególnie jeśli badanie PET zostało wykonane zbyt szybko po zakończeniu terapii (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 37).

Wizyty kontrolne powinny się odbywać co 3 miesiące przez pierwsze pół roku od zakończenia terapii, następnie co 6 miesięcy do 4. roku, a później raz w roku. Wizyta powinna obejmować: wywiad, badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, OB oraz badania biochemiczne. Badania obrazowe powinny być wykonywane tylko w przypadku wystąpienia objawów klinicznych sugerujących wznowę.

U młodych pacjentów należy kontrolować stężenie hormonów płciowych. Chorzy, którzy byli poddani radioterapii szyi, wymagają oceny stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) raz w roku przez przynajmniej 2 lata. Podczas wizyt kontrolnych należy zwracać uwagę na objawy związane z późną toksycznością terapii — choroby serca i płuc. Ponadto u pacjentów wyleczonych z HL istnieje większe ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów. Między innymi dlatego u osób napromienianych na śródpiersie powinno się wykonywać regularnie badania radiologiczne klatki piersiowej, a u kobiet także mammografię.

Rokowanie

Rokowanie w HL jest dobre, a odsetek wyleczeń sięga 80%. Około 10% chorych (szczególnie w zaawansowanych stadiach) nie osiąga CR, a u 20–30% pacjentów, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotu choroby.

Szczególne sytuacje kliniczne

Chłoniak Hodgkina występuje głównie u ludzi młodych, a w około 3% przypadków do zachorowania dochodzi w czasie ciąży. Planując postępowanie terapeutyczne u kobiety w ciąży z HL, należy uwzględnić życzenie matki, dynamikę i zaawansowanie HL oraz czas, jaki pozostał do rozwiązania. W większości przypadków możliwe jest doprowadzenie ciąży do planowego rozwiązania. W celu uniknięcia ekspozycji na promieniowanie jonizujące do oceny stopnia zaawansowania choroby powinno się zastosować rezonans magnetyczny lub ultrasonografię. Choroba rozpoznana w I trymestrze ciąży nie stanowi bezwzględnego wskazania do aborcji. Każda pacjentka powinna być oceniana indywidualnie. We wczesnych stadiach zlokalizowanych powyżej przepony, przy braku cech szybkiej progresji choroby pacjentka może pozostać pod obserwacją. W razie konieczności wdrożenia chemioterapii (obecność objawów B, zaawansowana choroba) można rozważyć stosowanie winblastyny w monoterapii w dawce 6 mg/m² co 2 tygodnie. Alternatywnie można zastosować napromienianie z wykorzystaniem specjalnych osłon na ograniczone pola małą dawką całkowitą (25 Gy). Ponadto można podawać kortykosteroidy, które nie tylko wykazują efekt przeciwcłoniakowy, ale i jednocześnie przyspieszają dojrzewanie płodu. Istnieją też dane wskazujące, że chemioterapia

ABVD może być zastosowana bezpiecznie od II trymestru ciąży. Należy dążyć do wcześniejszego porodu, a następnie rozpocząć standardową terapię systemową. W zaawansowanej ciąży można odroczyć leczenie do czasu porodu w 32.–36. tygodniu. Rokowanie u pacjentek z HL rozpoznanym w ciąży nie odbiega od rokowania podobnej populacji chorych niebędących w ciąży.

Zalecane piśmiennictwo

- Avigdor A., Bulvik S., Levi I. i wsp. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 126–132.
- Caporaso N.E., Goldin L.R., Anderson W.F., Landgren O. Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.* 2009; 15: 117–123.
- Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. i wsp. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586.
- 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: 2386–2395.
- Diehl V., Sextro M., Franklin J. i wsp. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 776–783.
- Engert A., Franklin J., Eich H.T. i wsp. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3495–3502.
- 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.
- Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. i wsp. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a Joint Italian-Danish Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3746–3752.
- Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–1514.
- Hutchings M., Loft A., Hansen M. i wsp. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52–59.
- Juszczyński P. Mikrośrodowisko komórek Reed-Sternberga w klasycznym chłoniaku Hodgkina — rola patogenezyczna i cel terapeutyczny. *Hematologia* 2011; 1: 1–14.
- Klimm B., Engert A. Combined modality treatment of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.* 2009; 15: 143–149.
- Küppers R., Engert A., Hansmann M.L. Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3439–3447.
- Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. 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: 1630–1636.
- Markova J., Kobe C., Skopalova M. i wsp. FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1270–1274.
- Mikhaeel N.G., Hutchings M., Fields P.A., O'Doherty M.J., Timothy A.R. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1514–1523.
- Steidl C., Connors J.M., Gascoyne R.D. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1812–1826.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Zaucha J.M. Optymalizacja i indywidualizacja leczenia chłoniaka Hodgkina z wykorzystaniem wczesnego badania PET. *Hematologia* 2011; 1: 15–22.